

il Diabete

Vol. 33, N. 3, ottobre 2021



– RASSEGNE

Differenze di genere nel diabete mellito di tipo 1 e di tipo 2: i dati italiani

Diabete post trapianto d'organo

La gestione interdisciplinare della patologia degenerativa articolare nel paziente con diabete di tipo 2: prospettiva ortopedica

– EDITORIALI

Neuropatia diabetica dolorosa e depressione: oltre una semplice coesistenza per capire e trattare il dolore

– AGGIORNAMENTO DALLA LETTERATURA

Prevalenza di depressione e ansia in soggetti adulti con malattia cardiovascolare e diabete 1995-2019: dati degli studi norvegesi HUNT

– JOURNAL CLUB

– MEDICINA TRASLAZIONALE: APPLICAZIONI CLINICHE DELLA RICERCA DI BASE

Fattori nutrizionali, metilazione del DNA e rischio di diabete di tipo 2 e obesità: nuove sfide e prospettive future

– AGGIORNAMENTO IN TEMA DI TECNOLOGIE

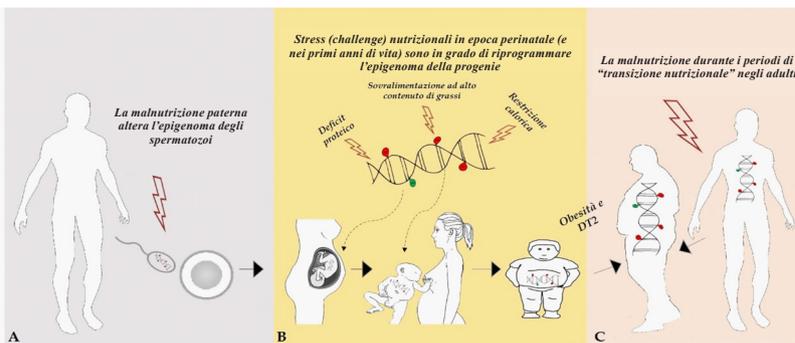
La tecnologia nella gestione della terapia nutrizionale: considerazioni attuali e prospettive future

– LA VITA DELLA SID

Linee Guida per la terapia del diabete mellito di tipo 2

Società Italiana Diabetologia (SID)-Associazione Medici Diabetologi (AMD)

Epigenetica e malattia metabolica



il Diabete

Organo ufficiale della
Società Italiana di Diabetologia

Direttore Scientifico

Sebastiano Squatrito (Catania)

Co-direttori

Gloria Formoso (Chieti)
Lucia Frittitta (Catania)
Simona Frontoni (Roma)
Marta Letizia Hribal (Catanzaro)
Lorella Marselli (Pisa)
Giuseppe Defeudis (YoSID)

Comitato di Redazione

Benedetta Bonora (Padova)
Fabio Broglio (Torino)
Stefano Ciardullo (Milano)
Francesca Cinti (Roma-Cattolica)
Giuseppe Daniele (Pisa)
Angela Dardano (Pisa)
Ilaria Dicembrini (Firenze)
Antonio Di Pino (Catania)
Francesca Fiory (Napoli)
Luigi Laviola (Bari)
Anna Leonardini (Bari)
Roberta Lupoli (Napoli-Federico II)
Ernesto Maddaloni (Roma-Sapienza)
Daria Maggi (Roma-Campus)
Alessandro Mantovani (Verona)
Matteo Monami (Firenze)
Mario Luca Morieri (Padova)
Antonio Nicolucci (Pescara)
Emanuela Orsi (Milano)
Pia Clara Pafundi (Napoli-Vanvitelli)
Lorenzo Piemonti (Milano)
Francesca Porcellati (Perugia)
Ivana Rabbone (Torino)
Elena Succurro (Catanzaro)
Dario Tuccinardi (Roma-Campus)

Responsabili di Redazione

Andrea Tumminia (Catania)
Agostino Milluzzo (Catania)
Rosario Le Moli (Catania)

CONSIGLIO DIRETTIVO SID

Presidente

Agostino Consoli (Chieti)

Presidente Eletto

Angelo Avogaro (Padova)

Tesoriere

Marta Letizia Hribal (Catanzaro)

Segretario

Gloria Formoso (Chieti-Pescara)

Consiglieri

Fabio Broglio (Torino)
Massimo Federici (Roma)
Luigi Laviola (Bari)
Giuseppe Lepore (Bergamo)
Raffaele Napoli (Napoli)
Massimiliano Petrelli (Ancona)
Lorenzo Piemonti (Milano)
Salvatore Piro (Catania)
Sabrina Prudente (Roma)
Anna Solini (Pisa)
Giovanni Targher (Verona)

UFFICIO DI PRESIDENZA SID 2018-2020

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

Sommario

– RASSEGNE A CURA DI LUCIA FRITTITTA E SEBASTIANO SQUATRITO

179 **Differenze di genere nel diabete mellito di tipo 1 e di tipo 2: i dati italiani**

Giuseppina T. Russo, Valeria Manicardi, Maria Chiara Rossi, Emanuela Orsi, Anna Solini

201 **Diabete post trapianto d'organo**

Valeria Grancini, Alessia Gaglio, Veronica Resi, Emanuela Orsi

217 **La gestione interdisciplinare della patologia degenerativa articolare nel paziente con diabete di tipo 2: prospettiva ortopedica**

Francesco Pegreffì, Stefania Cagnetta, Riccardo Antola, Jean Calleia Agius

– EDITORIALI A CURA DI SIMONA FRONTONI

230 **Neuropatia diabetica dolorosa e depressione: oltre una semplice coesistenza per capire e trattare il dolore**

Vincenza Spallone, Ilenia D'Ippolito

– AGGIORNAMENTO DALLA LETTERATURA A CURA DI MARTA LETIZIA HRIBAL

248 **Prevalenza di depressione e ansia in soggetti adulti con malattia cardiovascolare e diabete 1995-2019: dati degli studi norvegesi HUNT**

250 – **JOURNAL CLUB** A CURA DI MARTA LETIZIA HRIBAL

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

252 **Fattori nutrizionali, metilazione del DNA e rischio di diabete di tipo 2 e obesità: nuove sfide e prospettive future**

Luca Parrillo, Mattia Costanzo, Michele Campitelli, Giuseppe Cacace, Gregory Alexander Raciti, Francesco Beguinot

– AGGIORNAMENTO IN TEMA DI TECNOLOGIE A CURA DI GLORIA FORMOSO

264 **La tecnologia nella gestione della terapia nutrizionale: considerazioni attuali e prospettive future**

Giorgia Centorame, Maria Pompea Antonia Baldassarre, Natalia Di Pietro, Gloria Formoso

– LA VITA DELLA SID

274 **Linee Guida per la terapia del diabete mellito di tipo 2**

Società Italiana Diabetologia (SID)-Associazione Medici Diabetologi (AMD)

PLATINUM CIRCLE



GOLDEN CIRCLE



SILVER CIRCLE



il Diabete

Vol. 33, N. 3, ottobre 2021

Direzione Scientifica

Sebastiano Squatrito, Catania

Direttore Responsabile

Stefano Melloni

Associato all'Unione Stampa Periodica Italiana



Copyright © 2021 SID

Società Italiana di Diabetologia

ISBN Online 978-88-6923-862-8

ISSN Online 1720-8335

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



Bononia University Press

Bononia University Press

Via Saragozza 10 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

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.

Carissimi Soci, Lettori, Amici

Scrivo queste righe con un senso di profonda commozione, mista allo sgomento che ci coglie di fronte alle misteriose combinazioni del destino.

Nello spazio di 2 mesi (dal 25 giugno al 23 agosto di quest'anno) abbiamo perso due grandi Maestri della Diabetologia e della Endocrinologia, e della Medicina in genere: il Prof. Riccardo Giorgino ed il Prof. Michele Muggeo.

Entrambi, tra le molte cose importanti e prestigiose che hanno marcato le Loro carriere e le Loro vite e restano a noi come preziosa eredità, sono stati Presidenti della nostra Società Italiana di Diabetologia. Uno dopo l'altro, così come uno dopo l'altro ci hanno salutato.

I loro allievi hanno scritto, molto meglio di quanto avrei saputo fare io, il Loro commosso ricordo.

Io desidero solo testimoniare ad entrambi la immensa gratitudine, mia personale e della SID tutta, per quanto hanno fatto per la nostra Comunità Clinica e Scientifica.

Ho avuto l'onore ed il privilegio di conoscerLi bene e di collaborare con Loro in numerose occasioni: in ciascuna di esse ho imparato. Sono certo che così è stato per tutti coloro che hanno avuto la fortuna di incontrarLi.

Il Loro esempio continuerà ad esserci da guida, il Loro ricordo Li manterrà parte viva della nostra Società Scientifica e della nostra Comunità Accademica.

Agostino Consoli

In memoria del prof. Riccardo Giorgino

Luigi Laviola, a nome di tutti i suoi allievi

Sezione di Medicina Interna, Endocrinologia, Andrologia e Malattie Metaboliche, Dipartimento dell’Emergenza e dei Trapianti di Organi, Università degli Studi di Bari Aldo Moro

Il professor Riccardo Giorgino, uno dei padri fondatori dell’Endocrinologia italiana, il Maestro della comunità diabetologica ed endocrinologica pugliese, ci ha lasciati il 25 maggio 2021. Il 23 giugno avrebbe compiuto 88 anni, 64 dei quali dedicati ai pazienti e agli allievi, come Egli stesso amava dire. Infaticabile lavoratore, grande organizzatore, dotato della intuizione, della perseveranza e del metodo del vero leader, ha contribuito in maniera importante allo sviluppo della cultura della diabetologia e della endocrinologia in tutti i campi: scientifico, clinico e politico; non solo nella sua sede ma a livello nazionale ed internazionale.

Nato a Crotone, aveva conseguito nel 1957 la laurea in Medicina e Chirurgia, presso l’Università degli Studi di Roma “La Sapienza”. Si era successivamente specializzato in Medicina Interna presso l’Università degli Studi di Bari nel 1962, in Endocrinologia e Malattie Metaboliche presso l’Università degli Studi di Roma “La Sapienza” nel 1967 e in Gerontologia e Geriatria presso l’Università degli Studi di Firenze nel 1968.

Il suo percorso formativo si era arricchito con la frequenza dell’Istituto di Farmacologia dell’Università degli Studi di Parma, con il prof. Vittorio Erspamer, nel 1961, e successivamente, nel 1968-69, dell’Istituto di Endocrinologia della Facoltà medica dell’Università di Marsiglia, sotto la guida del prof. Jean Vague.

Riservato per carattere e per attitudine, non era uso al parlare di sé nella vita ordinaria. Tuttavia, il ricordo dell’esperienza umana e professionale dei suoi anni di formazione compariva a volte nei suoi discorsi, quando rivolgendosi ai suoi allievi faceva riferimento a qualche episodio della sua vita romana o del periodo passato all’estero. Da questi brevi cenni trapelava l’entusiasmo di un ambito culturale che lo aveva sempre appassionato, la fortissima motivazione all’eccellenza, e il senso di profondo rispetto e gratitudine per coloro che gli avevano mostrato la via e che considerava i suoi Maestri.

Tra questi, un posto particolare era riservato al professor Virgilio Chini, sotto la cui guida aveva mosso i primi passi della sua vita accademica e istituzionale: assistente volontario, poi incaricato e quindi ordinario, con qualifica di aiuto dal 1971 al 1980 presso l’Istituto di Clinica Medica dell’Università di Bari. Andava particolarmente orgoglioso del suo ruolo di aiuto del prof. Virgilio Chini, che nominava spesso come punto di riferimento fondamentale della sua vita e come esempio di competenza professionale, rigore scientifico e senso istituzionale: un patrimonio di valori che rappresentavano per lui un ideale testimone da passare alle generazioni successive di allievi e collaboratori.

L’Università di Bari deve moltissimo al suo costante e infaticabile impegno didattico e scientifico prestatosi in 40 anni di servizio, con stimolo continuo alla promozione delle attività e della crescita culturale dell’Università. A lui si deve la fondazione dell’Istituto di Clinica Medica, Endocrinologia e Malattie Metaboliche, della Scuola di Specializzazione in Endocrinologia e Malattie del Ricambio e del Corso di Laurea in Dietistica; fondamentale è stato il suo contributo per la nascita della Facoltà di Medicina e Chirurgia dell’Università di Foggia.

La sua attività scientifica, testimoniata da oltre 300 pubblicazioni tra libri di testo, lavori originali e rassegne, ha coperto tutti i settori dell’ambito culturale dell’Endocrinologia e delle Malattie metaboliche, con particolare riferimento allo studio del diabete, dell’obesità, dei carcinomi della tiroide, della fisiopatologia del sistema adrenergico e della ipertensione endocrina.

Molte delle sue inesauribili energie sono state dedicate all’attività istituzionale, non solo a livello locale nell’Università di Bari, ma anche a livello ministeriale come componente della Commissione Unica del Farmaco del Ministero della Salute, e nell’ambito di Società Scientifiche Nazionali e Internazionali, in qualità di componente della Commissione Scientifica, componente del Consiglio Direttivo e Presidente Nazionale della Società Italiana di Endocrinologia e della Società Italiana di Diabetologia, e di vice-Presidente del *Mediterranean Group for the Study of Diabetes*.

Un impegno particolare, nella sua vita piena e produttiva, è sempre stato dedicato alla SID, che considerava la sua casa. Sempre attento alle dinamiche della Società e a cogliere i segni del presente per guidare lo sviluppo futuro, il professor Giorgino ha partecipato alle attività istituzionali SID lungo tutto l'arco della sua vita professionale. Presidente nazionale negli anni 1998-2000, è ricordato come il "Presidente della svolta", con la creazione della Onlus e della prima Fondazione della SID (La FO.RI.SID), con i primi finanziamenti importanti ed i primi grandi trial della Società (NIRAD, GENFIEV, MIND-IT) che sono e resteranno "milestones" della storia della diabetologia nel nostro paese.

Non ultima, la pluriennale Direzione della rivista scientifica "Il Diabete", organo ufficiale della Società Italiana di Diabetologia, che ha seguito con la sua consueta attenzione, precisione e lungimiranza.

Tutti ricordano la sua capacità di fronteggiare a testa alta qualunque situazione, le sue doti di organizzatore meticoloso e lungimirante e di tessitore di relazioni, con la dichiarata volontà di cercare e trovare, sempre, le soluzioni migliori per tutti. Memorabile la sua ironia, in grado di "fotografare" con poche parole, una situazione, una persona, un contesto, e che non risparmiava neanche verso sé stesso, come tutti i grandi: indimenticabile il suo duetto con Renzo Arbore, a conclusione del Congresso della Società italiana di Diabetologia, a Bari, nel 2000.

Per noi, suoi allievi, ricordarlo significa testimoniare la solidità e le profonde radici della comunità endocrinologica e diabetologica pugliese, di cui il professor Giorgino è stato il fondatore e il Maestro. Una eredità significativa e impegnativa, che raccogliamo e condividiamo, con le parole con cui egli stesso concludeva la prefazione di uno dei suoi libri: "Il cammino prosegue, e sono sicuro che, grazie a chi ha raccolto questa eredità, raggiungerà mete più fulgide".



In memoria del prof. Michele Muggeo

Enzo Bonora, Riccardo Bonadonna e Paolo Moghetti a nome di tutti i suoi allievi

Nella notte fra il 22 e il 23 agosto 2021, all'età di 82 anni, si è spento serenamente nella sua abitazione di Padova, accanto alla sua amata moglie Maria, il prof. Michele Muggeo, fondatore della Scuola Endocrino-Metabolica di Verona e nostro illuminato Maestro.

Nato a Barletta nel 1938, il prof. Muggeo si è laureato a Padova nel 1964, formandosi e crescendo professionalmente nella Scuola dei Professori Patrassi e Crepaldi, dapprima come medico interno e poi come assistente volontario, assistente di ruolo e infine come aiuto universitario. Negli anni Sessanta e Settanta ha acquisito ben sei specializzazioni, nell'ordine Ematologia, Cardiologia, Medicina Interna, Gerontologia e Geriatria, Endocrinologia, Diabetologia e Malattie del Ricambio, e, giovanissimo, una libera docenza in Semeiotica Medica. Nella seconda metà degli anni Settanta ha trascorso un lungo periodo di studio e ricerca come Visiting Scientist presso la Diabetes Branch dell'NIH di Bethesda, MD, USA, a fianco di ricercatori del calibro di Jesse Roth, Ronald Kahn, Philip Gorden, Jeffrey Flier, Robert Bar, Emmanuel Van Obberghen, Pierre De Meyts, Len Harrison, Barry Ginsberg. Nel 1980 è stato chiamato come Professore Ordinario di Endocrinologia dall'Università di Ancona e due anni dopo dall'Università di Verona, dove ha operato per quasi trent'anni, fino alla quiescenza nel 2009, essendone poi nominato Professore Emerito. Negli anni trascorsi presso l'Università di Verona ha diretto dapprima la Scuola di Specializzazione in Diabetologia e Malattie del Ricambio e la Scuola di Specializzazione in Endocrinologia e dal 1991 la Scuola di Specializzazione in Endocrinologia e Malattie del Metabolismo. Ha anche coordinato il Dottorato di Ricerca in Malattie Cronico-Degenerative e in seguito quello in Scienze Mediche Cliniche e Sperimentali. Per oltre 25 anni è stato direttore del Centro di Verona del Gruppo di Studio delle Malattie Dismetaboliche e dell'Aterosclerosi.

La sua attività scientifica ha spaziato da studi sulla fisiopatologia della secrezione del GH a pionieristiche ricerche sul recettore insulinico, da studi sulla fisiopatologia dell'insulinoresistenza a ricerche sull'epidemiologia del diabete e delle sue complicanze. Numerosi i contributi derivati dal Verona Diabetes Study che lui ha ideato e guidato per anni. I suoi studi hanno portato alla pubblicazione di oltre 300 lavori, di cui oltre la metà su prestigiose riviste internazionali. Ha anche contribuito alla stesura di capitoli di numerosi trattati e atti di congressi nazionali e internazionali. Ha fatto parte dell'Editorial Board di numerose riviste e per moltissime di esse ha esercitato la funzione di revisore. La sua ricerca è stata finanziata dal Ministero dell'Università, dal Ministero della Salute, dal CNR e da varie altre istituzioni nazionali e internazionali.

Il prof. Muggeo è stato membro attivissimo della Società Italiana di Diabetologia (SID), svolgendo vari compiti fra cui il coordinamento del Gruppo di Studio per l'Educazione (GISED, 1981-1991). È stato per due quadrienni membro del consiglio direttivo SID (1986-1990 e 1998-2002) e nel biennio 2000-2002 ne è stato Presidente, organizzandone il Congresso Nazionale a Verona nel 2002. La SID l'ha successivamente nominato Presidente Onorario. È stato componente del Consiglio Direttivo della Società Italiana di Endocrinologia (SIE) nel quadriennio 1982-1986, membro della Commissione designata a elaborare il nuovo statuto della società nel 1985 e organizzatore di due congressi nazionali tenutisi a Verona nel 1988 e nel 2007. È stato anche membro di altre società scientifiche in Italia, oltre che della American Diabetes Association e della European Association for the Study of Diabetes, del cui gruppo di studio sulla Epidemiologia (EDEG) ha organizzato un convegno a Verona nel 1999. Qualche anno prima, sempre a Verona, aveva organizzato il 4° International Symposium on Insulin Receptor and Insulin Action. Nel complesso, l'attività organizzativa di eventi scientifici locali, regionali, nazionali e internazionali è sempre stata intensa.

Michele Muggeo era una persona di un'onestà cristallina, incrollabilmente leale e sincero, generoso, disponibile, socievole e ospitale. Quanto era serio e impegnato nel lavoro, tanto diventava amicale, empatico e affettuoso nelle pause di lavoro e nella convivialità. Gli piaceva avere persone intorno a cui offrire qualcosa. Era un buono. Una brava persona.

Nel suo lavoro Michele Muggeo era appassionato, instancabile, meticoloso, tenace, lucido e lungimirante. Aveva un innato spirito di sacrificio, una inesauribile percezione del proprio dovere e un fortissimo senso di appartenenza. Fosse questa l'Università, l'Ospedale, la struttura che dirigeva, la comunità diabetologica ed endocrinologica italiana, la cerchia di amici e colleghi italiani e di oltre confine. È stato uno straordinario promotore della endocrinologia e della diabetologia italiana in tutte le loro espressioni: scientifiche, cliniche, formative, divulgative e ha alimentato spesso collaborazioni per far crescere i suoi ma anche gli altri. Molti, in vari contesti, sono maturati e cresciuti professionalmente grazie ai suoi consigli e alle sue ispirazioni.

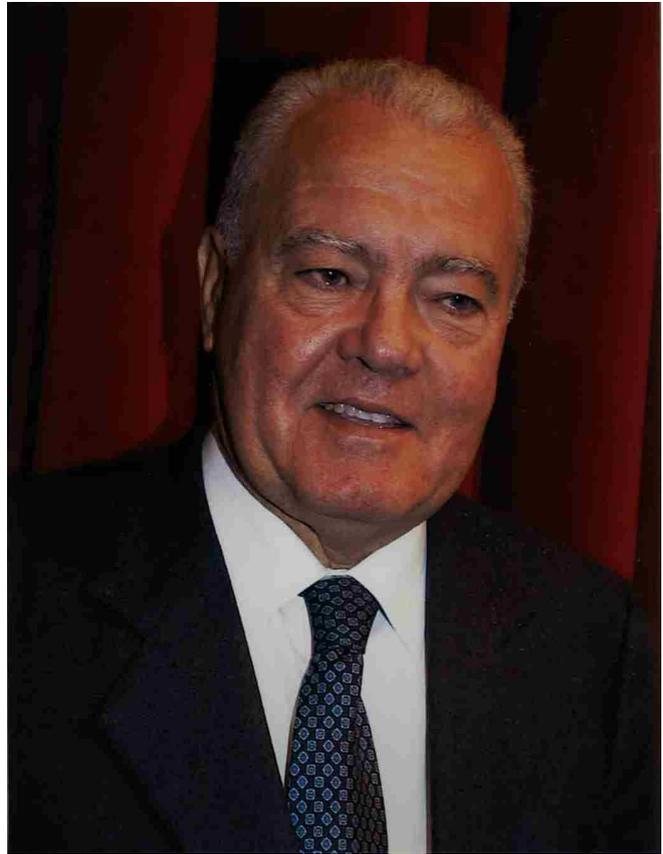
Tuttavia, i tre aggettivi che a nostro avviso meglio lo descrivono nel contesto lavorativo sono visionario, trascinatore e costruttore.

Visionario, nel senso positivo del termine, perché pensava in grande e vedeva certe cose prima di altri, nel campo scientifico, didattico e clinico. Intuì, lui che aveva solide basi in campo molecolare e fisiopatologico, l'importanza dell'epidemiologia nel campo del diabete. Intuì la necessità di essere innovativi nella trasmissione della conoscenza agli altri, fossero questi specialisti, medici del

territorio, infermieri, farmacisti o altre figure professionali, persone con il diabete. Intuì, che certe patologie, come il piede diabetico o l'ipercolesterolemia familiare, meritavano più attenzione e compassione. Compassione che ebbe sempre in abbondanza, unitamente all'empatia, nella sua attività di medico.

Trascinatore perché quando individuava un obiettivo ti faceva complice nella passione per lo stesso, ti stimolava, ti faceva capire che era la scelta più appropriata anche quando tu eri perplesso e poi ti trascinava verso quell'obiettivo. Verso il successo che lui vedeva come un successo di gruppo più che suo personale.

Costruttore perché ha fondato dal nulla una scuola e una struttura assistenziale che hanno una collocazione di prestigio nel panorama nazionale e internazionale. Quando arrivò a Verona nel 1982 era solo e osteggiato dall'ambiente, percepito come un estraneo forse di passaggio. Non si è arreso mai di fronte a nulla, indomito, e poco a poco, anno dopo anno, è riuscito ad attrarre persone, a ottenere spazi e attrezzature e personale di ruolo. E quando non otteneva personale di ruolo, generava posti precari cercando, fino allo sfinimento, fondi per sostenerli, senza abbandonare mai nessuno. È riuscito a far crescere in maniera esponenziale quello che aveva fondato dal nulla senza aiuti politici o accademici particolari, senza compromessi di sorta, solo duro lavoro. Non si è mai vantato di questo, eppure, da uomo solo a cui era stata concessa una stanzetta di 15 metri quadrati e l'uso di una porzione di un bancone di laboratorio, in 25 anni ha costruito una struttura in cui lavorano quasi 100 persone, producendo scienza, formazione e assistenza come in poche altre sedi in Italia. Tutto perché lui nel 1982 aveva guardato oltre, gettato le fondamenta e lavorato alacremente per realizzare quello che allora sembrava un sogno impossibile. Lui, il visionario, il trascinatore, il costruttore. Questo è stato e per noi sempre sarà Michele Muggeo: un vero e inarrivabile Maestro nella ricerca, nella didattica e nella clinica. Non è stato però solo questo per noi, che per molti anni abbiamo avuto il privilegio di lavorare al suo fianco. È stato anche un formidabile esempio di grande umanità e dell'arte di saper cogliere nel quotidiano motivi per sorridere o per entusiasmarsi. A lui andrà sempre il nostro pensiero affettuoso e riconoscente.



Differenze di genere nel diabete mellito di tipo 1 e di tipo 2: i dati italiani

Giuseppina T. Russo¹, Valeria Manicardi², Maria Chiara Rossi³,
Emanuela Orsi⁴, Anna Solini⁵

¹Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università di Messina; ²Coordinatore Gruppo ANNALI AMD, Reggio Emilia; ³CORESEARCH – Center for Outcomes Research and Clinical Epidemiology, Pescara; ⁴Fondazione IRCCS Cà Grande Ospedale Maggiore Policlinico di Milano; ⁵Dipartimento di Patologia Chirurgica, Medica, Molecolare e di Area Critica, Università di Pisa

DOI: <https://doi.org/10.30682/ildia2103a>

INTRODUZIONE

Nella letteratura scientifica, i termini “sesso” e “genere” sono spesso utilizzati in modo intercambiabile, generando qualche confusione. Il termine sesso si riferisce alle caratteristiche biologiche di un individuo legate al suo corredo cromosomico e agli ormoni sessuali, mentre il termine genere fa riferimento ad un concetto multidimensionale, determinato dal contesto sociale, religioso, culturale e da fattori comportamentali. È importante sottolineare come questi aspetti possano intersecarsi e interagire tra loro ed influenzare la prevalenza e l'incidenza delle più importanti malattie croniche non trasmissibili, come le malattie cardiovascolari (CVD) e neurodegenerative, il cancro, il diabete mellito e le sue complicanze (1).

Nel diabete, in particolare, le influenze di sesso e genere sulle manifestazioni cliniche della malattia sono così interconnesse da essere spesso indistinguibili: basti pensare alle implicazioni legate all'obesità, più frequente e più rischiosa nelle donne rispetto agli uomini con diabete, per cause genetiche e/o ormonali (sesso), ma anche sociali, ambientali, psicologiche (genere) (2-3). Per tali motivi, in questa rassegna verrà utilizzato il termine di sesso/genere per far riferimento alle differenze riscontrate tra uomini e donne nella malattia diabetica e nelle sue complicanze.

Numerosi studi hanno evidenziato differenze di sesso/genere nei dati epidemiologici sul diabete. Nel mondo, la prevalenza del diabete mellito di tipo 2 (DMT2) è tuttora in aumento, soprattutto nell'età infantile, nell'adolescenza e nel sesso femminile (4). Infatti, seppur globalmente il diabete sia più frequente nel sesso maschile, poiché l'obesità è più frequente tra le donne, soprattutto nei paesi con un basso profilo socio-economico, la sua prevalenza tra le donne è in continuo aumento (5-6).

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 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

Secondo i dati Istat (7), oltre 3 milioni 200 mila persone in Italia dichiarano di essere affette da diabete (il 5,3% dell'intera popolazione, superando il 16% fra le persone con oltre 65 anni), con una prevalenza che è quasi raddoppiata in trent'anni in ragione, tra l'altro, dell'invecchiamento della popolazione e di più precoci diagnosi e migliori cure, che aumentano la sopravvivenza dei pazienti con diabete. Anche i dati Istat riportano differenze di genere, dal momento che il diabete è fortemente associato allo svantaggio socioeconomico, e le donne pagano di più il costo delle disuguaglianze, avendo in media un più basso titolo di studio ed una maggiore mortalità negli strati sociali più svantaggiati rispetto a quanto osservato negli uomini. Inoltre, lo svantaggio socio-economico è fortemente legato all'obesità, tra i 45-64enni la percentuale di persone obese che soffrono di diabete è del 28.9% per gli uomini, e del 32.8% per le donne.

Differenze nella epidemiologia del diabete di tipo 2 (DMT2) sono state riportate anche negli studi italiani. Nel Verona study (8) la prevalenza del DMT2 era più alta negli uomini fino all'età di 69 anni e nelle donne dopo i 75, con tassi di mortalità nella coorte diabetica significativamente più alti rispetto alla popolazione non diabetica a tutte le età, soprattutto nelle donne nella fascia di età 65-74, che mostravano un rapporto osservato/atteso superiore agli uomini (2.27, IC 1.92-2.66, vs 1.50, IC 1.30-1.72). Più recentemente, lo studio ARNO (9) che prende in esame ogni aspetto dell'assistenza ambulatoriale e ospedaliera in Italia (~20% dei cittadini italiani) ha rilevato una prevalenza del diabete del 6.2% (6.5% negli uomini vs 5.9% nelle donne, $p < 0.001$), con una età media di 69 ± 15 anni. Rispetto ai soggetti non diabetici, i pazienti con diabete hanno ricevuto più prescrizioni di qualsiasi farmaco (+30%, $p < 0.001$), ma hanno anche eseguito un numero maggiore di esami di laboratorio, radiologici, visite specialistiche ambulatoriali (+20%, $p < 0.001$), oltre a maggiori ricoveri (+86%, $p < 0.001$) e degenze più lunghe (+1.4 giorni, $p < 0.001$), anche su dati che prescindono dai ricoveri per SarsCov-2.

Le differenze tra uomini e donne con diabete non riguardano però solo i dati di prevalenza, ma investono la malattia in tutte le sue molteplici manifestazioni, in questa rassegna verranno riassunti i dati della diabetologia italiana sulle differenze di sesso e genere nel DMT2 e DMT1.

DIFFERENZE DI SESSO/GENERE NELLE COMPLICANZE MACROANGIOPATICHE E NEI FATTORI DI RISCHIO CARDIOVASCOLARE NEL DMT2

È noto come il rischio di sviluppare le complicanze macroangiopatiche, ancora oggi la principale causa di morbilità e mortalità nel DMT2, sia modulato dal sesso e dal genere. Infatti, mentre il rischio di avere un evento cardiovascolare (CVD) è in termini assoluti maggiore negli uomini, quando paragonato alla popolazione non diabetica, tale rischio è molto più elevato nelle donne. Una meta-analisi ormai datata di 37 studi prospettici (10) che ha incluso più di 447.064 pazienti con DMT2, ha dimostrato come il rischio relativo di eventi coronarici (Coronary Heart Disease, CHD) fatali fosse del 50% maggiore nelle donne rispetto agli uomini (RR 3.50, 95% CI 2.70-4.53 vs 2.06, 1.81-2.34; $p < 0.0001$). Il maggior impatto del DMT2 sul rischio CVD nelle donne è stato dimostrato anche nello studio INTERHEART, uno studio caso-controllo internazionale che ha coinvolto 15.152 casi e 14.820 controlli da 52 paesi (11). Le meta-analisi e gli studi prospettici internazionali che hanno indagato le differenze di genere nel DMT2 hanno infatti dimostrato come l'RR per CHD sia del 44%, quello per ictus del 27% e quello per morte CVD del 43% più alto nelle donne rispetto agli uomini (12-16), sebbene tali evidenze non siano state confermate da altri studi (17-18).

In Italia le differenze di genere nella incidenza e nei predittori di CHD sono stati indagati nello studio DAI (Diabetes and Informatics Study Group, Associazione Medici Diabetologi, Istituto Superiore di Sanità) su 11.644 pazienti con DMT2 CHD-free al baseline (6.032 donne e 5.612 uomini), seguiti per un periodo di 4 anni (19). Gli eventi CHD maggiori erano più frequenti negli uomini che nelle donne con DMT2 (28.8 vs 23.3), ma il gradiente donne-uomini era del 50% maggiore nelle donne rispetto alla popolazione generale, confermando il più forte impatto del diabete sul rischio CVD nel genere femminile.

Più recentemente, le differenze di genere nell'incidenza di eventi CVD maggiori nel DMT2 sono state analizzate utilizzando le informazioni del registro sul diabete di Reggio Emilia relativo agli anni 2012-2014 (20). In questo studio, l'eccesso di rischio legato al diabete rispetto alla popolazione generale era simile nelle donne e negli uomini per ictus (1.8 volte) e scompenso cardiaco (2.7 volte), mentre per l'infarto miocardico era maggiore nelle don-

ne (IRR 2.58, 95% CI 2.22-3.00 e IRR 1.78, 95% CI 1.60-2.00, nelle donne e negli uomini rispettivamente; p di interazione <0.0001). Analogamente, uno studio di registro su dati dalla Biobank nel Regno Unito con oltre 500.000 partecipanti ha dimostrato come il rischio di infarto miocardico fosse maggiore nelle donne con DMT2 (HR 2.33 [95% CI 1.96; 2.78]) rispetto agli uomini (1.81 [1.63; 2.02]) con un rapporto tra i due HR di 1.29 (21).

Anche i dati italiani sull'ictus sono in linea con le evidenze internazionali, che mostrano un eccesso di rischio legato al diabete nelle donne, fino ad oltre 8 volte maggiore in quelle di età compresa tra 35 e 54 anni (22). Uno studio italiano che ha valutato tutte le dimissioni per ictus ischemico in un database dei ricoveri della popolazione residente in Toscana, negli anni 2004-2011 (23), ha dimostrato come il DMT2 fosse associato ad un aumento del rischio di ictus con un odds ratio (OR; intervallo di confidenza 95%) di 1.31 (1.28-1.34) negli uomini e 1.24 (1.21-1.37) nelle donne. Le donne diabetiche, rispetto agli uomini, presentavano però un rischio di mortalità intraospedaliera più elevato dopo ictus ischemico (OR: 1.32; 1.06-1.64), mentre nei soggetti non diabetici non c'era differenza tra i sessi. Nello stesso *setting* (24), è stato dimostrato come il maggior rischio di primo ictus ischemico rispetto alla popolazione non diabetica diminuisse significativamente con l'età, risultando però più alto nelle donne di età compresa tra 55 e 74 anni rispetto agli uomini della stessa età. Il diabete, inoltre, aumentava il rischio di recidiva nelle donne, indipendentemente dall'età, e negli uomini al di sotto dei 70 anni.

Le potenziali differenze di genere negli eventi CVD maggiori sono state indagate anche in pazienti con DMT2 neo-diagnosticato e nel prediabete. Nonostante la diagnosi di diabete sia sempre più precoce, circa il 50% dei pazienti con DMT2 di neo-diagnosi presentano qualche complicanza micro- o macroangiopatica, in cui si evidenziano differenze di genere (25). Un recentissimo studio monocentrico italiano in pazienti neo-diagnosticati, trattati secondo le attuali Linee guida e seguiti per 51.2 mesi (26) ha identificato il sesso maschile, insieme a precedente malattia CVD, retinopatia ed un ritardo nell'avvio del trattamento, tra i predittori di eventi CVD precoci, sebbene solo i pregressi eventi CVD rimanessero significativi all'analisi multivariata. Riguardo al prediabete, uno studio recente che ha coinvolto una ampia coorte di adulti con normale tolleranza glucidica (NGT), prediabe-

te, e DMT2, ha valutato le potenziali differenze di genere nella prevalenza e nella incidenza di eventi CVD maggiori dopo 5.6 anni di follow-up (27). In questo studio, sebbene sia le donne con DMT2 sia quelle con prediabete presentassero un peggior profilo dei fattori di rischio CVD, solo le donne con DMT2 noto avevano un maggior rischio relativo di eventi CVD rispetto agli uomini, mentre nessuna differenza si osservava confrontando donne e uomini con prediabete. Gli stessi autori hanno inoltre dimostrato come al peggioramento della tolleranza glucidica, modifiche maladattative nel ventricolo sinistro fossero particolarmente evidenti nelle donne, contribuendo così a spiegare l'eccessivo *burden* di rischio CVD legato al diabete nelle donne (28).

Molto più limitate sono, ad oggi, le evidenze sulle potenziali differenze di genere nell'ambito dell'arteriopatia periferica (PAD), sia a livello internazionale sia nazionale. Mentre nello studio Framingham il rischio di *claudicatio* era significativamente maggiore nelle donne diabetiche rispetto a quelle senza diabete, con uno scarto maggiore che tra i partecipanti di sesso maschile (29), in uno studio italiano che ha indagato la prevalenza della macroangiopatia diabetica nei diversi distretti in soggetti con DMT2, l'età, il sesso maschile e la durata del diabete sono stati identificati quali fattori di rischio indipendenti per PAD (30). Inoltre, dettagliati dati italiani sul rischio di amputazioni per PAD (31), mostrano come gli uomini con diabete presentino un rischio maggiore di subire un'amputazione degli arti inferiori rispetto alle donne con un RR stimato di 2.6 (95% CI 2.5-2.8) per amputazioni minori e 2.0 (95% CI 1.9-2.2) per i principali LEA. Dal 2001 al 2010, il RR da maschio a femmina è aumentato da 2.3 a 3.1 per le amputazioni minori e da 1.8 a 2.6 per le amputazioni maggiori, in linea con quanto riportato nella letteratura internazionale (32-33).

Nonostante questa crescente mole di dati che indica un più alto rischio CVD correlato al DMT2 nelle donne, le ragioni alla base di questo eccesso di rischio sono in gran parte indeterminate. In generale, nelle donne, differenze di sesso nell'albero vascolare e nelle peculiari manifestazioni della CVD sono state messe in relazione a differente espressione genica, assetto ormonale e all'azione di specifici fattori di rischio, come l'ipertensione arteriosa (34).

Anche la macroangiopatia diabetica presenta nel sesso femminile, degli aspetti distintivi di ordine fisiopatolo-

gico, clinico, epidemiologico, razziale e sociale, ancora solo parzialmente indagati (35-37). Inoltre, una maggiore prevalenza e/o potenza di fattori di rischio comuni, differenze nel letto vascolare, effetti ormonali e diversi fattori non biologici sono stati identificati come possibili cause delle differenze di sesso/genere nei dati epidemiologici (6, 35-37). Il minor raggiungimento dei target raccomandati per i principali fattori di rischio CVD nelle donne rispetto agli uomini con DMT2 è riportato in modo consistente sia nella letteratura internazionale sia negli studi eseguiti in Italia. I dati degli Annali AMD (38) hanno dimostrato, in una coorte di 415.294 pazienti (45.3% donne, 54.7% uomini) con DMT2, un maggior rischio di avere HbA1c $\geq 9.0\%$, un valore di BMI ≥ 30 kg/m² e livelli di LDL-C ≥ 130 mg/dl rispettivamente di +14%, 42% e +50%, nelle donne rispetto agli uomini con DMT2. È stato inoltre osservato come la discrepanza uomo/donna nel controllo di questo fattore di rischio fosse maggiore nelle donne con DMT2 più anziane e con più lunga durata di malattia, a prescindere dal trattamento ipolipemizzante, che invece era paragonabile nei due sessi (39). La presenza di un profilo di rischio CVD meno vantaggioso nelle donne con DMT2 rispetto agli uomini e la maggior frequenza di fallimento terapeutico fra le donne è emerso anche dallo studio RIACE (40), uno studio osservazionale prospettico che ha indagato l'impatto della malattia renale su morbilità e mortalità in una popolazione di 15.773 pazienti con diabete di tipo 2 seguiti presso 19 centri antidiabetici italiani. Tali osservazioni sono confermate anche dallo studio MIND.IT (41) che ha dimostrato come il controllo della glicemia e dei maggiori fattori di rischio CVD fosse meno soddisfacente nelle donne rispetto agli uomini con DMT2.

Diverse evidenze internazionali hanno imputato il mancato raggiungimento dei target al fatto che i principali fattori di rischio CVD siano sotto-trattati nelle donne rispetto agli uomini con DMT2 (6, 42), tendenza non confermata negli studi italiani, che hanno consistentemente dimostrato come non vi sia disparità di trattamento, in termini di quantità e qualità di cura negli uomini e nelle donne seguite dai servizi di diabetologia in Italia (3).

I dati italiani suggeriscono, inoltre, un diverso impatto dei medesimi fattori di rischio CVD nei due generi. Senza dubbio i *fattori ormonali* giocano un ruolo chiave nel condizionare il dimorfismo sessuale anche nel diabete, sia

direttamente sia in modo indiretto, condizionando ad esempio la distribuzione del grasso corporeo (6, 43). Le donne con DMT2 sono più obese e presentano una maggiore prevalenza di obesità grave (6, 41, 44), oltre ad un maggior rischio CVD legato all'obesità (45). La *sindrome metabolica* è inoltre più frequente nelle donne con DMT2, a prescindere dai criteri utilizzati per la sua diagnosi (46). Tra i predittori di CHD, il già citato studio DAI (19) ha identificato predittori comuni (area geografica e microangiopatia) e predittori sesso/genere-specifici del rischio di sviluppare CHD: ipertensione e compenso glicemico negli uomini, dislipidemia aterogena nelle donne. Dati internazionali, inoltre, indicano come il cattivo compenso glicemico sia un fattore di rischio più importante per l'ictus nelle donne con DMT2 (47).

Dati su differenze di sesso/genere sono anche disponibili per l'ipertensione arteriosa e la dislipidemia aterogena (3, 6, 48). Le donne con DMT2 presentano, rispetto alle non diabetiche, livelli più elevati di trigliceridi e LDL-C, bassi valori di HDL-C e sottoclassi di HDL meno "ateroprotettive", legate al processo infiammatorio, con un diverso impatto sulla mortalità e sul rischio CVD (49-51).

DIFFERENZE DI SESSO/GENERE NELLE COMPLICANZE MACROANGIOPATICHE E NEI FATTORI DI RISCHIO CARDIOVASCOLARE NEL DMT1

I pazienti con DMT1 hanno un rischio CVD elevato, e questa evidenza è stata resa ancora più esplicita dalla stratificazione del rischio secondo le Linee guida ESC-EASD del 2019 (52): questa stratificazione applicata ai 34.705 DMT1 seguiti in 258 servizi di diabetologia in Italia nel 2018 (53) ha messo in evidenza che il 64.7% dei pazienti ha un rischio CVD molto elevato ed il 28.5% un rischio elevato, mentre solo il 6.8% ha un rischio moderato (54). Nel 2015 Rachel Huxley pubblica la prima metanalisi di 26 studi sulle differenze di genere nei tassi standardizzati di mortalità (SMR) di 214.114 DMT1: la mortalità per tutte le cause nelle donne è più elevata del 40% rispetto agli uomini, il rischio di ictus è maggiore del 37%, di malattia renale cronica del 44%, e di evento CVD fatale del 86%, mentre il rischio di un evento di coronaropatia è più che doppio rispetto ai maschi con DMT1. Non emergono differenze di genere, invece, per quanto concerne i suicidi e la mortalità per cancro (54). Questa meta-analisi pone per la prima volta quesiti rilevanti sulle differenze di genere nei

Tabella 1 ♦ Differenze di genere negli indicatori di esito intermedio nel DMT1

DMT1 – ANNALI 2011	M (%)	F (%)	P
n (%)	15.708 (54,5%)	13.094 (45,5%)	
Età x (anni)	44.5±16.0	45.0±17.0	0.17
Durata del diabete (anni)	18.3±13.0	18.8±13.0	
Indicatori di esito favorevole			
HbA1c ≤ 7.0% (≤ 53 mmol/m)	25.6	20.4	<0.0001
LDL-C < 100 mg/dl	41.4	41.5	0.91
BP ≤ 130/80 mmHg	61.5	69.5	<0.0001
Indicatori di esito sfavorevole			
HbA1c > 8.0% (> 64 mmol/m)	41.6	47.3	<0.0001
LDL-C ≥ 130 mg/dl	22.1	20.7	0.02
BP ≥ 140/90 mmHg	31.5	25.2	<0.0001
BMI ≥ 30 Kg/m ²	8.7	9.8	0.002
GFR ≤ 60 ml/m	7.8	9.6	<0.0001
MAU	30.1	24.7	<0.0001

I dati sono n, % e medie ± DS. Mod. da Annali AMD 2011 (56)

fattori di rischio CVD nel DMT1, sulla appropriatezza e intensità dei trattamenti e sulla qualità di cura di questa popolazione. I dati sulle differenze di genere nel DMT1 sono scarsi: una piccola casistica di DMT1 in Austria non ha mostrato differenze di sesso/genere nel compenso metabolico, ma nel controllo di altri fattori di rischio CVD, attribuite a sotto-trattamento con statine e aspirina (55). I primi dati italiani su una vasta casistica di persone con DMT1 – provenienti dagli Annali 2011 riesaminati in ottica di genere (56) – evidenziano differenze significative: sono stati studiati 28.802 DMT1, seguiti da 300 servizi di Diabetologia in Italia nel corso dell'anno indice 2011, di cui 15.708 M (54.5%) e 13.094 F (45.5%), di pari età (Tab. 1), e durata di malattia. La prevalenza del DMT1 è risultata, come nel DMT2, a sfavore del sesso maschile, a conferma della corretta rappresentazione epidemiologica di questa popolazione (57).

Non sono emerse differenze nel monitoraggio dei parametri essenziali per il controllo del diabete tra maschi e femmine, mentre sul controllo dei fattori di rischio CVD le differenze sono evidenti. L'abitudine al fumo prevale nei maschi e il BMI >30 Kg/m² nelle femmine, e gli indicatori di esito intermedio sia favorevoli che sfavorevoli

sono espressi in tabella 1. Mentre 1 maschio su 4 è a target per i livelli di HbA1c, solo 1 donna su 5 lo è. Viceversa, c'è un 9% in più di donne a target per i valori pressori rispetto ai maschi, mentre i pazienti a target per i livelli di LDL-C sono sovrapponibili. Le donne inoltre hanno il 30% in meno di probabilità di avere una HbA1c ≤7%, e il 33% in più di rischio di avere una HbA1c >8%. Le donne sono più frequentemente trattate con CSII (19.6% vs 13.9%), ma meno frequentemente con antipertensivi ed ipolipemizzanti. Quando i valori di LDL-C sono >130 mg/dl, le donne hanno il 49% in più di rischio di non essere trattate con ipolipemizzanti e il 17% in più di rischio di non essere trattate con antipertensivi per valori di PA >140/90 mmHg. Seppur difficile da dimostrare, è verosimile un ruolo dell'inerzia del medico nel trattare i fattori di rischio CVD o la resistenza dei pazienti ad affrontare un altro problema di salute. In estrema sintesi, le donne con DMT1 nel *real life* dei servizi di Diabetologia italiani mostrano una maggiore difficoltà nell'ottenere il target di HbA1c desiderato, mentre gli uomini tendono ad avere un minor controllo dei valori pressori. L'assetto lipidico invece – a differenza dei pazienti con DMT2 – non mostra sostanziali differenze di genere.

Tabella 2 ♦ Indicatori di esito intermedio favorevoli e sfavorevoli in base al genere nel DMT1

DMT1 – ANNALI 2018	M (%)	F (%)	P
Soggetti con HbA1c ≤7,0%	30.8	25.3	<0,001
Soggetti con HbA1c ≥8,0%	34.4	39.4	<0.001
Soggetti con colest.LDL <100 mg/dl	49.4	49.4	ns
Soggetti con colest.LDL ≥130 mg/dl	17.2	16.4	ns
Soggetti con PA ≥140/90 mmHg	30.7	24.3	<0.001
Soggetti con BMI ≥30 Kg/m ²	11.8	13.0	<0.01
Soggetti con micro/macroalb (%)	28.7	23.0	<0.001
Soggetti con eGFR <60 mg/dl*1.73 m ² (%)	6.7	8.3	<0.001
Soggetti fumatori (%)	30.1	21.6	<0.001

I dati sono %. Mod. da Annali AMD 2018 (60)

Alcuni studi di popolazione condotti in diversi continenti (Australia, USA, Europa) (58) e in Scozia (59) hanno confermato i nostri dati: le donne con DMT1 hanno un peggior compenso metabolico e gli uomini un peggior controllo dei valori pressori, mentre non emergono differenze nel pattern lipidico, a conferma che occorre approfondire le eventuali differenze biologiche e/o ormonali/psicologiche che determinano questi risultati. Per quello che concerne il controllo metabolico, i dati *real world* confermano la necessità di migliorare di molto la qualità di cura erogata ai pazienti DMT1 in Italia: se nel DMT2 si raggiunge il target di HbA1c nella metà dei pazienti, nei DMT1 non si va oltre un terzo di pazienti a target, con i migliori risultati ottenuti con l'uso delle tecnologie (CSII). A distanza di 6 anni dalla raccolta dati del 2011, nella raccolta Annali AMD 2018 (60) i pazienti DMT1 valutati sono stati 28.536, 13.048 donne (45.7%) e 15.488 uomini (54.3%) (Tab. 2), con il 16.6% dei pazienti che ha più di 65 anni. Gli indicatori di esito intermedio favorevole sono tutti significativamente migliorati sia negli uomini che nelle donne con DMT1, ma permangono le stesse differenze di genere già dimostrate nella casistica precedente (56): le donne con DMT1 raggiungono il target di HbA1c in una percentuale più bassa del 5.5% rispetto agli uomini, mentre quest'ultimi raggiungono i target pressori nel 6.4% in meno rispetto alle donne. I target lipidici sono decisamente migliorati, senza differenze di sesso/genere: poco meno del 50% dei DMT1, in entrambi i sessi, hanno LDL-C <100 mg/dl. I maschi fumano di più e le femmine sono leggermente più obese (60). Il dato sull'obesità nel DMT1

è aumentato progressivamente negli anni (dallo 0.4% nel 2004 al 13.4% nel 2018), ed è un problema che richiede una attenzione costante e nuove strategie per combatterlo.

Il trattamento con CSII riguarda il 12.6% dei DMT1, con una netta prevalenza di donne trattate con CSII, 15.5%, rispetto all'11.1% dei maschi. Ancora una volta l'analisi del compenso metabolico in base al tipo di trattamento mostra un miglioramento di entrambi i generi, ma con le stesse differenze a sfavore delle donne: l'HbA1c media scende da 8.0 a 7.6% nelle donne, mentre negli uomini scende da 7.8 a 7.5%; nelle donne l'HbA1c <7% è raggiunta nel 24.2% se in MDI vs il 30.9% se in CSII; negli uomini nel 30.3% in MDI vs 35.5% in CSII. Analogamente, migliorano gli esiti peggiori: HbA1c >8% nel 40.8% delle F in MDI vs 31.4 nelle F in CSII; 35.2 nei M in MDI vs 27% nei M in CSII (60). La conferma dopo 6 anni delle medesime differenze di genere (peggior compenso metabolico nelle donne, e peggior controllo pressorio nei maschi) induce a cercare differenze biologiche/ormonali e di risposta ai farmaci che spieghino questi risultati, coerenti con altri in letteratura (58-59). Lo Score Q è migliorato in entrambi i generi, senza differenze significative, con il 51.6% delle F e il 51.4% dei M che ha un valore >25. Lo Score Q è inoltre nettamente migliore sia negli uomini che nelle donne che sono trattati con CSII, ma solo nelle donne la differenza è significativa (26.7 vs 28.0; p=0,04), come se l'uso del microinfusore/sensore potesse ridurre a distanza il rischio CV delle donne con DT1.

Le variazioni ormonali (61) della vita della donna possono condizionare la variabilità glicemica e il peggior compenso metabolico che caratterizza le donne con DMT1, ma anche differenze psicologiche, di adattamento e di accettazione della malattia diabetica: la depressione, il peso della malattia prevalgono nelle donne con DMT1, anche se non sembrano influenzare il grado di compenso metabolico in questa piccola casistica (62), come invece dimostrato dallo studio BENCH-D per genere nei DMT2 (63), in una vasta osservazione *real life* in Italia.

DIFFERENZE DI SESSO/GENERE NELLE COMPLICANZE MICROANGIOPATICHE NEL DMT1 E DMT2

Differenze di sesso/genere sono state riportate anche nella prevalenza e nelle manifestazioni cliniche delle complicanze microangiopatiche in entrambi i tipi di diabete.

Nefropatia

Il sesso maschile si associa ad un aumentato rischio di progressione di insufficienza renale acuta (AKI) (64-65); al contrario, dati statunitensi molto recenti documentano come la malattia renale cronica (CKD) prevalga nella donna (15 vs 12%) (66), con un aumento del 28.2% nelle donne e del 25.3% nell'uomo registrato nella decade 2007-2017 (67). Una metanalisi del 2016 ha identificato il sesso maschile (HR 1.37) come determinante di progressione della CKD stadi 3-5 verso l'insufficienza renale terminale (68). Un effetto del sesso sul rischio di sviluppare malattia renale in corso di diabete (DKD) è riportato in modo molto contraddittorio nella letteratura scientifica. La inconsistenza di queste osservazioni può essere attribuita a molti fattori: diversità legata al sesso nei markers di filtrazione glomerulare (creatinina sierica e cistatina C), differenze performance delle equazioni di stima del GFR, scarso utilizzo dei cutoff sesso-specifici (peraltro validati) di eGFR e albuminuria (69), fattori confondenti residuali, incluso l'impatto delle complicanze cardiovascolari sulla funzione renale, differenze nelle varie popolazioni studiate (percentuale di donne in età post-menopausale, età di insorgenza e durata della malattia). Importante, seppur non completamente chiarito, è anche il ruolo degli ormoni sessuali: gli estrogeni sembrerebbero svolgere un ruolo protettivo (70) e Yu et al. hanno dimostrato che le donne di età ≥ 60 anni hanno una aumentata prevalenza di DKD avanzata rispetto agli uomini (71). Nel DMT1, l'età

di esordio e la durata di malattia appaiono determinanti importanti correlati al sesso: l'esordio precoce è protettivo nei confronti dello sviluppo futuro di DKD in entrambi i sessi, mentre la prevalenza di DKD aumenta nel maschio con durata di malattia >25 anni (72-73).

Un altro aspetto del dimorfismo sessuale nella DKD è rappresentato dalle differenze nella emodinamica renale. È stato dimostrato che le adolescenti con DMT1 o DMT2 tendono a sviluppare più spesso una iperfiltrazione glomerulare (74-75), probabilmente dovuta ad un aumento delle resistenze a livello della arteriola glomerulare efferente, con ridotto flusso plasmatico renale e conseguente aumento della pressione idrostatica intraglomerulare. Altri meccanismi potenzialmente coinvolti potrebbero essere i più elevati livelli di biodisponibilità di NO, per aumentata attività della NO sintasi, documentati in modelli animali di sesso femminile, con accentuata vasodilatazione della arteriola afferente (76).

Nel 2004 MacIsaac documentò per la prima volta la presenza di un fenotipo non albuminurico di CKD nel DMT2. La prevalenza dei soggetti normoalbuminurici con GFR <60 ml/min/1.73m² (misurato con il ^{99m}Tc-DTPA) erano donne relativamente anziane (77). Queste osservazioni sono poi state confermate in ampie coorti di pazienti (78-79), e la diabetologia italiana ha largamente contribuito all'avanzamento delle conoscenze in tale ambito. Lo studio RIACE, uno studio osservazionale prospettico condotto in 15.773 pazienti con DMT2, ha descritto un diverso fenotipo di CKD associata al diabete in relazione al sesso, con una prevalenza del fenotipo non albuminurico nel sesso femminile a parità di età (80); il danno renale non albuminurico ha però una prevalenza ridotta prima dei 55 anni, suggerendo che il sesso, più dell'età, potrebbe influenzare una mis-classificazione di una certa quota di soggetti, determinando anche una potenziale sovrastima della prevalenza di CKD nel DMT2 (Tab. 3). I dati degli Annali AMD hanno confermato, sia nel DMT2 (3, 38) sia nel DMT1 (56) la maggiore prevalenza nelle donne di insufficienza renale cronica normoalbuminurica e hanno documentato come, in pazienti con DMT2 e ipertensione arteriosa, il sesso femminile, oltre ad età, durata di malattia, BMI, basso GFR basale, e altre caratteristiche cliniche, predica nel tempo il rischio di riduzione del GFR (81). Questa osservazione è stata in qualche modo confermata anche nel DMT1, dove il sesso maschile, la retinopatia e il fumo erano correlati alla presenza di al-

buminuria, mentre il basso eGFR correlava con il sesso femminile (82).

Retinopatia

La retinopatia diabetica (RD) si è confermata, nel 2020, una importante causa di cecità globale nei soggetti di età >50 anni (0.86 milioni di casi [0.59-1.23]) (83), nonché un predittore indipendente di mortalità cardiovascolare (84). In Europa, la prevalenza della RD è del 25.7%, più elevata nel DM1; l'incidenza annua media nel DM1 si attesta al 4.6% (85). Una ampia metanalisi di dati di popolazione prodotti tra il 1980 e il 2014 ha documentato come la cecità e la ridotta acuità visiva dovuti alla RD siano più comuni tra le donne che tra gli uomini (OR 2.52 [1.48-3.73]) (86); la gravidanza potrebbe fungere da acceleratore della progressione del danno (87). Più controversi appaiono i dati sul rapporto tra sesso e rischio di sviluppare RD; la prevalenza, sia nel DM1 che nel DM2, sembra maggiore nell'uomo (88-89), ma dati di alcuni anni fa riportavano il contrario, pur confermando un andamento più severo della malattia nel sesso maschile (90). Oltre all'intuitivo ruolo degli ormoni sessuali, sono stati suggeriti altri possibili determinanti sesso-specifici di RD: una riduzione dell'albuminemia nell'uomo, valori più elevati di HbA1c, ridotto eGFR e basso acido urico nella donna.

I dati italiani documentano nel DM2 una prevalenza di RD che si attesta poco sotto il 10% (91), di molto inferiore a quella riportata in Germania (20.12%) (92). Nello studio RIACE non si è osservata una diversa prevalenza di RD proliferante o non proliferante nei due sessi, mentre la maculopatia, sebbene rara, era fortemente associata al sesso femminile, ma non alla HbA1c, allo stato ipertensivo, né all'età, al fumo, ai trigliceridi (93); lo studio DAI, condotto alcuni anni prima, riportava una prevalenza di RD intorno al 18%, significativamente maggiore nel sesso femminile (19).

Neuropatia

La neuropatia diabetica (ND), la complicanza microvascolare di più difficile diagnosi, ha una prevalenza elevata, con circa il 50% dei pazienti con DM1 o DM2 che sviluppano un qualche segno di interessamento del sistema nervoso periferico o autonomico dopo 10-15 anni di malattia (93). Pochi studi hanno valutato la prevalenza di ND nell'uomo e nella donna. Nello studio BARI 2D, condotto in soggetti di etnia caucasica, la prevalenza di

ND periferica era del 46.2% nelle donne e del 52.6% negli uomini (94). A sottolineare la rilevanza di fattori genetici ed ambientali nell'influenzare tali prevalenze, in Asia è stata invece riportata una maggiore prevalenza nel sesso femminile (95). Per quanto riguarda il rapporto tra genere e neuropatia autonoma, una metanalisi di qualche anno fa che includeva soprattutto soggetti con DM1, ha evidenziato un valore predittivo di danno dell'allungamento del QTc all'ECG di 3.8 volte superiore nell'uomo (96). Per quanto riguarda la disfunzione sessuale, questa è più comune nel sesso maschile, ma la neuropatia autonoma diabetica è un buon predittore di disfunzione sessuale nelle donne portatrici di DM1 (97).

In Italia, i dati epidemiologici disponibili risalgono al periodo 1990-2010 e provengono da studi di popolazione, ambulatori dei medici di medicina generale e servizi diabetologici. La prevalenza media di polineuropatia oscilla in queste casistiche tra il 20% e il 28%; stratificando per criteri di gradazione della certezza della diagnosi (possibile, probabile o confermata dall'esame strumentale) la prevalenza di quest'ultima si attesta intorno al 36% (98). In queste casistiche, la prevalenza era più che doppia nel sesso femminile. Recentemente, uno studio multicentrico ha definito frequenza e caratteristiche della ND dolorosa diagnosticata con metodiche strumentali, identificando il sesso femminile come unico determinante indipendente di questa forma clinica (99).

Piede diabetico

Il piede diabetico è una complicanza a patogenesi complessa, che determina un alto grado di disabilità, si associa ad un elevato rischio di ospedalizzazione per eventi cardiovascolari ed insufficienza renale, è gravato da un rilevante tasso di mortalità (100), e genera elevati costi diretti ed indiretti a carico dei sistemi sanitari. La sua prevalenza è maggiore nel sesso maschile, ma è riportata una più elevata mortalità nelle donne portatrici di ND (101). La comparsa di osteomielite non sembra legata al sesso (102). Alcuni centri italiani hanno fornito un importante contributo all'avanzamento delle conoscenze in questo ambito. Una ampia osservazione condotta su un database amministrativo toscano (165.650 soggetti con diabete, equamente distribuiti per sesso, seguiti per 6 anni) ha tenuto conto anche della patogenesi delle lesioni al piede. Nei portatori di PD vascolare, la prevalenza di PD e il rischio di malattia aterosclerotica, malattia

Tabella 3 ♦ Prevalenza di complicanze nei soggetti della coorte RIACE stratificate per genere*

COMPLICANZE, N (%)	TOTALE	UOMINI	DONNE	p*
Retinopatia, stadio	15773 (100)	8960 (56.8)	6813 (43.2)	0.341
No	12276 (77.8)	6959 (77.7)	5317 (78.0)	
Non avanzato	1957 (12.4)	1131 (12.6)	826 (12.1)	
Avanzato	1540 (9.8)	870 (9.7)	670 (9.8)	
Pre-proliferativo	660 (4.2)	385 (4.3)	275 (4.0)	
Proliferativo	658 (4.2)	373 (4.2)	285 (4.2)	
Maculopatia	205 (1.3)	102 (1.1)	103 (1.5)	
Cecità	17 (0.1)	10 (0.1)	7 (0.1)	
Nefropatia				
Albuminuria				<0.0001
Normale (<10 mg per 24 h)	6023 (38.2)	2993 (33.4)	3030 (44.5)	<0.0001
Low (10-29 mg per 24 h)	5515 (35.0)	3109 (34.7)	2406 (35.3)	0.421
Micro (30-299 mg per 24 h)	3497 (22.2)	2340 (26.1)	1157 (17.0)	<0.0001
Macro (≥300 mg per 24 h)	738 (4.7)	518 (5.8)	220 (3.2)	<0.0001
eGFR				<0.0001
1 (≥90 mL min ⁻¹ · 1.73 m ²)	4662 (29.6)	2954 (33.0)	1708 (25.1)	<0.0001
2 (60-89 mL min ⁻¹ · 1.73 m ²)	8152 (51.7)	4657 (52.0)	3495 (51.3)	0.400
3 (30-59 mL min ⁻¹ · 1.73 m ²)	2701 (17.1)	1226 (13.7)	1475 (21.7)	<0.0001
4 (15-29 mL min ⁻¹ · 1.73 m ²)	229 (1.5)	106 (1.2)	123 (1.8)	0.001
5 (<15 mL min ⁻¹ · 1.73 m ²)	29 (0.2)	17 (0.2)	12 (0.2)	0.843
CKD, stadio				<0.0001
0	9865 (62.5)	5526 (61.7)	4339 (63.7)	0.01
1	1052 (6.7)	764 (8.5)	288 (4.2)	<0.0001
2	1897 (12.0)	1321 (14.8)	576 (8.5)	<0.0001
3	2701 (17.1)	1226 (13.7)	1475 (21.7)	<0.0001
4	229 (1.5)	106 (1.2)	123 (1.8)	0.001
5	29 (0.2)	17 (0.2)	12 (0.2)	0.843

I dati sono n (%). Mod. da studio RIACE, 2013 (40)

renale cronica o mortalità risultavano significativamente maggiori nei maschi, con la eccezione dello stroke; in caso di PD a patogenesi non vascolare, il rischio era significativamente maggiore nelle donne (103). Un altro studio recente ha esaminato retrospettivamente gli esiti delle ospedalizzazioni occorse nel periodo 2011-2015 in un centro di riferimento regionale, identificando il sesso maschile come quello caratterizzato da una prognosi

peggiore: il tasso di guarigione, ma anche il tempo di guarigione erano maggiori nel sesso maschile, gravato anche da una mortalità più elevata (24.5% vs 16.1%, p=0.02) (104).

DIFFERENZE DI GENERE NEGLI ASPETTI PSICOSOCIALI DEL DMT2

Far comprendere ai pazienti l'interazione tra stile di vita, uso di farmaci, stress emotivo/fisico è un fattore chiave per il raggiungimento ed il mantenimento di un ottimale controllo metabolico e qualità di vita (105-107).

Nonostante questa evidenza, troppe persone con diabete ricevono cure, educazione terapeutica e supporto inadeguati per consentire loro di raggiungere una salute e un benessere ottimali. Dieci anni dopo il primo studio DAWN (108), lo studio DAWN2 condotto in 17 paesi ha confermato carenze nell'educazione all'autogestione erogata, anche a causa di risorse (umane, strumentali e culturali) non sempre ottimali (109).

In Italia, lo studio BENCH-D, studio osservazionale su ampia scala promosso dall'Associazione Medici Diabetologi, è stato lanciato con l'obiettivo di indagare la complessa interazione tra caratteristiche socio-demografiche, esiti clinici e un ampio insieme di indicatori centrati sulla persona, al fine di fornire elementi utili per migliorare i programmi e gli esiti educativi, anche in un'ottica di genere, raramente esplorata. In linea con gli Annali AMD (38), anche lo studio BENCH-D ha documentato livelli più elevati di HbA1c nelle donne rispetto agli uomini, assieme ad un peggior profilo sociale ed economico, misurato attraverso un set di questionari validati ed in parte condivisi con lo studio DAWN2 (108-110) (indicatori centrati sulla persona o *patient-reported outcomes*). Nel confronto di genere (110), è emerso che le donne avevano punteggi meno soddisfacenti rispetto agli uomini, con differenze statisticamente significative per gli indicatori di funzionalità fisica, benessere psicologico, attività di self-care dedicate all'attività fisica, empowerment, distress correlato al diabete, soddisfazione per il trattamento, barriere all'assunzione di farmaci, soddisfazione per l'accesso alle cure croniche e per la comunicazione col medico, e sostegno sociale percepito. Le donne, invece, mostravano una maggiore aderenza rispetto agli uomini alle attività di self-care dedicate all'automonitoraggio della glicemia e all'esame del piede. Il confronto dei punteggi tra i sessi dopo aggiustamento per le caratteristiche cliniche e socio-demografiche ha mostrato che la differenza nello score di *empowerment* non era più significativa, mentre tutte le altre differenze rimanevano coerenti con i valori crudi (Tab. 4). Lo studio ha anche documentato che una donna

su quattro e un uomo su dieci presentano probabile depressione (espressa come score di WHO-5 ≤ 28), mentre due donne su tre e un uomo su due hanno mostrato un elevato distress correlato al diabete (PAID-5) (Fig. 1).

Infine, lo studio è stato importante per documentare quanto siano diversi i fattori che negli uomini e nelle donne si associano al non raggiungimento del target metabolico. All'analisi multivariata: negli uomini ma non nelle donne, la probabilità di avere HbA1c $\geq 8,0\%$ diminuiva con l'aumentare dell'età (-3% per ogni 5 anni in più) ed era associata al livello di istruzione scolastica; nelle donne, ma non negli uomini, alti livelli di distress correlato al diabete (PAID-5) erano associati a una maggiore probabilità di cattivo controllo metabolico; l'utilizzo dell'insulina (da sola o in associazione ad altre terapie orali) aumenta la probabilità di avere HbA1c $\geq 8,0\%$ in entrambi i sessi.

Lo studio BENCH-D è stato molto importante, quindi, per suggerire quanto potrebbero essere necessari nuovi approcci specifici di genere per far fronte agli aspetti clinici e psicosociali del diabete. L'interazione tra fattori clinici e non clinici è di per sé complessa e il genere influenza la relazione tra le diverse componenti.

Più recentemente è stato condotto uno studio trasversale italiano atto a valutare l'associazione di variabili psicologiche sull'attività fisica nel tempo libero e sul tempo sedentario in uomini e donne con DMT2 (111). Nello studio i punteggi sui sintomi di depressione e ansia, i fattori psicosociali (tra cui l'autoefficacia, l'interferenza percepita, la gravità percepita, il supporto sociale, il comportamento di supporto fuorviante, il comportamento positivo del coniuge), l'attività fisica e il tempo trascorso da seduto sono stati valutati utilizzando i questionari Beck Depression Inventory- II, Beck Anxiety Inventory, questionario multidimensionale sul diabete e questionario internazionale sull'attività fisica.

L'attività fisica è risultata significativamente associata a un maggiore sostegno sociale nelle donne e ad una maggiore autoefficacia negli uomini. Il tempo sedentario era significativamente associato a una maggiore interferenza percepita, ansia e sintomi depressivi e a una ridotta autoefficacia del diabete nelle donne, mentre era associato esclusivamente all'ansia negli uomini. I sintomi depressivi e l'autoefficacia nelle donne e i sintomi di ansia negli uomini erano predittori indipendenti di tempo sedentario quando inseriti in un modello di regressione multiva-

Tabella 4 ♦ **Indicatori centrati sulla persona (patient-reported outcomes) per genere nel DMT2 in Italia: lo studio BENCH-D**

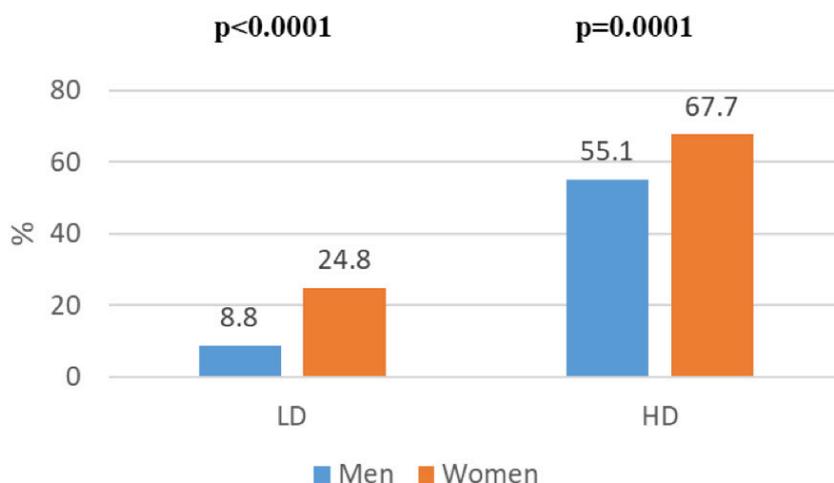
DOMINIO	QUESTIONARIO	SIGLA	PUNTEGGI CRUDI			PUNTEGGI AGGIUSTATI		
			M	F	P	M	F	P
Funzionalità fisica	SF-12 Health Survey - physical component	SF12 – PCS	44.9 (9.1)	40.3 (9.9)	<0.0001	44.0 (0.32)	40.8 (0.37)	<0.0001
Benessere psicologico	WHO-5 well-being index	WHO-5	62.5 (21.1)	49.5 (23.7)	<0.0001	61.2 (0.80)	50.7 (0.96)	<0.0001
Attività di self-care	Diabetes Self-care Activities	DSCA-Dieta	5.0 (1.9)	5.0 (2.0)	0.79	4.9 (0.07)	5.0 (0.09)	0.26
		DSCA-Esercizio fisico	3.4 (2.6)	2.7 (2.5)	<0.0001	3.1 (0.09)	2.7 (0.11)	0.002
		DSCA-SMBG	3.8 (2.6)	4.3 (2.5)	<0.0001	3.8 (0.09)	4.2 (0.10)	0.004
		DSCA-Piede	3.2 (2.8)	3.8 (2.8)	<0.0001	3.1 (0.10)	3.9 (0.12)	<0.0001
		DSCA-Farmaci	6.6 (1.4)	6.6 (1.4)	0.89	6.6 (0.05)	6.6 (0.06)	0.88
Empowerment	Diabetes Empowerment Scale - Short Form	DES-SF	80.3 (15.3)	78.4 (16.2)	0.004	78.5 (0.56)	77.8 (0.66)	0.46
Distress legato al diabete	Problem Areas in Diabetes	PAID-5	42.0 (26.9)	51.4 (28.1)	<0.0001	41.8 (1.00)	49.4 (1.19)	<0.0001
Soddisfazione per il trattamento	Global Satisfaction for Diabetes Treatment	GSDT	80.7 (11.9)	78.8 (12.9)	0.0004	80.8 (0.44)	79.1 (0.53)	0.01
Barriere all'assunzione di farmaci	Barriers to Taking Medications	BM	24.4 (9.1)	26.0 (10.5)	<0.0001	24.1 (0.33)	25.7 (0.39)	0.003
Soddisfazione per l'accesso ad un modello di cura cronica	Patients Assessment of Chronic Illness Care - Short Form	PACIC	74.8 (15.8)	73.5 (16.5)	0.05	74.3 (0.60)	72.4 (0.71)	0.05
Soddisfazione per la comunicazione col medico	Health Care Climate Questionnaire - Short Form	HCCQ	88.8 (14.2)	87.4 (15.4)	0.03	88.4 (0.52)	86.9 (0.62)	0.06
Supporto sociale percepito	Perceived social support	PSS	81.1 (15.4)	78.2 (15.1)	<0.0001	80.8 (0.52)	77.3 (0.63)	<0.0001

I dati crudi sono espressi come media e deviazione standard (std); i dati aggiustati sono espressi come media e errore standard (se). Aggiustamento per età, durata del diabete, indice di massa corporea, complicanze del diabete, schema di trattamento ipoglicemizzante, istruzione scolastica e situazione abitativa (da solo/partner). Mod. da studio BENCH D (109)

riata che includeva anche età, indice di massa corporea, emoglobina A1c, durata del diabete, interferenza percepita e autoefficacia come covariate. È quindi possibile che interventi comportamentali individualizzati, progettati per ridurre i sintomi depressivi e migliorare l'autoefficacia

del diabete, alla fine riducano i comportamenti sedentari, in particolare nelle donne con DMT2.

Figura 1 ♦ Differenze di genere nella prevalenza di probabile depressione (Likely Depression, LD) (% soggetti con score WHO-5 <28) ed elevato distress correlato al diabete (High Distress, HD) (% soggetti con score PAID-5 >=40) in pazienti con DMT2



I dati sono %. Mod. da studio BENCH D (109)

DIFFERENZE DI SESSO/GENERE NEL TRATTAMENTO IPOGLICEMIZZANTE NEL DMT1 E DMT2

Numerosi studi, anche italiani, hanno affrontato la tematica delle differenze di genere nel trattamento del diabete e delle condizioni morbose ad esso associate, quali l'ipertensione, la dislipidemia e l'obesità. Ciò in quanto, come già sottolineato, la maggior parte degli studi presenti in letteratura hanno documentato un peggior profilo dei fattori di rischio cardiovascolare nelle donne diabetiche rispetto agli uomini diabetici, che potrebbe spiegare il più elevato rischio relativo di andare incontro ad eventi CVD maggiori, quali l'infarto miocardico e lo stroke (112), dato questo riscontrato anche nella popolazione italiana (113). Al fine di comprendere le motivazioni alla base del peggior profilo di rischio osservato nelle donne, sono state esaminate diverse possibilità, incluse un minore accesso alle cure o una minore qualità delle stesse, una minore aderenza al trattamento o una minore efficacia delle misure farmacologiche e non (114-115). I risultati di questi studi hanno attribuito un ruolo sia a disparità di trattamento legate a fattori socio-economici e culturali sia a differenze di genere nella risposta al trattamento stesso legate a fattori fisiopatologici, con variazioni in base al paese o al contesto in cui gli studi sono stati condotti.

Sono disponibili dati provenienti da importanti studi italiani che consentono di trarre indicazioni sulle differenze di trattamento tra donne e uomini con diabete, specificamente applicabili al nostro paese, seppure riferiti esclusivamente agli individui con DMT2 che si rivolgono ai centri specialistici. Il primo di questi studi è stato il DAI Study, uno studio longitudinale prospettico patrocinato dall'Associazione Medici Diabetologi (AMD) e dall'Istituto Superiore di Sanità che aveva lo scopo di valutare la prevalenza e l'incidenza della malattia coronarica e i suoi determinanti in pazienti con DMT2, utilizzando i dati estratti dai record elettronici di 201 centri diabetologici ospedalieri nei periodi settembre-dicembre 1998 e marzo-giugno 1999 (dati basali) e successivamente ogni anno dal 2000 al 2003 (dati di follow-up). Un'analisi condotta su 11.644 pazienti (6.032 donne e 5.612 uomini), senza evidenza di malattia cardiovascolare al basale, ha fornito informazioni riguardo all'incidenza e ai predittori di malattia coronarica nei due sessi (19). A seguire vi sono stati il Multifactorial Intervention in type 2 Diabetes in Italy (MIND-IT) Study, il Renal Insufficiency and Cardiovascular Events (RIACE) Italian Multicenter Study e l'AMD Annals Initiative. Lo studio osservazionale MIND IT della SID era finalizzato a valutare la gestione e il trattamento del diabete e il grado di applicazione delle linee guida per la prevenzione delle malattie CV nella pratica clinica in Italia (studio trasversale), nonché l'ef-

fetto sul compenso glico-metabolico e sugli eventi CV di un intervento intensivo multifattoriale (studio longitudinale), in pazienti con DMT2 senza storia di eventi CVD pregressi, seguiti presso 10 centri diabetologici ospedalieri. Un'analisi dei dati di 2.465 individui (1.168 donne e 1.297 uomini) raccolti alla visita di arruolamento negli anni 2004-2006 ha valutato il grado di controllo glicemico e dei fattori di rischio CV, oltre che l'impatto dell'obesità centrale, dell'età e dell'uso di farmaci (41). Lo studio osservazionale prospettico RIACE, anch'esso della SID, con l'obiettivo primario di valutare l'impatto del filtrato glomerulare stimato (eGFR) sulla morbilità e mortalità. Tra gli end-point secondari pre-specificati vi era il confronto tra i due sessi relativamente ai dati raccolti alla visita di arruolamento, effettuata negli anni 2007-2008 (40). Gli Annali AMD rappresentano un'iniziativa volta ad analizzare i dati inseriti nella cartella clinica elettronica di pazienti con DMT2 seguiti nei centri diabetologici italiani, ospedalieri e territoriali, al fine di valutare la qualità dell'assistenza nel nostro paese. Uno studio, in particolare, ha analizzato i dati di 415.294 soggetti da 236 centri, estratti dal data-file relativo all'anno 2009, con lo scopo di evidenziare eventuali differenze di genere nella qualità delle cure nel DMT2 (38).

Tutti questi studi (19, 38, 40-41), così come il San Luigi Gonzaga Diabetes Study pubblicato in precedenza (116), hanno confermato che le donne italiane con DMT2 presentavano peggiori livelli dei fattori di rischio CV rispetto agli uomini, con particolare riferimento agli indici di controllo glicemico, pressorio e lipidico e soprattutto al peso corporeo e al grado di adiposità centrale, oltre che un minor tasso di raggiungimento dei target terapeutici. Questi risultati sono in accordo con quanto riportato in altre popolazioni (117-122) e con una meta-analisi di studi clinici randomizzati e di *real-world*, che ha evidenziato che una più alta proporzione di maschi era associata ad una maggiore probabilità di raggiungimento dei target terapeutici (123). Nella popolazione italiana, però, il peggior profilo di rischio CV non si accompagnava ad un minor tasso di trattamento dell'iperglicemia, dell'ipertensione arteriosa e della dislipidemia (3), come invece riportato negli studi su altre popolazioni, nei quali l'intensità della terapia era appunto inferiore (117, 119-120) o al massimo uguale (118, 122) nelle donne rispetto agli uomini. Ciò è dovuto presumibilmente al fatto che il nostro sistema sanitario, a differenza di altri, è di tipo universalistico

e garantisce uguale accesso alle cure a tutti i cittadini, senza differenze legate al sesso o ad altri fattori. La prevalenza del trattamento con insuline e statine era infatti maggiore nelle donne rispetto agli uomini nello studio DAI (19), così come maggiore era la percentuale di donne trattate con insulina e farmaci anti-ipertensivi nello studio MIND-IT (41).

Analogamente, nello studio RIACE, le donne erano meno frequentemente in terapia non farmacologica e più frequentemente trattate con farmaci anti-iperglicemici (incluse metformina e insulina) e anti-ipertensivi, ma non con statine, rispetto agli uomini; inoltre, il sesso femminile rimaneva un predittore indipendente del non raggiungimento dei target terapeutici dopo aggiustamento per diversi confondenti, inclusi i trattamenti (40). Infine, negli Annali AMD (38), le donne presentavano una maggior prevalenza di terapia insulinica, da sola o in combinazione con ipoglicemizzanti orali, come in precedenza rilevato dal San Luigi Gonzaga Diabetes Study (116), ma anche di trattamento con farmaci anti-ipertensivi, e il medesimo trattamento con statine, rispetto agli uomini. Questi dati sembrano escludere che il peggior profilo di rischio CVD che caratterizza le donne diabetiche sia da attribuire ad un minor trattamento dei fattori di rischio. Tuttavia è possibile che, pur se la prevalenza dei trattamenti è simile o addirittura maggiore nelle donne rispetto agli uomini in termini assoluti, questa sia in realtà minore in rapporto al maggior rischio relativo che grava sulle donne diabetiche, oppure che i dosaggi dei vari farmaci, non disponibili negli studi di cui sopra, sia minore nelle donne rispetto agli uomini. Una scarsa consapevolezza da parte di medici e pazienti del maggior rischio relativo e quindi della necessità di un trattamento più aggressivo nelle donne diabetiche potrebbe essere all'origine di un trattamento insufficiente o di una scarsa aderenza. I rapporti dell'Osservatorio ARNO Diabete hanno fornito informazioni riguardo alle caratteristiche demografiche, fra le quali il sesso, associate alla frequenza e tipologia delle prescrizioni di farmaci e di dispositivi per la terapia e il monitoraggio della glicemia e alla frequenza e tipologia dei ricoveri e delle prestazioni specialistiche, in base ai dati ottenuti dall'integrazione dei flussi amministrativi della farmaceutica territoriale, dalle schede di dimissione ospedaliera, dalla specialistica e diagnostica e dai dispositivi distribuiti per l'automonitoraggio della glicemia e per la terapia iniettiva. Il rapporto

2019 ha riportato che i costi assistenziali annuali relativi a farmaci, ricoveri e prestazioni specialistiche erano minori del 14% nelle femmine rispetto ai maschi (2.587 versus 3.077 €) e che la spesa per tutti i farmaci era minore dell'8% e quella per i farmaci per la cura del diabete era minore del 9% nelle donne rispetto agli uomini, a conferma di un andamento riscontrato già da diversi anni (124). Inoltre, l'uso di farmaci innovativi, quali gli agonisti recettoriali del GLP-1 e gli inibitori di SGLT2, che sono più costosi ma anche superiori in termini di protezione cardio-renale, era minore nelle donne rispetto agli uomini (124). Allo stesso modo, gli Annali AMD hanno riportato che le donne erano meno frequentemente monitorate per il piede diabetico e le complicanze oculari rispetto agli uomini (38). Inoltre, uno studio retrospettivo condotto su dati amministrativi in una popolazione di 14.679 pazienti con DMT2 della Regione Campania ha riportato che la monoterapia era più prevalente nelle donne e la terapia combinata era maggiormente rappresentata negli uomini, sebbene non sia stata condotta un'analisi statistica per valutarne la significatività (125). Riguardo, infine, alla terapia del diabete e ai farmaci per il controllo dei fattori di rischio CV, quali anti-ipertensivi e statine (126), ma anche alla dieta (127), l'aderenza sembra essere minore nelle donne, presumibilmente per effetto di fattori psicologici (128) e di uno scarso supporto sociale e familiare (129).

Rimane comunque la possibilità di una diversa efficacia dei farmaci in relazione al sesso. Sebbene gli studi di outcome cardiovascolare e renale condotti in pazienti con DMT2 con agonisti recettoriali del GLP-1 e inibitori di SGLT2, ma anche con inibitori della DPP4, non abbiano mostrato differenze di sesso relativamente agli endpoints primari e secondari, una rassegna sistematica e meta-analisi ha rilevato una minore efficacia degli inibitori di SGLT2 sull'endpoint primario cardiovascolare (MACE) nelle donne rispetto agli uomini (130). Per quanto riguarda il ruolo della terapia farmacologica anti-iper-glicemica, è stata riportata una maggiore efficacia nella riduzione del peso corporeo nelle donne e nel miglioramento del compenso glico-metabolico negli uomini (122), in particolare per quanto riguarda gli agonisti recettoriali del GLP-1 (131-133). Due studi italiani hanno fornito informazioni a questo riguardo. Il primo, condotto su 315 pazienti, ha indicato un maggior effetto sul calo di peso nelle donne e sulla glicemia negli uomini del trattamen-

to con exenatide (134), mentre l'altro, condotto su 166 pazienti, non ha mostrato alcuna differenza di genere nella risposta alla liraglutide (135).

Le informazioni su eventuali differenze di sesso/genere nel trattamento del DMT1 sono ancora più scarse e tratte in larga parte dai dati della raccolta Annali AMD (53-56). I dati italiani su 28.802 pazienti (di cui 15,708 M (54.5%) e 13,094 F (45.5%)) (56) mostrano come le donne con DMT1 siano più frequentemente trattate con CSII (F:19,6% vs M:13,9%), e non solo a causa della gravidanza, che non raggiunge numeri così elevati, ma probabilmente per il tentativo - da parte dei diabetologi - di colmare il *gap* nel controllo metabolico di questa popolazione, che spesso mostra una maggiore variabilità glicemica. Quando si confrontano i dati del controllo metabolico in base al tipo di trattamento il 30% dei maschi ed il 25% delle femmine trattate con CSII è a target, mentre tra i trattati con MDI solo il 25% dei maschi e il 20% delle femmine lo è.

Anche nel DMT1 le differenze di genere osservate nei dati italiani non sembrano dipendere da disparità di trattamento o nella qualità della cura tra uomini e donne. Infatti, negli Annali AMD (53, 56), la qualità della cura nei pazienti con DMT1, valutata mediante lo Score Q, un punteggio globale (da 0 a 40) che scaturisce da diversi indicatori, sia di esito intermedio che di appropriatezza prescrittiva, e validato negli studi QuEd (136) e Quasar (137) è risultato simile tra uomini e donne, anche se il contributo delle diverse componenti è diverso: peggior controllo metabolico per le donne e peggior controllo pressorio negli uomini. Inoltre, la qualità di cura è risultata simile nei 300 centri partecipanti, a conferma che nelle differenze osservate tra uomini e donne con DMT1 sono implicate differenze biologiche più che nella qualità della assistenza.

CONCLUSIONI

In conclusione, i dati italiani, ottenuti su ampie casistiche di pazienti sia DMT1 sia DMT2 mostrano differenze di sesso/genere nella epidemiologia del diabete e delle sue complicanze. Dati più consistenti sono disponibili sulla macroangiopatia e sui fattori di rischio CV: in accordo con la letteratura internazionale, anche le donne italiane con DMT2 sono esposte ad un maggior rischio di CVD legato al diabete e non ottengono, al pari degli uomini, il raggiungimento dei target per i principali fattori di

rischio. Un quadro che si prospetta possa ulteriormente peggiorare alla luce dei sempre più stringenti *cut-off* indicati nei pazienti DMT2, in larga parte ad alto o altissimo rischio CV (53). Tuttavia, al contrario dei dati internazionali, quelli italiani non mostrano disparità tra uomini e donne nella qualità della cura, mentre aspetti più propriamente di “genere” quali quelli psicosociali, sembrano giocare un ruolo importante

Se nei DMT2 il peggior profilo di rischio CVD globale nelle donne può in parte spiegare la maggiore morbilità e mortalità CVD (138), nel DMT1 queste differenze non sembrano sufficienti a spiegare il 40% in più di mortalità totale nelle donne, ed il maggior rischio di eventi cardio e cerebro-vascolari (54, 139).

Emerge però, anche nei dati sui pazienti con DMT1, la necessità di controllare meglio il compenso metabolico soprattutto nelle donne, possibilmente ricorrendo sempre di più alle nuove tecnologie che si accompagnano a risultati più favorevoli e ponendo più attenzione al controllo di tutti fattori di rischio CV.

Riguardo al trattamento nel DMT2, le evidenze disponibili che testimoniano differenze di sesso/genere, anche nei dati italiani, non chiariscono ancora in maniera conclusiva quanto queste siano da attribuire a disparità nell'intervento terapeutico o a diversità di efficacia dei farmaci impiegati, o a differente aderenza alla terapia. Sono pertanto necessari ulteriori studi specificamente disegnati per colmare il divario di conoscenza su questi aspetti, in modo da adeguare le linee guida per il trattamento della malattia diabetica e ottimizzare l'assistenza sanitaria.

BIBLIOGRAFIA

- Ostan R, Monti D, Guerresi P, Bussolotto M, Franceschi C, Baggio G. Gender. Aging and longevity in humans: an update of an intriguing/neglected scenario paving the way to a gender-specific medicine. *Clin Sci (Lond)*. 2016 Oct 1; 130(19): 1711-1725.
- Franconi F, Campesi I, Occhioni S, Tonolo G. Sex-gender differences in diabetes vascular complications and treatment. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*. 2012 Jun; 12(2): 179-196.
- Manicardi V, Rossi MC, Romeo EL, Giandalia A, Calabrese M, Cimino E, Antenucci D, Bollati P, Li Volsi P, Maffettone A, Sperono G, Suraci C, Torlone E, Russo G (on behalf of Gruppo Donna AMD). Gender differences in type 2 diabetes (Italy). *Ital J Gender-Specific Med* 2016; 2(2): 60-68. doi 10.1723/2446.25646.
- Oluwafemi, 2019; International Diabetes Federation (IDF) Diabetes Atlas. 3rd edition. Brussels, 2015.
- Harris MI, Flegal KM, Cowie CC, Eberhardt MS, Goldstein DE, Little RR, Wiedmeyer HM, Byrd-Holt DD. Prevalence of diabetes, impaired fasting glucose, and impaired glucose tolerance in U.S. adults. The Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Diabetes Care* 1998 Apr; 21(4): 518-524.
- Kautzky-Willer A, Harreiter J, Pacini G. Sex and gender differences in risk, pathophysiology and complications of type 2 diabetes. *Endocr Rev* 37: 278-316, 2016.
- Istat 2016 – Il Diabete in Italia. <http://www.istat.it>.
- Muggeo M, Verlato G, Bonora E, Bressan F, Girotto S, Corbellini M, Gemma ML, Moghetti P, Zenere M, Cacciatori V, et al. The Verona diabetes study: a population-based survey on known diabetes mellitus prevalence and 5-year all-cause mortality. *Diabetologia* 1995 Mar; 38(3): 318-325.
- Bonora E, Cataudella S, Marchesini G, Miccoli R, Vaccaro O, Fadini GP, Martini N, Rossi E; under the mandate of the Italian Diabetes Society. Clinical burden of diabetes in Italy in 2018: a look at a systemic disease from the ARNO Diabetes Observatory. *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2020 Jul; 8(1): e001191. doi: 10.1136/bmj-drc-2020-001191.
- Huxley R, Barzi F, Woodward. Excess risk of fatal coronary heart disease associated with diabetes in men and women: meta-analysis of 37 prospective cohort studies. *BMJ* 332: 73-78, 2006.
- Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S et al. Effect of modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet* 364: 937-952, 2004.
- Shah AD, Langenberg C, Rapsomaniki E, et al. Type 2 diabetes and incidence of cardiovascular diseases: a cohort study in 1.9 million people. *Lancet Diabetes Endocrinol* 3: 105-113, 2015.
- Bragg F, Holmes MV, Iona A, et al., China Kadoorie Biobank Collaborative Group. Association between diabetes and cause-specific mortality in rural and urban areas of China. *JAMA* 317: 280-289, 2017.
- Peters SA, Huxley RR, Woodward M. Diabetes as a risk factor for stroke in women compared with men: a systematic review and meta-analysis of 64 cohorts, includ-

- ing 775,385 individuals and 12,539 strokes. *Lancet* 383: 1973-1980, 2014.
15. Peters SA, Huxley RR, Woodward M. Diabetes as risk factor for incident coronary heart disease in women compared with men: a systematic review and meta-analysis of 64 cohorts including 858,507 individuals and 28,203 coronary events. *Diabetologia* 57: 1542-1551, 2014.
 16. Prospective Studies Collaboration and Asia Pacific Cohort Studies Collaboration. Sex-specific relevance of diabetes to occlusive vascular and other mortality: a collaborative meta-analysis of individual data from 980 793 adults from 68 prospective studies. *Lancet Diabetes Endocrinol* 6: 538-546, 2018.
 17. Woodward M, Zhang X, Barzi F, et al., Asia Pacific Cohort Studies Collaboration. The effects of diabetes on the risks of major cardiovascular diseases and death in the Asia-Pacific region. *Diabetes Care* 26: 360-366, 2003.
 18. Alegre-Díaz J, Herrington W, López-Cervantes M, et al. Diabetes and cause-specific mortality in Mexico City. *N Engl J Med* 375: 1961-1971, 2016.
 19. Avogaro A, Giorda C, Maggini M, et al. Diabetes and Informatics Study Group, Association of Clinical Diabetologists, Istituto Superiore di Sanità. Incidence of coronary heart disease in type 2 diabetic men and women: impact of microvascular complications, treatment, and geographic location. *Diabetes Care* 30: 1241-1247, 2007.
 20. Ballotari P, Venturelli F, Greci M, Giorgi Rossi P, Manicardi V. Sex Differences in the Effect of Type 2 Diabetes on Major Cardiovascular Diseases: Results from a Population-Based Study in Italy. *Int J Endocrinol* 2017; 2017: 6039356. doi: 10.1155/2017/6039356.
 21. de Jong M, Woodward M, Peters SAE. Diabetes, Glycated Hemoglobin, and the Risk of Myocardial Infarction in Women and Men: A Prospective Cohort Study of the UK Biobank. *Diabetes Care* 2020 Sep; 43(9): 2050-2059. doi.org/10.2337/dc19-2363.
 22. Mulnier HE, Seaman HE, Raleigh VS, Soedamah-Muthu SS, Colhoun HM, Lawrenson RA, De Vries CS. Risk of stroke in people with type 2 diabetes in the UK: a study using the General Practice Research Database. *Diabetologia* 49(12): 2859-2865, 2006.
 23. Policardo L, Seghieri G, Anichini R, De Bellis A, Francesconi F, Francesconi P, Del Prato S, Mannucci E. Effect of diabetes on hospitalization for ischemic stroke and related in-hospital mortality: a study in Tuscany, Italy, over years 2004-2011. *Diabetes Metab Res Rev*. 2015 Mar; 31(3): 280-286.
 24. Policardo L, Seghieri G, Francesconi P, Anichini R, Francesconi F, Seghieri C, Del Prato S. Gender difference in diabetes-associated risk of first-ever and recurrent ischemic stroke. *J Diabetes Complications*. 2015 Jul; 29(5): 713-717.
 25. Bonora E, Trombetta M, Dauriz M, Travia D, Cacciatori V, Brangani C, Negri C, Perrone F, Pichiri I, Stoico V, Zoppini G, Rinaldi E, Da Prato G, Boselli ML, Santi L, Moschetta F, Zardini M, Bonadonna RC. Chronic complications in patients with newly diagnosed type 2 diabetes: prevalence and related metabolic and clinical features: the Verona Newly Diagnosed Type 2 Diabetes Study (VNDS) 9. *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2020 Aug; 8(1): e001549. doi: 10.1136/bmjdr-2020-001549. PMID: 32819978; PMCID: PMC7443259.
 26. Biancalana E, Parolini F, Mengozzi A, Solini A. Phenotyping individuals with newly-diagnosed type 2 diabetes at risk for all-cause mortality: a single centre observational, prospective study. *Diabetol Metab Syndr*. 2020 May 25; 12: 47. doi: 10.1186/s13098-020-00555-x. 27.
 27. Succurro E, Fiorentino TV, Miceli S, Perticone M, Sciacqua A, Andreozzi F, Sesti G. Relative Risk of Cardiovascular Disease Is Higher in Women With Type 2 Diabetes, but Not in Those With Prediabetes, as Compared With Men. *Diabetes Care*. 2020 Dec; 43(12): 3070-3078. doi: 10.2337/dc20-1401.
 28. Succurro E, Miceli S, Fiorentino TV, Sciacqua A, Perticone M, Andreozzi F, Sesti G. Sex-specific differences in left ventricular mass and myocardial energetic efficiency in non-diabetic, pre-diabetic and newly diagnosed type 2 diabetic subjects. *Cardiovasc Diabetol*. 2021 Mar 6; 20(1): 60. doi: 10.1186/s12933-021-01248-z. 29.
 29. Brand FN, Abbott RD, Kannel WB. Diabetes, intermittent claudication, and risk of cardiovascular events. The Framingham Study. *Diabetes* 38(4): 504-509, 1989.
 30. Papa G, Degano C, Iurato MP, Licciardello C, Maiorana R, Finocchiaro C. Macrovascular complication phenotypes in type 2 diabetic patients. *Cardiovasc Diabetol*. 2013 Jan 18; 12: 20.
 31. Lombardo FL, Maggini M, De Bellis A, Seghieri G, Anichini R (2014) Lower Extremity Amputations in Persons with and without Diabetes in Italy: 2001-2010. *PLoS ONE* 9(1): e86405. doi: 10.1371/journal.pone.0086405.
 32. Moxey PW, Hofman D, Hinchliffe RJ, Jones K, Thompson MM, et al. Epidemiological study of lower limb ampu-

- tation in England between 2003 and 2008. *Br J Surg* 97: 1348-1353, 2010.
33. Vamos EP, Bottle A, Edmonds ME, Valabhji J, Majeed A, et al. Changes in the incidence of lower extremity amputations in individuals with and without diabetes in England between 2004 and 2008. *Diabetes Care* 33: 2592-2597, 2010.
 34. Mattioli AV, Sciomer S, Moscucci F, Maiello M, Cugusi L, Gallina S, Dei Cas A, Lombardi C, Pengo M, Parati G, Barilla F, Ciccone MM, Palmiero P, Mercurio G, Maffei S. Cardiovascular prevention in women: a narrative review from the Italian Society of Cardiology working groups on 'Cardiovascular Prevention, Hypertension and peripheral circulation' and on 'Women Disease'. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*. 2019 Sep; 20(9): 575-583. doi: 10.2459/JCM.0000000000000831.
 35. Russo GT, Baggio G, Rossi MC, Kautzky-Willer A. Type 2 diabetes and cardiovascular risk in women. *Int J Endocrinol*. 2015; 2015: 832484. doi: 10.1155/2015/832484.
 36. Russo G, Baggio G, Teobaldi I, De Pascale A, Bruttomesso D. Differenze di genere nelle complicanze croniche del diabete di tipo 2. *Focus on SID* 2017.
 37. Rivellese AA, Riccardi G, Vaccaro O. Cardiovascular risk in women with diabetes. *Nutrition, Metabolism & Cardiovascular Disease* 20: 474-480, 2010.
 38. Rossi MC, Cristofaro WR, Gentile S et al. Sex disparities in the quality of diabetes care: biological and cultural factors may play a different role for different outcomes: a cross sectional observational study from AMD annual initiative. *Diabetes Care* 10: 3162-3168, 2013.
 39. Russo G, Pintaudi B, Giorda C et al. Age- and gender-related differences in LDL-cholesterol management in outpatients with type 2 diabetes mellitus. *Int J Endocrinol*. 2015; 2015: 957105. doi: 10.1155/2015/957105.
 40. Penno G, Solini A, Bonora E et al. Gender differences in cardiovascular disease risk factors, treatments and complications in patients with type 2 diabetes: the RIACE Italian multicentre study. *J Internal Med* 274: 176-191, 2013.
 41. Franzini L, Ardigò D, Cavalot F et al. Women show worse control of type 2 diabetes and cardiovascular disease risk factors than men: results from the MIND.IT Study group of the Italian Society of Diabetology. *Nutrition Metabolism Cardiovasc Diseases* 23: 231-241, 2013.
 42. Krämer HU, Raum E, Rüter G et al. Gender disparities in diabetes and coronary heart disease medication among patients with type 2 diabetes: results from the DIANA study. *Cardiovasc Diabetol* 27(11): 88, 2012. doi:10.1186/1475-2840-11-88.
 43. De Paoli M, Werstuck GH. Role of Estrogen in Type 1 and Type 2 Diabetes Mellitus: A Review of Clinical and Pre-clinical Data. *Can J Diabetes*. 2020 Jul; 44(5): 448-452. doi: 10.1016/j.jcjd.2020.01.003. Epub 2020 Jan 12. PMID: 32127295.
 44. Mauvais-Jarvis F. Epidemiology of Gender Differences in Diabetes and Obesity. *Adv Exp Med Biol* 1043: 3-8, 2017. doi: 10.1007/978-3-319-70178-3_1. PMID: 29224087.
 45. Zaccardi F, Dhalwani NN, Papamargaritis D, Webb DR, Murphy GJ, Davies MJ, Khunti K. Nonlinear association of BMI with all-cause and cardiovascular mortality in type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis of 414,587 participants in prospective studies. *Diabetologia*. 2017 Feb; 60(2): 240-248.
 46. Metascreen Writing Committee, Bonadonna R, Cucinotta D, Fedele D, Riccardi G, Tiengo A. The metabolic syndrome is a risk indicator of microvascular and macrovascular complications in diabetes: results from Metascreen, a multicenter diabetes clinic-based survey. *Diabetes Care* 29(12): 2701-2707, 2006.
 47. Zhao W, Katzmarzyk PT, Horswell R, Wang Y, Johnson J, Hu G. Sex differences in the risk of stroke and HbA1c among diabetic patients. *Diabetologia* 57: 918-926, 2014.
 48. Russo GT, Giandalia A, Romeo EL, Cucinotta D. Gender differences in lipoprotein metabolism. *Ital J Gender-Specific Med* 1(2): 58-65, 2015. doi: 10.1723/2188.23640.
 49. Russo GT, Horvath KV, Di Benedetto A, Giandalia A, Cucinotta D, Asztalos B. Influence of menopause and cholesteryl ester transfer protein (CETP) TaqIB polymorphisms on lipid profile and HDL subpopulations distribution in women with and without type 2 diabetes. *Atherosclerosis* 201: 294-301, 2010.
 50. Russo GT, Giandalia A, Romeo EL et al. Markers of systemic inflammation and Apo-AI-containing HDL subpopulations in women with and without diabetes. *Int J Endocrinol* 607924, 2014. doi: 10.1155/2014/607924.
 51. Orsi E, Penno G, Solini A, Bonora E, Fondelli C, Trevisan R, Vedovato M, Cavalot F, Morano S, Baroni MG, Nicolucci A, Pugliese G, Renal Insufficiency And Cardiovascular Events (RIACE) Study Group. Independent association of atherogenic dyslipidaemia with all-cause mortality in individuals with type 2 diabetes and modifying effect of gender: a prospective cohort study. *Cardiovasc Diabe-*

- tol. 2021 Jan 30; 20(1): 28. doi: 10.1186/s12933-021-01224-7. PMID: 33516215; PMCID: PMC7847015.
52. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, et al. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD, *Eur Heart J* 41: 255-323, 2020.
53. Pintaudi B, Corrao S, Di Bartolo P, Frison V, Gallo M, Manicardi V, Mannino D, Nicolucci A, Piscitelli G, Rossi MC, Scatena A. Profili assistenziali nei pazienti con DM1 e DM2 in relazione alla stratificazione del rischio cardiovascolare. *Monografia Annali AMD 2020*. https://aemmedi.it/wp-content/uploads/2021/01/Monografia_25_1_2021-prot.pdf.
54. Huxley RR, Peters SA, Mishra GD, Woodward M. Risk of all-cause mortality and vascular events in women versus men with type 1 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol* 3: 198-206, 2015. doi: 10.1016/S2213-8587(14)70248-7 PMID: 25660575.
55. Kautzky-Willer A, Stich K, Hintersteiner J, Kautzky A, Kamyar MR, Saukel J, et al. Sex-specific differences in cardiometabolic risk in type 1 diabetes: a cross-sectional study. *Cardiovasc Diabetol* 12: 78, 2013. doi: 10.1186/1475-2840-12-78 PMID: 23705959.
56. Manicardi V, Russo G, Napoli A, Torlone E, Li Volsi P, Giorda CB, Musacchio N, Nicolucci A, Suraci C, Lucisano G, Rossi MC; AMD Annals Study Group. Gender-Disparities in Adults with Type 1 Diabetes: More Than a Quality of Care Issue. A Cross-Sectional Observational Study from the AMD Annals Initiative. *PLoS One*. 2016 Oct 3; 11(10): e0162960. doi: 10.1371/journal.pone.0162960. PMID: 27695110; PMCID: PMC5047461.
57. Wandell Per E., Carlsson Axel C. Time Trends and Gender Differences in Incidence and Prevalence of Type 1 Diabetes in Sweden. *Current Diabetes Reviews* 9(4), 342-348, 2013.
58. McKnight JA, Wild SH, Lamb MJ, Cooper MN, Jones TW, Davis EA, Hofer S, Fritsch M, Schober E, Svensson J, Almdal T, Young R, Warner JT, Delemer B, Souchon PF, Holl RW, Karges W, Kieninger DM, Tigas S, Bargiota A, Sampanis C, Cherubini V, Gesuita R, Strele I, Pildava S, Coppel KJ, Magee G, Cooper JG, Dinneen SF, Eeg-Olofsson K, Svensson AM, Gudbjornsdottir S, Veeze H, Aanstoot HJ, Khalangot M, Tamborlane WV, Miller KM. Glycaemic control of Type 1 diabetes in clinical practice early in the 21st century: an international comparison. *Diabet Med*. 2015 Aug; 32(8): 1036-1050. doi: 10.1111/dme.12676. Epub 2015 Feb 21. PMID: 25510978.
59. Collier A, Ghosh S, Hair M, Waugh N. Gender differences and patterns of cardiovascular risk factors in Type 1 and Type 2 diabetes: a population-based analysis from a Scottish region. *Diabet Med*. 2015 Jan; 32(1): 42-46. doi: 10.1111/dme.12569. Epub 2014 Sep 25. PMID: 25156218.
60. Agliandolo A, Bertuzzi F, Celleno R, Clemente G, De Cosmo S, Giorda CB, Girelli A, Grassi G, La Penna G, Li Volsi P, Manicardi V, Manti R, Musacchio N, Nicolucci A, Pisanu P, Porta M, Rocca A, Rossi MC, Russo G, Striglia E, Tripodi PF, Zanon M, Di Bartolo P, Mannino D. Profili assistenziali nei pazienti adulti con Diabete Tipo 1. <https://aemmedi.it/wp-content/uploads/2009/04/Monografia-diabete-DT1-x-web-prot.pdf>.
61. Mauvais-Jarvis F. Estrogen and androgen receptors: regulators of fuel homeostasis and emerging targets for diabetes and obesity. *Trends Endocrinol Metab*. 2011 Jan; 22(1): 24-33. doi: 10.1016/j.tem.2010.10.002. Epub 2010 Nov 5. PMID: 21109497; PMCID: PMC3011051.
62. Enzlin P, Mathieu C, Demyttenaere K. Gender differences in the psychological adjustment to type 1 diabetes mellitus: an explorative study. *Patient Educ Couns*. 2002 Oct-Nov; 48(2): 139-145. doi: 10.1016/s0738-3991(02)00009-5. PMID: 12401417.
63. Rossi MC, Lucisano G, Pintaudi B, et al. The complex interplay between clinical and person-centered diabetes outcomes in the two genders. *Health Qual Life Outcomes* 15(1): 41, 2017. doi: 10.1186/s12955-017-0613-0.
64. Neugarten J, Golestaneh L, Kolhe NV. Sex differences in acute kidney injury requiring dialysis. *BMC Nephrol* 19: 131, 2018.
65. Carrero JJ, Hecking M, Chesnaye NC, et al. Sex and gender disparities in the epidemiology and outcomes of chronic kidney disease. *Nat Rev Nephrol* 14: 151-164, 2018.
66. Prevention, C.f.D.C.a., *Chronic Kidney Disease in the United States 2019*, US Department of Health and Human Services Centers for Disease Control and Prevention, 2019.
67. Fraser SDS, Roderick PJ. Kidney disease in the Global Burden of Disease Study 2017. *Nat Rev Nephrol* 15: 193-194, 2019.
68. Tsai WC, Wu HY, Peng YS, et al. Risk Factors for Development and Progression of Chronic Kidney Disease: A Sys-

- tematic Review and Exploratory Meta-Analysis. *Medicine (Baltimore)* 95: e3013, 2016.
69. Neugarten J, Golestaneh L. Influence of sex on the progression of chronic kidney disease. *Mayo Clin Proc* 94: 1339-1356, 2019.
 70. Giandalia A, Giuffrida AE, Gembillo G, et al. Gender Differences in Diabetic Kidney Disease: Focus on Hormonal, Genetic and Clinical Factors. *Int J Mol Sci* 22: 5808, 2021.
 71. Yu MK, Rees Lyles C, Bent-Shaw LA, et al. Risk factor, age and sex differences in chronic kidney disease prevalence in a diabetic cohort: the pathways study. *Am J Nephrol* 36: 245-251, 2012.
 72. Möllsten A, Svensson M, Waernbaum I, et al. Cumulative risk, age at onset, and sex-specific differences for developing end-stage renal disease in young patients with type 1 diabetes: a nationwide population-based cohort study. *Diabetes* 59: 1803-1808, 2010.
 73. Orchard TJ, Dorman JS, Maser RE, et al. Prevalence of complications in IDDM by sex and duration. *Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications Study II. Diabetes* 39: 1116-1124, 1990.
 74. Lovshin JA, Škrčić M, Bjornstad P, et al. Hyperfiltration, urinary albumin excretion, and ambulatory blood pressure in adolescents with Type 1 diabetes mellitus. *Am J Physiol Renal Physiol* 314: F667-F674, 2018.
 75. Bjornstad P, Nehus E, El Ghormli L, et al. Insulin sensitivity and diabetic kidney disease in children and adolescents with type 2 diabetes: an observational analysis of data from the TODAY Clinical Trial. *Am J Kidney Dis* 71: 65-74, 2018. Erratum in: *Am J Kidney Dis* 73: 580, 2019.
 76. Slyvka Y, Malgor R, Inman SR, et al. Antioxidant diet and sex interact to regulate NOS isoform expression and glomerular mesangium proliferation in Zucker diabetic rat kidney. *Acta Histochem* 118: 183-193, 2016.
 77. MacIsaac RJ, Tsalamandris C, Panagiotopoulos S, et al. Nonalbuminuric renal insufficiency in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 27: 195-200, 2004.
 78. Thomas MC, Macisaac RJ, Jerums G, et al. Nonalbuminuric renal impairment in type 2 diabetic patients and in the general population (national evaluation of the frequency of renal impairment co-existing with NIDDM [NEFRON] 11). *Diabetes Care* 32: 1497-1502, 2009.
 79. Retnakaran R, Cull CA, Thorne KI, et al.; UKPDS Study Group. Risk factors for renal dysfunction in type 2 diabetes: U.K. Prospective Diabetes Study 74. *Diabetes* 55: 1832-1839, 2006.
 80. Penno G, Solini A, Bonora E, et al., for the Renal Insufficiency And Cardiovascular Events (RIACE) Study Group. Clinical significance of nonalbuminuric renal impairment in type 2 diabetes. *J Hypertens* 29: 1802-1809, 2011.
 81. De Cosmo S, Viazzi F, Pacilli A, et al., and the AMD-Annals Study Group. Predictors of chronic kidney disease in type 2 diabetes: A longitudinal study from the AMD Annals initiative. *Medicine (Baltimore)* 95: e4007, 2016.
 82. Pacilli A, Viazzi F, Fioretto P, et al., AMD-Annals Study Group. Epidemiology of diabetic kidney disease in adult patients with type 1 diabetes in Italy: The AMD-Annals initiative. *Diabetes Metab Res Rev* 33, 2017.
 83. GBD 2019 Blindness and Vision Impairment Collaborators; Vision Loss Expert Group of the Global Burden of Disease Study. Causes of blindness and vision impairment in 2020 and trends over 30 years, and prevalence of avoidable blindness in relation to VISION 2020: the Right to Sight: an analysis for the Global Burden of Disease Study. *Lancet Glob Health* 9: e144-e160, 2021. Erratum in: *Lancet Glob Health* 9: e408, 2021.
 84. Xu XH, Sun B, Zhong S, et al. Diabetic retinopathy predicts cardiovascular mortality in diabetes: a meta-analysis. *BMC Cardiovasc Disord* 20: 478, 2020.
 85. Li JQ, Welchowski T, Schmid M, et al. Prevalence, incidence and future projection of diabetic eye disease in Europe: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Epidemiol* 35: 11-23, 2020.
 86. Flaxman SR, Bourne RRA, Resnikoff S, et al.; Vision Loss Expert Group of the Global Burden of Disease Study. Global causes of blindness and distance vision impairment 1990-2020: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Glob Health* 5: e1221-e1234, 2017.
 87. Morrison JL, Hodgson LA, Lim LL, et al. Diabetic retinopathy in pregnancy: a review. *Clin Exp Ophthalmol* 44: 321-334, 2016.
 88. Hammes HP, Kerner W, Hofer S, et al. Diabetic retinopathy in type 1 diabetes—a contemporary analysis of 8,784 patients. *Diabetologia* 54: 1977-1984, 2011.
 89. Kostev K, Rathmann W. Diabetic retinopathy at diagnosis of type 2 diabetes in the UK: a database analysis. *Diabetologia* 56: 109-111, 2013.
 90. Klein R, Klein BE, Moss SE et al. The Wisconsin Epidemiologic Study of diabetic retinopathy. XIV. Ten-year

- incidence and progression of diabetic retinopathy. *Arch Ophthalmol* 112: 1217-1228, 1994.
91. Pugliese G, Solini A, Zoppini G, et al., Renal Insufficiency and Cardiovascular Events (RIACE) Study Group. High prevalence of advanced retinopathy in patients with type 2 diabetes from the Renal Insufficiency And Cardiovascular Events (RIACE) Italian Multicenter Study. *Diabetes Res Clin Pract* 98: 329-337, 2012.
 92. Hammes HP, Welp R, Kempe HP, et al.; DPV Initiative -German BMBF Competence Network Diabetes Mellitus. Risk Factors for Retinopathy and DME in Type 2 Diabetes-Results from the German/Austrian DPV Database. *PLoS One* 10: e0132492, 2015.
 93. Hussain N, Adrian TE. Diabetic neuropathy: update on pathophysiological mechanism and the possible involvement of glutamate pathways. *Curr. Diabetes Rev* 13: 488-497, 2017.
 94. Pop-Busui R, Lu J, Lopes N, et al. Prevalence of diabetic peripheral neuropathy and relation to glycemic control therapies at baseline in the BARI 2D cohort. *J Peripher Nerv Syst* 14: 1-13, 2009.
 95. Liu Z, Fu C, Wang W, et al. Prevalence of chronic complications of type 2 diabetes mellitus in outpatients – a cross-sectional hospital based survey in urban China. *Health Qual Life Outcomes* 8: 62, 2010.
 96. Whitsel EA, Boyko EJ, Siscovick DS. Reassessing the role of QTc in the diagnosis of autonomic failure among patients with diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Care* 23: 241-247, 2000.
 97. Hotaling JM, Sarma AV, Patel DP, et al. Cardiovascular autonomic neuropathy, sexual dysfunction, and urinary incontinence in women with Type 1 diabetes. *Diabetes Care* 39: 1587-1593, 2016.
 98. Spallone V. Neuropatia diabetica in Italia. In: *Il diabete in Italia. Collana Aggiornamenti in Diabetologia a cura della SID*. Ed. Bruno G, Edizioni Minerva Medica, Torino, pp. 119-133, 2012.
 99. Truini A, Spallone V, Morganti R, et al., Neuropathic Pain Special Interest Group of the Italian Society of Neurology. A cross-sectional study investigating frequency and features of definitely diagnosed diabetic painful polyneuropathy. *Pain* 159: 2658-2666, 2018.
 100. Saluja S, Anderson SC, Hambleton I, et al. Foot ulceration and its association with mortality in diabetes mellitus: a meta-analysis. *Diabet Med* 37: 211-218, 2020.
 101. Aragón-Sánchez J, Viquez-Molina G, López-Valverde ME, et al. Long-term Mortality of a Cohort of Patients Undergoing Surgical Treatment for Diabetic Foot Infections. An 8-year Follow-up Study. *Int J Low Extrem Wounds*. 2021 Apr 28; 15347346211009425.
 102. Zhang LX, Wang YT, Zhao J, et al. Sex Differences in Osteomyelitis of the Foot in Persons With Diabetes Mellitus: A Meta-Analysis. *Wound Manag Prev* 67: 19-25, 2021.
 103. Seghieri G, Policardo L, Gualdani E, et al. Gender difference in the risk for cardiovascular events or mortality of patients with diabetic foot syndrome. *Acta Diabetol* 56: 561-567, 2019.
 104. Iacopi E, Pieruzzi L, Riitano N, et al. The Weakness of the Strong Sex: Differences Between Men and Women Affected by Diabetic Foot Disease. *Int J Low Extrem Wounds*. 2021 Jan 22; 1534734620984604.
 105. Haas L, Maryniuk M, Beck J, Cox CE, Duker P, Edwards L, et al. National standards for diabetes self-management education and support. *Diabetes Care* 36: S100-8, 2013.
 106. Fisher L, Tang T, Polonsky W. Assessing quality of life in diabetes: I. A practical guide to selecting the best instruments and using them wisely. *Diabetes Res Clin Pract*. 2017 Apr; 126: 278-285.
 107. Russo GT, Scavini M, Acmet E, Bonizzoni E, Bosi E, Giorgino F, Tiengo A, Cucinotta D. The Burden of Structured Self-Monitoring of Blood Glucose on Diabetes-Specific Quality of Life and Locus of Control in Patients with Noninsulin-Treated Type 2 Diabetes: The PRISMA Study. *Diabetes Technol Ther*. 2016 Jul; 18(7): 421-428.
 108. Nicolucci, A., Rossi, M.C., Pellegrini, F. et al. Benchmarking network for clinical and humanistic outcomes in diabetes (BENCH-D) study: protocol, tools, and population. *SpringerPlus* 3: 83, 2014. <https://doi.org/10.1186/2193-1801-3-83>.
 109. Rossi MC, Lucisano G, Funnell M, Pintaudi B, Bulotta A, Gentile S, Scardapane M, Skovlund SE, Vespasiani G, Nicolucci A; BENCH-D Study Group. Interplay among patient empowerment and clinical and person-centered outcomes in type 2 diabetes. *The BENCH-D study. Patient Educ Couns*. 2015 Sep; 98(9): 1142-1149.
 110. Pintaudi B, Lucisano G, Gentile S, Bulotta A, Skovlund SE, Vespasiani G, Rossi MC, Nicolucci A; BENCH-D Study Group. Correlates of diabetes-related distress in type 2 diabetes: Findings from the benchmarking network for clinical and humanistic outcomes in diabetes

- (BENCH-D) study. *J Psychosom Res.* 2015 Nov; 79(5): 348-354.
111. Indelicato L, Dauriz M, Bacchi E, Donà S, Santi L, Negri C, Cacciatori V, Bonora E, Nouwen A, Moghetti P. Sex differences in the association of psychological status with measures of physical activity and sedentary behaviour in adults with type 2 diabetes. *Acta Diabetol.* 2018 Jun; 55(6): 627-635.
 112. Emerging Risk Factors Collaboration, Sarwar N, Gao P et al. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. *Lancet* 375: 2215-2222, 2010.
 113. Palmieri L, Donfrancesco C. Heart. Prevalence trend of cardiovascular diseases in the Italian adult population. *Epidemiol Prev* 35: 94-95, 2011.
 114. Maric C. Risk factors for cardiovascular disease in women with diabetes. *Gend Med* 7: 551-556, 2010.
 115. Kautzky-Willer A, Lemmens-Gruber R. Obesity and Diabetes. In: Regitz-Zagrosek V. Sex and gender differences in pharmacology. Springer, Heidelberg-New-York-Dordrecht-London, 2012.
 116. Cavalot F, Petrelli A, Traversa M, Bonomo K, Fiora E, Conti M, Anfossi G, Costa G, Trovati M. Postprandial blood glucose is a stronger predictor of cardiovascular events than fasting blood glucose in type 2 diabetes mellitus, particularly in women: lessons from the San Luigi Gonzaga Diabetes Study. *J Clin Endocrinol Metab* 91: 813-819, 2006.
 117. McFarlane SI, Castro J, Kaur J, John J Shin JJ, Kelling D Jr, Farag A, Simon N, El-Atat F, Sacerdote A, Basta E, Flack J, Bakris B, Sowers JR. Control of blood pressure and other cardiovascular risk factors at different practice settings: outcomes of care provided to diabetic women compared to men. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 7: 73-80, 2005.
 118. Wexler DJ, Grant RW, Meigs JB, Nathan DM, Cagliero E. Sex disparities in treatment of cardiac risk factors in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 28: 514-20, 2005.
 119. Ferrara A, Mangione CM, Kim C, Marrero DG, Curb D, Stevens M, Selby JV Sex disparities in control and treatment of modifiable cardiovascular disease risk factors among patients with diabetes: Translating Research Into Action for Diabetes (TRIAD) Study. *Diabetes Care* 31: 69-74, 2008.
 120. Gouni-Berthold I, Berthold HK, Mantzoros CS, Bohm M, Krone W. Sex disparities in the treatment and control of cardiovascular risk factors in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 31: 1389-1391, 2008.
 121. Guthrie B, Emslie-Smith A, Morris AD. Which people with Type 2 diabetes achieve good control of intermediate outcomes? Population database study in a UK region. *Diabet Med* 26: 1269-1276, 2009.
 122. Kautzky-Willer A, Kamyar MR, Gerhat D, Handisurya A, Stemer G, Hudson S, Luger A, Lemmens-Gruber R. Sex-specific differences in metabolic control, cardiovascular risk, and interventions in patients with type 2 diabetes mellitus. *Gend Med* 7: 571-583, 2010.
 123. Mannucci E, Monami M, Decembrini I, Piselli A, Porta M. Achieving HbA1c targets in clinical trials and in real word: a systematic review and meta-analysis. *J Endocrinol Invest* 37: 477-495, 2014.
 124. Osservatorio ARNO Diabete. Rapporto 2019. Vol. XXXI: 1-74, 2019. www.arno.cineca.it.
 125. Moreno Juste A, Menditto E, Orlando V, Monetti VM, Gimeno Miguel A, González Rubio F, Aza-Pascual-Salcedo MM, Cahir C, Prados Torres A, Riccardi G. Treatment Patterns of Diabetes in Italy: A Population-Based Study. *Front Pharmacol* 10: 870, 2019.
 126. Lewey J, Shrank WH, Bowry ADK, Kilabuk E, Brennan TA, Choudhry NK. Gender and racial disparities in adherence to statin therapy: a meta-analysis. *Am Heart J* 165: 665-678, 2013.
 127. Wang GJ, Volkow ND, Telang F, Jayne M, Ma Y, Pradhan K, Zhu W, Wong CT, Thanos PK, Geliebter A, Biegon A, Fowler JS. Evidence of gender differences in the ability to inhibit brain activation elicited by food stimulation. *Proc Natl Acad Sci USA* 106: 1249-1254, 2009.
 128. Gonzalez JS, Tanenbaum ML, Commissariat PV. Psychosocial factors in medication adherence and diabetes self-management: Implications for research and practice. *Am Psychol* 71: 539-551, 2016.
 129. Miller TA, DiMatteo MR. Importance of family/social support and impact on adherence to diabetic therapy. *Diabetes Metab Syndr Obes* 6: 421-426, 2013.
 130. Singh AK, Singh R, Gender difference in cardiovascular outcomes with SGLT-2 inhibitors and GLP-1 receptor agonist in type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis of cardio-vascular outcome trials. *Diabetes Metab Syndr* 14: 181-187, 2020.

131. Huebschmann AG, Huxley RR, Kohrt WM, Zeitler P, Regensteiner JG, Reusch JEB. Sex differences in the burden of type 2 diabetes and cardiovascular risk across the life course. *Diabetologia* 62: 1761-1772, 2019.
132. Pencek R, Blickensderfer A, Li Y, Brunnell SC, Chen S. Exenatide once weekly for the treatment of type 2 diabetes: effectiveness and tolerability in patient subpopulations. *Int J Clin Pract* 66: 1021-1032, 2012.
133. Buyschaert M, Preumont V, Oriot PR, Paris I, Ponchon M, Scarnière D, Selvais P. One-year metabolic outcomes in patients with type 2 diabetes treated with exenatide in routine practice *Diabetes Metab* 36: 381-388, 2010.
134. Anichini R, Cosimi S, Di Carlo A, Orsini P, De Bellis A, Seghieri G, Franconi F, Baccetti F. Gender difference in response predictors after 1-year exenatide therapy twice daily in type 2 diabetic patients: a real world experience *Diabetes Metab Syndr Obes* 6: 123-129, 2013.
135. Fadini GP, Simioni N, Frison V, Dal Pos M, Bettio M, Rocchini P, Avogaro A. Independent glucose and weight-reducing effects of Liraglutide in a real-world population of type 2 diabetic outpatients. *Acta Diabetol* 50: 943-949, 2013.
136. De Berardis G, Pellegrini F, Franciosi M, Belfiglio M, Di Nardo B, Greenfield S, et al. Quality of diabetes care predicts the development of cardiovascular events: results of the QuED study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 18: 57-65, 2008.
137. Rossi MC, Lucisano G, Comaschi M, Coscelli C, Cucinotta D, Di Blasi P, et al. Quality of diabetes care predicts the development of cardiovascular events: results of the AMD-QUASAR study. *Diabetes Care* 34: 347-352, 2011. [10.2337/dc10-1709](https://doi.org/10.2337/dc10-1709).
138. The Lancet Diabetes Endocrinology. Sex disparities in diabetes: bridging the gap. *Lancet Diabetes Endocrinol* 5: 839, 2017.
139. Schwab KO, Doerfer J, Hecker W, Grulich-Henn J, Wiemann D, Kordonouri et al. Spectrum and prevalence of atherogenic risk factors in 27,358 children, adolescents, and young adults with type 1 diabetes: cross-sectional data from the German diabetes documentation and quality management system (DPV). *Diabetes Care* 29: 218-225, 2006.

Diabete post trapianto d'organo

Valeria Grancini, Alessia Gaglio, Veronica Resi, Emanuela Orsi

Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico di Milano

DOI: <https://doi.org/10.30682/ildia2103b>

INTRODUZIONE

A livello globale, 156.863 pazienti sono stati sottoposti a trapianto d'organo solido da gennaio a dicembre 2019 (1). Il diabete mellito, insorto come complicanza di tale procedura in pazienti precedentemente euglicemici (o comunque in pazienti senza una diagnosi pretrapianto) è stato per lungo tempo definito come "New Onset Diabetes After Transplantation" (NODAT) (2). Tale definizione potrebbe tuttavia essere fuorviante, dal momento che il diabete potrebbe essere già presente, ma non diagnosticato, prima dell'intervento. Per tale motivo, nel 2013, è stata proposta la sostituzione di tale terminologia con la più appropriata definizione di "Post-Transplant Diabetes Mellitus" (PTDM) (3).

I dati di letteratura ad oggi disponibili riportano un'elevata incidenza di tale complicanza, fino al 40% del totale dei soggetti, con variazioni che dipendono principalmente dal tipo di organo trapiantato, dai criteri diagnostici utilizzati, dall'etnia della popolazione studiata e dalla patologia di base (4). Nello specifico, è stata riportata un'incidenza del 10-20% nel trapianto di rene (5-7), del 20-30% nel trapianto di cuore (8), del 7-30% nel trapianto di fegato (9-15), del 20-40% nel trapianto di polmone (16-17). Data la peculiare patogenesi, il PTDM rappresenta una entità a sé stante rispetto al diabete di tipo 2 (18-22). A tal proposito, anche l'American Diabetes Association (ADA), che fino a tempi recenti includeva il PTDM nella categoria

"other specific types" (23), ha previsto dal 2018 la classificazione "diabetes after organ transplantation" (24).

FATTORI DI RISCHIO E PATOGENESI

I fattori di rischio attualmente riconosciuti per lo sviluppo di PTDM sono numerosi (24) e possono essere suddivisi in fattori di rischio generali, quali l'età, un più alto BMI, la familiarità per DM, l'etnia nera o ispanica, il sesso maschile o la presenza pre trapianto di alterazioni del metabolismo glucidico, e trapianto-specifici, come la terapia

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).

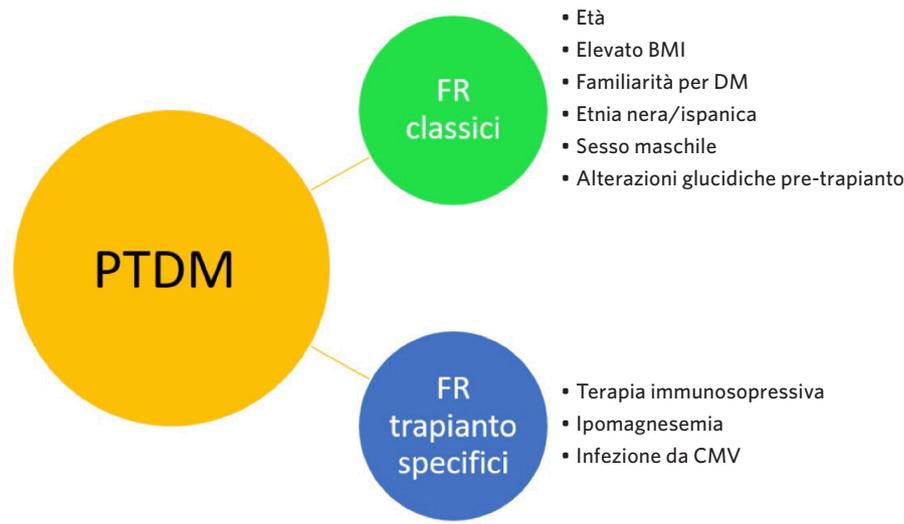
Per partecipare al corso occorre:

1. Leggere la rassegna (disponibile 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 ♦ Fattori di rischio per PTDM



immunosoppressiva utilizzata, la possibile insorgenza di ipomagnesemia (24) e l'eventuale infezione da citomegalovirus (25), come riassunto in figura 1.

Per quanto riguarda la terapia immunosoppressiva utilizzata, i principali dati di letteratura provengono da studi svolti su pazienti sottoposti a trapianto di fegato (27) e rene (28).

I glucocorticoidi, gli inibitori delle calcineurine (CNIs) e gli inibitori del mammalian Target Of Rapamycin (mTOR), giocano in tal senso un ruolo di primo piano (9). I glucocorticoidi, ampiamente utilizzati nell'immediato post trapianto e in caso di rigetto acuto, interferiscono con il metabolismo glucidico promuovendo un aumento della produzione epatica e un diminuito uptake periferico di glucosio (29-30). Inoltre, l'esposizione in vitro di β cellule ai glucocorticoidi ne inibisce la secrezione tramite una up-regolazione della serum- and-gluco-corticoid-inducible kinase-1 (SGK-1) (31) ed ha effetti citotossici (32) e antiproliferativi (33).

I CNIs si sono dimostrati in grado di inibire la secrezione insulinica basale e glucosio indotta, con un effetto più evidente per il tacrolimus rispetto alla ciclosporina (34-35), mentre l'effetto di tali molecole sulla sensibilità insulinica sembra essere meno rilevante.

Everolimus e sirolimus, appartenenti alla classe dei mTOR inibitori, non hanno dimostrato particolari effetti interferenti nei confronti del metabolismo glucidico, rendendo questa classe di particolare utilità nei soggetti già affetti o a rischio di sviluppo di DM.

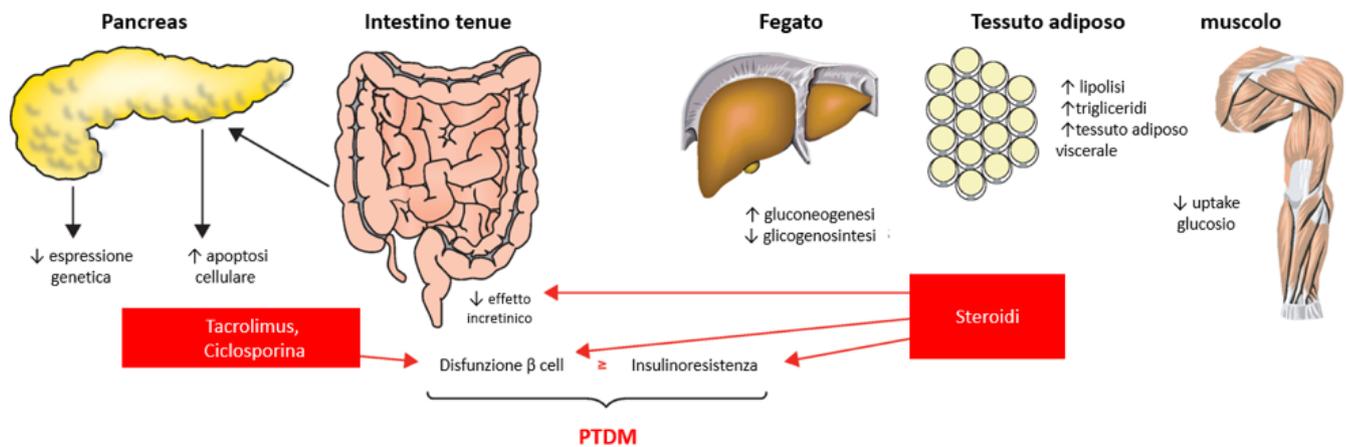
A tali fattori di rischio si aggiungono, nei soggetti sottoposti a trapianto di fegato, l'eziologia virale dell'epatopatia, con particolare riferimento all'HCV, e l'eventuale presenza di steatosi nell'organo trapiantato (27). Nonostante sia ormai assodato il contributo sia dell'aumentata insulino-resistenza (36) che della disfunzione beta-cellulare (37) nello sviluppo del PTDM, la relativa influenza delle due componenti è ancora tema di acceso dibattito.

In figura 2 è schematizzata l'ipotesi patogenetica attualmente più accreditata.

Al di là delle controversie attualmente ancora in corso circa il contributo di funzione beta-cellulare e resistenza insulinica, non sono ad oggi disponibili nemmeno studi volti ad indagare il coinvolgimento di eventuali alterazioni nella secrezione di glucagone o nel metabolismo glucidico a livello renale nei soggetti riceventi trapianto, nei quali la filtrazione e il conseguente riassorbimento di glucosio da parte degli SGLT2 a livello del tubulo prossimale potrebbe subire delle modificazioni sostanziali (24).

Ancora, anche la predisposizione genetica potrebbe avere un ruolo fondamentale, come suggerito da recenti studi, che identificano alcuni polimorfismi a singolo nucleotide come fattori associati a disfunzione o apoptosi beta-cellulare (38).

Infine, il peso relativo dei diversi fattori patogenetici può andare incontro a modifiche nel corso del tempo, essendo verosimilmente la disfunzione beta-cellulare il difetto patogenetico predominante nelle fasi precoci post trapianto, mentre l'insulino-resistenza tende ad instaurarsi

Figura 2 ♦ **Patogenesi del PTDM. Adattato da Sharif A, Lancet Diabetes Endocrinol (2016)**

gradualmente, favorita dal progredire dell'età, dall'aumento di peso, dall'adozione di stili di vita più sedentari e dal possibile sviluppo di sindrome metabolica (39).

COMPLICANZE DEL PTDM

I dati relativi all'impatto del PTDM sulla prognosi dei soggetti sottoposti a trapianto sono ancora scarsi e non univoci (40).

Tuttavia, una mole sempre più consistente di lavori condotti principalmente su soggetti riceventi rene o fegato riporta un'aumentata incidenza di eventi avversi nei pazienti con PTDM rispetto agli euglicemici. In questo contesto, gli incidenti cardiovascolari rivestono un ruolo di primo piano tra le cause di aumentata morbilità e mortalità (41-44). Tale dato non è stato confermato da un recente trial condotto da Gaynor e collaboratori, che non ha riportato peggior prognosi post trapianto nei soggetti con PTDM dopo un follow-up di 56 mesi (45), mentre la presenza di diabete insorto nella fase pretrapianto è risultata correlata a un aumentato rischio di morte da tutte le cause, morte da causa cardiovascolare e ospedalizzazione per cause infettive.

Sicuramente la carenza di studi epidemiologici a lungo termine e la presenza di altri fattori di rischio per un peggior outcome nella fase post trapianto rendono ragione della poca chiarezza in merito all'argomento.

CRITERI DIAGNOSTICI

Come discusso precedentemente, la dismissione della definizione NODAT a favore di PTDM proposta dalla Consensus di Vienna del 2013 (3) nasce dalla consapevolezza del fatto che molte forme di diabete riconosciute nella fase post trapianto avrebbero potuto essere preesistenti ma non diagnosticate, condizione particolarmente comune nei soggetti sottoposti a trapianto di rene, come dimostrato dallo studio di Begrem e collaboratori, dove nel 78% dei pazienti con FPG è stato diagnosticato DM tramite OGTT già nella fase pretrapianto (46), e di fegato, come dimostrato in uno studio di Grancini e collaboratori, dove la popolazione con DM pre trapianto diagnosticato tramite OGTT ma con FPG nei range di normalità era del 48.6% (47).

È tuttavia ancora tema di dibattito il timing ottimale per la valutazione del metabolismo glicometabolico nella fase post trapianto, dal momento che nel periodo immediatamente successivo all'intervento numerose variabili possono condurre a transitorie iperglicemie che tendono a risolversi con la stabilizzazione del quadro clinico (48-49). Per tale motivo la Consensus propone di limitare la valutazione ai pazienti con funzione renale stabile, con terapia immunosoppressiva mantenuta a dosaggi costanti, in assenza di rigetto, concomitanti acuzie o infezioni (3). Nonostante tali criteri, l'assenza di uno specifico timing per lo screening di diabete in questa popolazione crea i presupposti per il venirsi a creare di una grossa eterogeneità di risultati e rende ancora più difficoltoso il confron-

to e la collaborazione in trials tra i centri che si occupano di tale patologia.

La natura dinamica delle alterazioni glicometaboliche legate al trapianto presuppone che vengano adottate strategie diagnostiche diverse a seconda della fase postoperatoria.

Un'eventuale iperglicemia nell'immediato post-trapianto è ben caratterizzabile grazie al monitoraggio glicemico capillare routinario durante la degenza (49). A prescindere dagli effetti a lungo termine, è di fondamentale importanza identificare e trattare l'iperglicemia post trapianto, anche se transitoria, al fine di minimizzare l'insorgenza della sintomatologia neurologica, della deplezione di volume e della potenziale insufficienza renale acuta che potrebbe derivarne (50).

L'emoglobina glicata è stata proposta come strumento diagnostico per il PTDM per via della sua stretta correlazione, nei soggetti non sottoposti a trapianto d'organo, con l'insorgenza delle complicanze croniche del diabete. Tuttavia, nell'immediato post operatorio, tale parametro può essere soggetto ad importanti bias legati alle concomitanti anemia o insufficienza renale o alla necessità di supporto trasfusionale. In una piccola coorte di pazienti valutati dopo 6 settimane da trapianto renale, un cut-off di 6.5% di HbA_{1c} non ha dimostrato la stessa sensibilità rispetto all'OGTT nel diagnosticare PTDM (incidenza del 4% di PTDM diagnosticato tramite HbA_{1c} rispetto al 12% tramite OGTT) (51).

Uno studio analogo ha riscontrato le medesime criticità nell'utilizzo di tale parametro come strumento diagnostico in una popolazione di soggetti sottoposti a trapianto di fegato (52).

Nonostante la FPG sia il test di gran lunga più utilizzato per lo screening di PTDM, la sua sensibilità è estremamente bassa, soprattutto nei primi mesi post intervento. L'inappropriatezza di tale metodica è stata documentata in uno studio condotto su paziente riceventi trapianto di rene, dove l'utilizzo dell'OGTT nei soli pazienti che dimostrassero almeno una IFG non ha permesso di effettuare diagnosi in più di metà dei pazienti effettivamente affetti da PTDM (53).

Infine, dal momento che il picco dell'effetto iperglicemico della terapia steroidea si verifica a circa 7-8 ore dall'assunzione (usualmente in singola dose al mattino), perfino l'OGTT effettuato a digiuno potrebbe misconoscere un quadro di PTDM nell'immediato post trapianto (54). Uno

studio condotto su pazienti sottoposti a trapianto di rene in terapia immunosoppressiva con corticosteroidi e CNIs ha dimostrato una maggior sensibilità nella diagnosi di PTDM utilizzando il monitoraggio glicemico capillare nel pomeriggio e nel pre-cena, confermato dal riscontro su sangue venoso di valori glicemici >200 mg/dl, rispetto alla curva da carico a digiuno (46% dei pazienti con valori di glicemia >200 mg/dl alle ore 16.00 vs 0% dei pazienti con FPG e 12% dei pazienti con diagnosi effettuata tramite OGTT) (51). Pertanto, dal momento che una quota di pazienti con normale tolleranza glucidica all'OGTT potrebbe sviluppare sintomatologia legata all'iperglicemia durante il pomeriggio, il monitoraggio tramite glicemie capillari potrebbe essere preferibile rispetto all'OGTT nei primi due mesi dal trapianto per ricercare la possibile presenza di PTDM, da confermare con prelievo su sangue venoso. Una volta raggiunta la stabilità della funzione renale e dei dosaggi di terapia immunosoppressiva, indicativamente a 3 mesi dall'intervento, l'HbA_{1c} acquista maggior affidabilità come test diagnostico, anche se, come noto, FPG, HbA_{1c} e OGTT esaminano aspetti lievemente diversi del metabolismo glucidico e non sempre dimostrano completa concordanza.

Nello studio precedentemente riportato, HbA_{1c} ed OGTT hanno riportato simile incidenza di PTDM se effettuati a 3 mesi dal trapianto (10% vs 14%) (51). Inoltre, solo il 7% della popolazione analizzata riportava un valore di HbA_{1c} <5.7% nonostante un OGTT anomalo. Tali risultati sono stati confermati da un analogo studio di Shabir e collaboratori (55), dove, a 3 mesi dal trapianto di rene, HbA_{1c} e OGTT hanno dimostrato una concordanza dell'88.9% nel diagnosticare PTDM e del 98.7% nell'escludere la patologia.

Una strategia diagnostica proposta potrebbe essere quindi quella di sottoporre i pazienti a FPG e HbA_{1c} come test di screening e riservare l'OGTT ai pazienti con IFG o con valori di HbA_{1c} compresi tra 5.7% e 6.5% (53).

Per quanto riguarda l'OGTT, uno studio condotto su soggetti sottoposti a trapianto renale ha dimostrato come quasi il 20% dei pazienti risultati diabetici a tale test dopo 10 settimane dall'intervento, ha dimostrato normale tolleranza glucidica a 6 anni di distanza (56). Un'ulteriore aspetto da considerazione rispetto all'OGTT è la sua non completa riproducibilità, come riportato da numerosi studi (57).

In ultima analisi, l'importanza di una corretta e tempestiva diagnosi risiede nella possibilità di prevenire uno scompenso glicometabolico e un peggioramento dell'outcome a breve e lungo termine legato al PTDM. Per tale motivo è necessario che vengano condotti studi prospettici osservazionali in grado di correlare tali eventi con adeguati cutoff di glicemia post OGTT, FPG e HbA1c (questi ultimi se utilizzati una volta raggiunta la stabilità clinica).

TRATTAMENTO

Terapia non farmacologica

L'intervento sullo stile di vita, nei soggetti affetti da PTDM, è complicato dalla necessità iniziale di migliorare lo status nutrizionale, spesso compromesso nei soggetti affetti da insufficienza d'organo terminale e sottoposti ad intervento di chirurgia maggiore, evitando nel contempo un eccessivo incremento ponderale e le sue conseguenti ripercussioni negative a livello metabolico (58).

D'altro canto, un aumento di peso elevato si osserva frequentemente nei soggetti sottoposti a trapianto, dovuto principalmente alla terapia steroidea concomitante e a una diminuita attenzione alle raccomandazioni dietetiche fornite (59). Inoltre, nonostante il ripristino funzionale ottenuto grazie all'organo trapiantato e il riguadagno del peso perso nel periodo pre trapianto, le alterazioni nella composizione corporea, con particolare riferimento alla sarcopenia, possono persistere o addirittura svilupparsi de novo (60-62). Infine, è ormai riportato frequentemente in letteratura un continuo e spropositato aumento ponderale anche negli anni successivi al trapianto, con una percentuale di soggetti sovrappeso o obesi divenuta ormai allarmante (63). In uno studio condotto da Lunati e collaboratori (64), l'analisi di diari alimentari compilati dai soggetti sottoposti a trapianto di fegato ha riportato un più alto intake di calorie, acidi grassi saturi e colesterolo e un minor apporto di fibre nei soggetti con sindrome metabolica rispetto ai pazienti che non ne erano affetti. Inoltre numerosi lavori dimostrano che, nonostante il netto miglioramento dello stato di salute raggiunto nel post-trapianto, i livelli di attività fisica giornaliera rimangono bassi anche nel lungo termine (65-66).

Le indicazioni riguardanti l'approccio nutrizionale di seguito fornite sono ricavate da linee guida internazionali

basati sui dati ottenuti su pazienti sottoposti a trapianto di rene (67) e fegato (68).

Nell'immediato post trapianto, ai pazienti dovrebbero essere garantite approssimativamente 25-30 kcal/kg e circa 1.5-2.0 gr/kg di proteine, così da soddisfare le aumentate richieste energetiche di tale fase. Può essere proposto uno schema dietetico con alimenti di uso comune o una nutrizione enterale se il paziente è emodinamicamente stabile e non manifesta nausea o vomito (68-69). In alternativa potrà essere prevista la nutrizione parenterale (69). Nei soggetti affetti da DM non è prevista una modifica nell'intake nutrizionale e il controllo glicemico sarà mantenuto tramite l'impostazione di adeguata terapia specifica.

Quindi, ogni sforzo dovrà essere messo in atto per scongiurare l'insorgenza di obesità sarcopenica tramite un percorso di counselling nutrizionale e di follow-up interdisciplinare, che preveda una limitazione delle calorie totali, dell'intake di grassi e carboidrati e un mantenimento di un adeguato apporto proteico così da garantire il ripristino della massa muscolare. In caso di insufficienza renale a seguito della terapia immunosoppressiva, dovrà essere prevista una riduzione anche dell'apporto di proteine.

La pronta ripresa di uno stile di vita attivo, non appena il quadro clinico diviene permissivo, è fortemente raccomandata nei soggetti sottoposti a trapianto d'organo, per via del suo ruolo cruciale nel mantenimento del tono muscolare e, ancora, nella prevenzione dell'obesità sarcopenica. In accordo con le raccomandazioni generali proposte per i soggetti obesi (70) e diabetici (71), dovrebbe essere proposto un adeguato percorso di training che comprenda sia attività fisica aerobica che esercizi contro resistenza, stabilito in base al quadro clinico del paziente e alle sue attitudini. La frequenza, la durata e l'intensità dovrebbero essere aumentati progressivamente. A tal proposito, un trial clinico randomizzato condotto sui soggetti sottoposti a trapianto epatico ha dimostrato l'efficacia di un percorso di training combinato a un adeguato counselling nutrizionale nel migliorare la composizione corporea e la performance muscolare (72).

Terapia farmacologica

Attualmente, i dati di letteratura ad oggi disponibili non permettono di chiarire in maniera univoca se i target glicemici nei soggetti affetti da PTDM debbano differire rispetto ai target previsti per i soggetti affetti da DM2, al

fine di minimizzare in questa popolazione il rischio cardiovascolare (73).

Per tale motivo, anche nel trattamento del PTDM ci si attiene alle raccomandazioni proposte dalle attuali linee guida per il trattamento del DM2 (71).

L'aumentato rischio cardiovascolare osservato nei soggetti sottoposti a trapianto d'organo (74-75) è stato attribuito alla sindrome metabolica che, come riportato precedentemente, è una complicanza molto comune in tale popolazione (76-78). Per tale motivo, tutte le componenti del quadro, che pressoché invariabilmente si presentano nei soggetti sottoposti a trapianto (77-78) anche se con percentuali variabili a seconda dell'organo trapiantato, dovranno essere prontamente riconosciute e trattate.

La terapia immunosoppressiva rappresenta inoltre un'importante criticità in questa popolazione per diverse ragioni. Innanzitutto, gli schemi terapeutici variano durante il decorso post operatorio, e ciò richiede una conseguente adeguata dinamicità nella gestione terapeutica del diabete. In particolare, la terapia steroidea va incontro a un lento e graduale *decalage* fino al raggiungimento di un dosaggio minimo di mantenimento o addirittura alla sospensione. Tale atteggiamento terapeutico richiede un trattamento ipoglicemizzante più aggressivo, usualmente tramite insulina, nelle prime fasi, con la possibilità di riduzione dei dosaggi fino all'eventuale sospensione nel corso del follow-up. In secondo luogo, la possibilità di interazioni farmacologiche tra la terapia antirigetto e quella ipoglicemizzante deve essere sempre considerata (79).

Nell'ambito dei farmaci immunosoppressivi, tali interazioni coinvolgono principalmente le CNI e gli mTOR inibitori, caratterizzati da proprietà farmacocinetiche simili e processati dal citocromo CYP3A4 e dalla "efflux pump P-glycoprotein or ATP-binding cassette subfamily B member 1" (ABCB1) (9). Di conseguenza, qualsiasi farmaco che abbia azione inibente o inducente nei confronti di CYP3A4 o ABCB1 è potenzialmente in grado di aumentare o diminuire l'esposizione alle CNI o agli mTOR inibitori. Viceversa, la ciclosporina, tramite la sua nota azione inibente su CYP3A4 e ABCB1, potrebbe potenzialmente provocare un aumento nell'esposizione a numerosi farmaci ipoglicemizzanti.

Infine, un ultimo aspetto da mantenere in considerazione nella gestione del PTDM è la possibile nefrotossicità causata dai CNI (80). L'insufficienza renale causata da tali farmaci, potenzialmente aggravata dalla presenza

di PTDM (81), pone una barriera nell'utilizzo di numerosi farmaci non insulinici per il trattamento del diabete.

In tabella 1 sono riportate le vie che caratterizzano il metabolismo dei farmaci ipoglicemizzanti attualmente disponibili

La terapia insulinica è ampiamente utilizzata per il trattamento del PTDM, particolarmente nell'immediato post-operatorio. I possibili effetti aterogeni legati alla somministrazione cronica di insulina non sono stati confermati dallo studio ORIGIN (Outcome Reduction with an Initial Glargine Intervention), che ha dimostrato un effetto neutrale sugli outcomes cardiovascolari dell'insulina Glargine (82). Inoltre, essendo l'insulina sottoposta a degradazione a livello epatico ad opera dell'enzima insulinasi, essa non va incontro a potenziali interazioni farmacologiche con la terapia antirigetto (83). D'altro canto, il possibile incremento ponderale che consegue all'utilizzo in cronico del farmaco è una criticità nella gestione del rischio di insorgenza di obesità e sindrome metabolica.

Nonostante le sulfaniluree (SU) e le glinidi siano ampiamente metabolizzate a livello epatico, è stata dimostrata solo un'aumentata esposizione a glibenclamide e repaglinide in soggetti in terapia concomitante con ciclosporina (79). Inoltre, un solo studio ha dimostrato nell'uomo una possibile interazione tra repaglinide e ciclosporina, peraltro senza rilevanti sequele cliniche, pertanto attualmente la terapia con ciclosporina non costituisce controindicazione assoluta all'utilizzo di questo farmaco (84).

Il profilo di sicurezza che caratterizza la classe di farmaci (85) ne limita tuttavia il loro utilizzo in questa popolazione, ad aumentato rischio cardiovascolare e renale, come precedentemente discusso.

La protezione cardiovascolare dimostrata dalla metformina (86) nei soggetti sovrappeso con DM2 è il rationale per cui le attuali linee guida internazionali ne propongono l'utilizzo come farmaco di prima scelta in questa popolazione (71). Gli studi ad oggi disponibili non hanno inoltre riportato alcuna interazione farmacologica tra tale molecola e la terapia antirigetto (87) per cui, nei soggetti trapiantati, l'unica controindicazione all'utilizzo del farmaco è rappresentata, in linea con le raccomandazioni generali, dalla presenza di condizioni cliniche che possano predisporre allo sviluppo di acidosi.

Il trial PROACTIVE (the PROspective ploglitAzone Clinical Trial InmacroVascular Events) ha dimostrato una riduzione dell'endpoint composito (mortalità da tutte le cause,

infarto del miocardio non fatale, stroke) da parte del pioglitazone nei soggetti con DM2 ad alto rischio per patologia macrovascolare, nonostante non abbia raggiunto la significatività statistica per quanto riguarda la riduzione dell'endpoint composito primario (88). Anche una successiva metanalisi ha riportato un effetto protettivo cardiovascolare di tale farmaco, oltre a confermarne il miglioramento dell'insulino sensibilità e la stabilizzazione delle placche carotidiche (89). Il pioglitazone è substrato di CYP2C8 e, in minor misura, di CYP3A4, ma non ne influenza l'attività (90). Di conseguenza, la sua somministrazione non interferisce con eventuali terapie a base di CNI (91) e alcuni studi ne hanno dimostrato la sua sicurezza ed efficacia nel trattamento del PTDM (91-92).

La non inferiorità dimostrata per sitagliptin (93), saxagliptin (94), alogliptin (95) e linagliptin (96) vs placebo sul profilo cardiovascolare rende questi farmaci un utile ausilio per la gestione del PTDM. Tutti i DDP-4 inibitori sono eliminati per via renale, eccezion fatta per linagliptin, escreta per via biliare.

Quest'ultima potrebbe inibire debolmente CYP3A4 e ABCB1, senza ricadute cliniche derivanti da tale interazione (79). D'altra parte, essendo tutti i DPP-4 inibitori substrato di ABCB1, la loro biodisponibilità potrebbe aumentare in seguito alla co-somministrazione di ciclosporina (97).

I pochi studi condotti sull'uso dei DPP-4 inibitori sui soggetti trapiantati, sebbene su campioni di numerosità esigua e con un breve follow-up, hanno dimostrato che tali molecole riducono in modo sicuro ed efficace i valori di HbA1c in tale popolazione (87, 92, 98-102).

I dati di letteratura riguardanti l'acarbose non sono ancora conclusivi circa la sua possibile protezione cardiovascolare (103). A favore di tale effetto sono sicuramente i risultati dello studio STOP-NIDDM (Study to Prevent Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus), da cui è emerso che trattare i pazienti affetti da IGT con acarbose promuove una significativa riduzione del rischio CV e di incidenza di ipertensione (104). Tale risultato non è stato tuttavia confermato dal più recente trial condotto da Holman e collaboratori sempre su una popolazione di pazienti affetti da IGT (105).

Non andando incontro ad alcun metabolismo, se non da parte della flora batterica intestinale e, di conseguenza, non provocando nessuna interazione farmacologica con la terapia immunosoppressiva, l'acarbose è comunque un

farmaco sicuro nella popolazione dei soggetti sottoposti a trapianto (79).

La sempre più evidente e comprovata protezione cardiovascolare e renale da parte dei farmaci GLP-1 RA rispetto a placebo, dimostrata per liraglutide (106), semaglutide (107), albiglutide (108) e dulaglutide (109), rende questa classe di peculiare interesse nei soggetti sottoposti a trapianto. Essendo degradati tramite proteolisi ed escreti per via renale, non possono dare inoltre interazioni farmacologiche con la terapia immunosoppressiva (110). Nonostante tale profilo di sicurezza, particolare cautela deve essere prestata per via dei possibili effetti collaterali a livello gastrointestinale, dal momento che il ritardo nello svuotamento gastrico e la possibile insorgenza di nausea e vomito potrebbero interferire con il normale assorbimento dei farmaci antirigetto.

Allo stesso modo, anche per i farmaci SGLT2 inibitori è ormai assodato il loro effetto cardio e nefroprotettivo, in particolare per empagliflozin (111), canagliflozin (112), e dapagliflozin (113).

Gli SGLT2 inibitori sono metabolizzati in modo solo parziale dal sistema dei citocromi, tuttavia canagliflozin inibisce debolmente CYP3A4 e ABCB1 (114), con conseguente possibile maggior esposizione ai farmaci immunosoppressori.

Inoltre, essi sono substrato di ABCB1 e, per canagliflozin, è stato dimostrato un aumento della sua esposizione del 23% in concomitanza alla somministrazione di ciclosporina in soggetti sani (115).

Ad oggi sono disponibili pochi studi, condotti su popolazioni di piccole dimensioni, che abbiano indagato l'efficacia e la sicurezza di tali molecole nei soggetti trapiantati. In uno studio condotto su soggetti sottoposti a trapianto di cuore con DM, empagliflozin si è dimostrato efficace nel ridurre il peso, la dose di furosemide e la pressione arteriosa, ma non i livelli di HbA1c (116). Un analogo studio condotto su pazienti sottoposti a trapianto renale ha dimostrato per i soggetti trattati con canagliflozin un significativo miglioramento del controllo glicemico, del peso e della pressione arteriosa (117).

I possibili effetti collaterali a livello genitourinario potrebbero costituire una importante criticità nei soggetti trapiantati, dove l'immunosoppressione data dai farmaci antirigetto potrebbe costituire un fattore potenzialmente aggravante. Gli studi appena riportati non hanno

Tabella 1 ♦ **Emivita e metabolismo dei farmaci ipoglicemizzanti. Adattata da Grancini V et al, Pharmacol Res (2019)**

FARMACO	EMIVITA	METABOLISMO
Insuline short acting		
Umana	140 min	Degradazione proteolitica
Lispro	80 min	Degradazione proteolitica
Aspart/Faster Aspart	80 min	Degradazione proteolitica
Glulisine	80 min	Degradazione proteolitica
Insuline long acting		
Umana – NPH	6.6 h	Degradazione proteolitica
Glargine	12.1 h	Degradazione proteolitica
Detemir	5-7 h	Degradazione proteolitica
Degludec	25 h	Degradazione proteolitica
Glargine 300	19 h	Degradazione proteolitica
SUs		
Glibenclamide	10 h	Fegato 100% (CYP2C9-2C19)
Glimepiride	9 h	Fegato 100% (CYP2C9)
Gliclazide	10-11 h	Fegato 100% (CYP2C9-2C19)
Glipizide	2.5 h	Fegato 100% (CYP2C9 – 2D1)
Glinidi		
Repaglinide	1 h	Fegato 100% (CYP3A4)
Biguanidi		
Metformina	1.5 – 3 h	Non metabolizzata
Tiazolidinedioni		
Pioglitazone	3.7 h	Fegato 100% (idrossilazione, CYP2C8)
DPP-4 inibitori		
Sitagliptin	8-24 h	Parziale - Fegato (ABCB1)
Vildagliptin	1.5-4.5 h	Parziale - Fegato (ABCB1)
Saxagliptin	2-4 h	Parziale - Fegato (ABCB1 e CYP3A4/5)
Linagliptin	10-40 h	Parziale - Fegato (ABCB1)
Alogliptin	12-21 h	Parziale - Fegato (ABCB1)
GLP1-RA		
Exenatide	2.4 h	Degradazione proteolitica
Liraglutide	13 h	Degradazione proteolitica
Lixisenatide	3 h	Degradazione proteolitica

FARMACO	EMIVITA	METABOLISMO
Exenatide LAR	5-6 gg	Degradazione proteolitica
Dulaglutide	5 gg	Degradazione proteolitica
Semaglutide	7 gg	Degradazione proteolitica
Inibitori α glicosidasi		
Acarbose	4 h	Intestino (microbioma)
SGLT-2 inibitori		
Dapagliflozin	10-13 h	O-glucuronidazione (UGT1A9)
Canagliflozin	12,9 h	O-glucuronidazione (UGT1A9 e UGT2B4)
Empagliflozin	12,4 h	O-glucuronidazione (UGT2B7, UGT1A3, UGT1A8 e UGT1A9)
Ertrugliflozin	17 h	O-glucuronidazione (UGT1A9 e UGT2B7)

tuttavia evidenziato maggior incidenza di eventi infettivi rispetto a placebo (116-117).

Le prime specifiche linee guida relative al trattamento del PTDM sono state pubblicate nel 2003 (18), quindi aggiornate nel 2005 (118) e, nuovamente, nel 2014 (3).

Date le peculiarità e le criticità precedentemente discusse relative a ogni classe farmacologica, sarebbe auspicabile un differente approccio terapeutico basato principalmente sul timing rispetto all'intervento chirurgico, sulla stabilità clinica del paziente, sull'eventuale concomitanza di complicanze o comorbilità. Nell'immediato periodo post trapianto, l'insulina è il farmaco più efficace e sicuro. Il fabbisogno insulinico totale è usualmente aumentato in questa fase, principalmente a causa dell'immunosoppressione a base di steroidi, del dolore acuto e dello stress chirurgico. Di conseguenza, uno schema terapeutico intensivo a base di insulina endovena o sottocute è la scelta maggiormente indicata (119-122).

Una volta ripristinata la regolare alimentazione per os nel paziente, è quindi possibile uno shift a uno schema insulinico basal bolus, cominciando da una dose totale giornaliera di 0.2-0.4U/Kg, di cui metà somministrata come insulina basale e metà come insulina rapida ai pasti (123-124). Quindi, una volta ottenuta la stabilità nei dosaggi della terapia immunosoppressiva, nel caso il paziente necessitasse la prosecuzione di una terapia ipogli-

cemizzante, si potrebbe valutare un progressivo *decalage* dei dosaggi del farmaco e l'eventuale sostituzione con terapie non insuliniche, a seconda del quadro clinico.

A tale riguardo, nemmeno l'ultimo aggiornamento delle linee guida specificatamente redatte per il PTDM raccomanda una specifica gerarchia nella scelta della terapia ipoglicemizzante da impostare, essendo scarsa l'attuale disponibilità di dati di letteratura relativa a questo aspetto.

Eccezion fatta in caso di insufficienza renale, tutti i farmaci ipoglicemizzanti potrebbero essere utilizzati per il trattamento del PTDM (125). In accordo con le attuali linee guida per il trattamento del DM2 (71), la scelta del farmaco ipoglicemizzante da utilizzare dopo la metformina, considerata il farmaco di prima scelta insieme alle adeguate modifiche nello stile di vita, dovrebbe essere personalizzata in base alle caratteristiche cliniche e la preferenza del paziente.

In particolare, in presenza di patologia cardiovascolare su base aterosclerotica, insufficienza cardiaca o patologia renale, la scelta dovrebbe ricadere su molecole appartenenti alla classe dei GLP1-RA o SGLT2 inibitori con comprovato effetto protettivo cardio-renale se, nel caso dei farmaci glicosurici, i livelli di filtrato glomerulare lo permettono.

Tali farmaci sono inoltre da preferire nel caso sia necessario promuovere il calo o minimizzare l'incremento di peso corporeo, di fondamentale importanza al fine di scongiurare l'insorgenza di sindrome metabolica in questa popolazione. Anche i DPP4 inibitori, per via del loro effetto neutro sul peso, potrebbero costituire un valido strumento in questo senso. Inoltre, questi farmaci, insieme al pioglitazone, sono raccomandati nei soggetti nei quali il rischio di ipoglicemia rappresenta una criticità maggiore. Ancora, i tiazolidinedioni e i GLP1-RA sono particolarmente raccomandati nei soggetti giunti a trapianto di fegato per pregressa cirrosi metabolica e, in linea generale, per tutti i soggetti sottoposti a trapianto d'organo e a rischio di sviluppo di steatosi.

Infine, tutti i fattori di rischio cardiovascolari modificabili oltre a diabete e obesità, quali fumo di sigaretta, dislipidemia e ipertensione, devono essere indagati e prontamente eliminati (126).

Da ultimo, per quanto riguarda la scelta della terapia anti-rigetto, la Consensus del 2013 ribadisce come lo schema immunosoppressivo debba essere impostato sulla base

dell'ottenimento del beneficio clinico globale e del miglior outcome a lungo termine, anziché sulla base della sola presenza di PTDM. Sempre in tal senso, è raccomandata massima cautela nell'eventuale modifica alla terapia immunosoppressiva, per via dell'elevato rischio di rigetto che ne potrebbe potenzialmente conseguire (3).

CONCLUSIONI

Nonostante i grandi progressi a cui si è assistito negli ultimi anni nella comprensione del PTDM, sono ancora necessari ulteriori studi che permettano di coglierne ancor più a fondo le peculiarità eziologiche, patogenetiche, cliniche e terapeutiche.

La principale priorità dovrebbe attualmente essere quella di ottenere dati di letteratura più consistenti circa il beneficio e la sicurezza dei nuovi farmaci ipoglicemizzanti in questo ambito, con particolare riferimento alle molecole a comprovato effetto protettivo cardiovascolare e renale, così da poter fornire al clinico un più robusto background scientifico nella gestione real life di questi pazienti.

BIBLIOGRAFIA

1. <http://www.transplant-observatory.org/> (Accessed 31 august 2021).
2. <https://www.statista.com/statistics/398645/global-estimation-of-organ-transplantations/>.
3. Kesirai S, Paritala P, Raco AM, Sahariah S. New onset of diabetes after transplantation - an overview of epidemiology, mechanism of development and diagnosis. *Transplant Clin Immunol* 30: 52-58, 2014.
4. Sharif A, Hecking M, de Vries AP, Porrini E, Hornum M, Rasoul Rockenschaub S, Berlakovich B, Krebs M, KautzkyWiller A, Schernthaner G, Marchetti P, Pacini G, Ojo A, Takahara S, Larsen JL, Budde K, Eller K, Pascual J, Jardine A, Bakker SJ, Valderhaug TG, Jenssen TG, Cohney S, Säemann MD. Proceedings from an international consensus meeting on post-transplantation diabetes mellitus: recommendations and future directions. *Am J Transplant* 14: 1992-2000, 2014.
5. Hecking M, Sharif A, Eller K, Jenssen T. Management of post-transplant diabetes: immunosuppression, early prevention, and novel antidiabetics. *Transpl Int.* 2021 Jan; 34 (1): 27-48. doi: 10.1111/tri.13783. Epub 2020 Nov 28. PMID: 33135259; PMCID: PMC7839745.

6. Valderhaug TG, Hjelmesaeth J, Hartmann A, et al. The association of early post-transplant glucose levels with long-term mortality. *Diabetologia* 54: 1341, 2011.
7. Eide IA, Halden TA, Hartmann A, et al. Mortality risk in posttransplantation diabetes mellitus based on glucose and HbA_{1c} diagnostic criteria. *Transpl Int* 29: 568, 2016.
8. Cosio FG, Kudva Y, van der Velde M, et al. New onset hyperglycemia and diabetes are associated with increased cardiovascular risk after kidney transplantation. *Kidney Int* 67: 2415, 2005.
9. Kim HJ, Jung SH, Kim JJ, et al. New-Onset Diabetes Mellitus After Heart Transplantation- Incidence, Risk Factors and Impact on Clinical Outcome. *Circ J* 81: 806, 2017.
10. Grancini V, Resi V, Palmieri E, Pugliese G, Orsi E. Management of diabetes mellitus in patients undergoing liver transplantation. *Pharmacol Res.* 2019 Mar; 141: 556-573. doi: 10.1016/j.phrs.2019.01.042. Epub 2019 Jan 25. PMID: 30690071.
11. Shivaswamy V, Boerner B, Larsen J. Post-Transplant Diabetes Mellitus: Causes, Treatment, and Impact on Outcomes, *Endocrine Reviews* 37(1): 37-61, 2016.
12. AlDosary AA, Ramji AS, Elliott TG, et al. Post-liver transplantation diabetes mellitus: an association with hepatitis C. *Liver Transpl* 8: 356, 2002.
13. Kuo HT, Sampaio MS, Ye X, Reddy P, Martin P, Bunnapradist S. Risk factors for new-onset diabetes mellitus in adult liver transplant recipients, an analysis of the Organ Procurement and Transplant Network/United Network for Organ Sharing database. *Transplantation* 89: 1134, 2010.
14. Munshi VN, Saghaian S, Cook CB, Werner KT, Chakera HA. Comparison of post-transplantation diabetes mellitus incidence and risk factors between kidney and liver transplantation patients. *PLoS One* 15: e0226873, 2020.
15. Parolin MB, Zaina FE, Araujo MV, Kupka E, Coelho JC. Prevalence of new-onset diabetes mellitus in Brazilian liver transplant recipients: association with HCV infection. *Transplant Proc* 36: 2776, 2004.
16. Saliba F, Lakehal M, Pageaux GP, et al. Risk factors for new-onset diabetes mellitus following liver transplantation and impact of hepatitis C infection: an observational multicenter study. *Liver Transpl* 13: 136, 2007.
17. Hackman KL, Snell GI, Bach LA. Poor Glycemic Control Is Associated With Decreased Survival in Lung Transplant Recipients. *Transplantation* 101: 2200, 2017.
18. Hackman KL, Bailey MJ, Snell GI, Bach LA. Diabetes is a major risk factor for mortality after lung transplantation. *Am J Transplant* 14: 438, 2014.
19. Davidson J, Wilkinson A, Dantal J, et al. New-onset diabetes after transplantation: 2003 International consensus guidelines. Proceedings of an international expert panel meeting. Barcelona, Spain, 19 February 2003. *Transplantation* 75: S53, 2003.
20. Sarno G, Muscogiuri G, De Rosa P. New-Onset Diabetes After Kidney Transplantation: Prevalence, Risk Factors, and Management. *Transplantation* 93: 1189, 2012.
21. Hecking M, Kainz A, Werzowa J, et al. Glucose Metabolism After Renal Transplantation. *Diabetes Care* 36: 2763, 2013.
22. Hecking M, Sharif A, Port FK, et al. Can new-onset diabetes after kidney transplant be prevented? *Diabetes Care* 36: 1406-1412, 2013.
23. American Diabetes A. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 37(Suppl 1): S81, 2014.
24. American Diabetes A. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2018. *Diabetes Care* 41: S13, 2018.
25. Sharif A, Cohn S. Post-transplantation diabetes-state of the art. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2016 Apr; 4(4): 337-349. doi: 10.1016/S2213-8587(15)00387-3. Epub 2015 Nov 28. PMID: 26632096.
26. Augusto JF, Subra JF, Duveau A, et al. Relation between pretransplant magnesemia and the risk of new onset diabetes after transplantation within the first year of kidney transplantation. *Transplantation* 97: 1155-1160, 2014.
27. Hjelmesaeth J, Sagedal S, Hartmann A, et al. Asymptomatic cytomegalovirus infection is associated with increased risk of new-onset diabetes mellitus and impaired insulin release after renal transplantation. *Diabetologia* 47: 1550-1556, 2004.
28. Peláez-Jaramillo MJ, Cárdenas-Mojica AA, Gaete PV, Mendivil CO. Post-Liver Transplantation Diabetes Mellitus: A Review of Relevance and Approach to Treatment. *Diabetes Ther.* 2018 Apr; 9(2): 521-543. doi: 10.1007/s13300-018-0374-8. Epub 2018 Feb 6. PMID: 29411291; PMCID: PMC6104273.
29. Sharif A, Baboolal K. Risk factors for new-onset diabetes after kidney transplantation. *Nat Rev Nephrol* 6: 415-423, 2010.

30. Ferris HA, Kahn CR. New mechanisms of glucocorticoid-induced insulin resistance: make no bones about it. *J Clin Invest* 122: 3854-3857, 2012.
31. Crutchlow MF, Bloom RD. Transplant associated hyperglycaemia: a new look at an old problem. *Clin J Am Soc Nephrol* 2: 343-355, 2007.
32. Ullrich S, Berchtold S, Ranta F, Seebohm G, Henke G, Lupescu A, Mack AF, Chao CM, Su J, Nitschke R, Alexander D, Friedrich B, Wulff P, Kuhl D, Lang F. Serum and glucocorticoid-inducible kinase 1 (SGK1) mediates glucocorticoid-induced inhibition of insulin secretion. *Diabetes*. 2005 Apr; 54(4): 1090-1099. doi: 10.2337/diabetes.54.4.1090. PMID: 15793248.
33. Fransson L, Rosengren V, Saha TK, Grankvist N, Islam T, Honkanen RE, Sjöholm Å, Orstäter H. Mitogen-activated protein kinases and protein phosphatase 5 mediate glucocorticoid-induced cytotoxicity in pancreatic islets and β -cells. *Mol Cell Endocrinol*. 2014 Mar 5; 383(1-2): 126-36. doi: 10.1016/j.mce.2013.12.010. Epub 2013 Dec 20. PMID: 24361515.
34. Colvin ES, Ma HY, Chen YC, Hernandez AM, Fueger PT. Glucocorticoid-induced suppression of β -cell proliferation is mediated by Mig6. *Endocrinology*. 2013 Mar; 154(3): 1039-1046. doi: 10.1210/en.2012-1923. Epub 2013 Feb 5. PMID: 23384834; PMCID: PMC3578994.
35. Lane JT, Dagogo-Jack S. Approach to the patient with new-onset diabetes after transplant (NODAT). *J Clin Endocrinol Metab*. 2011 Nov; 96(11): 3289-3297. doi: 10.1210/jc.2011-0657. PMID: 22058376.
36. Redmon JB, Olson LK, Armstrong MB, Greene MJ, Robertson RP. Effects of tacrolimus (FK506) on human insulin gene expression, insulin mRNA levels, and insulin secretion in HIT-T15 cells. *J Clin Invest*. 1996 Dec 15; 98(12): 2786-2793. doi: 10.1172/JCI119105. PMID: 8981925; PMCID: PMC507744.
37. Zelle DM, Corpeleijn E, Deinum J, et al. Pancreatic β -cell dysfunction and risk of new-onset diabetes after kidney transplantation. *Diabetes Care* 36: 1926-1932, 2013.
38. Montero N, Pascual J. Immunosuppression and post-transplant hyperglycemia. *Curr Diabetes Rev* 11: 144-154, 2015.
39. McCaughan JA, McKnight AJ, Maxwell AP. Genetics of new-onset diabetes after transplantation. *J Am Soc Nephrol* 25: 1037-1049, 2014.
40. Sharif A, Baboolal K. Metabolic syndrome and solid-organ transplantation. *Am J Transplant* 10: 12-17, 2010.
41. Burroughs TE, Swindle J, Takemoto S, et al. Diabetic complications associated with new-onset diabetes mellitus in renal transplant recipients. *Transplantation* 83: 1027-1034, 2007.
42. Yates CJ, Fourlanos S, Hjelmeseath J, Colman PG, Cohny SJ. New-onset diabetes after kidney transplantation-changes and challenges. *Am J Transplant* 12: 820-828, 2012.
43. Sharif A, Baboolal K. Complications associated with new-onset diabetes after kidney transplantation. *Nat Rev Nephrol* 8: 34-42, 2012.
44. Rao NN, Coates PT. Cardiovascular disease after kidney transplant. *Semin Nephrol* 38: 291-297, 2018.
45. Kashyap R, Jain A, Reyes J, Demetris AJ, Elmagd KA, Dodson SF, Marsh W, Madariaga V, Mazariegos G, Geller D, Bonham CA, Cacciarelli T, Fontes P, Starzl TE, Fung JJ. Causes of death after liver transplantation in 4000 consecutive patients: 2 to 19 year follow-up. *Transplant Proc* 33: 1482-1483, 2001.
46. Gaynor JJ, Ciancio G, Guerra G, et al. Single-centre study of 628 adult, primary kidney transplant recipients showing no unfavourable effect of new-onset diabetes after transplant. *Diabetologia* 58: 334-345, 2015.
47. Bergrem HA, Valderhaug TG, Hartmann A, et al. Undiagnosed diabetes in kidney transplant candidates: a case-finding strategy. *Clin J Am Soc Nephrol* 5: 616-622, 2010.
48. Grancini V, Trombetta M, Lunati ME, Zimbalatti D, Boselli ML, Gatti S, Donato MF, Resi V, D'Ambrosio R, Aghemo A, Pugliese G, Bonadonna RC, Orsi E. Contribution of β -cell dysfunction and insulin resistance to cirrhosis-associated diabetes: Role of severity of liver disease. *J Hepatol*. 2015 Dec; 63(6): 1484-90. doi: 10.1016/j.jhep.2015.08.011. Epub 2015 Aug 20. PMID: 26297917.
49. Chakkera HA, Weil EJ, Castro J, et al. Hyperglycemia during the immediate period after kidney transplantation. *Clin J Am Soc Nephrol* 4: 853-859, 2009.
50. Hecking M, Haidinger M, Döller D, et al. Early basal insulin therapy decreases new-onset diabetes after renal transplantation. *J Am Soc Nephrol* 23: 739-749, 2012.
51. Warren RE, Deary IJ, Frier BM. The symptoms of hyperglycaemia in people with insulin-treated diabetes: classification using principal components analysis. *Diabetes Metab Res Rev* 19: 408-414, 2003.
52. Yates CJ, Fourlanos S, Colman PG, Cohny SJ. Screening for new-onset diabetes after kidney transplantation:

- limitations of fasting glucose and advantages of afternoon glucose and glycosylated hemoglobin. *Transplantation* 96: 726-731, 2013.
53. Eide IA, Halden TA, Hartmann A, et al. Limitations of hemoglobin A1c for the diagnosis of posttransplant diabetes mellitus. *Transplantation* 99: 629-635, 2015.
 54. Valderhaug TG, Jenssen T, Hartmann A, et al. Fasting plasma glucose and glycosylated hemoglobin in the screening for diabetes mellitus after renal transplantation. *Transplantation* 88: 429-430, 2009.
 55. Yates CJ, Barraclough KA, McWhinney BC, et al. A practical limited sampling strategy to predict free prednisolone exposure and glycemia in kidney transplant recipients. *Ther Drug Monit* 36: 18-23, 2014.
 56. Shabir S, Jham S, Harper L, Ball S, Borrowers R, Sharif A. Validity of glycosylated haemoglobin to diagnose new onset diabetes after transplantation. *Transpl Int* 26: 315-321, 2013.
 57. Hagen M, Hjelmessaeth J, Jenssen T, Morkrid L, Hartmann A. A 6-year prospective study on new onset diabetes mellitus, insulin release and insulin sensitivity in renal transplant recipients. *Nephrol Dial Transplant* 18: 2154-2159, 2003.
 58. Balion CM, Raina PS, Gerstein HC, et al. Reproducibility of impaired glucose tolerance (IGT) and impaired fasting glucose (IFG) classification: a systematic review. *Clin Chem Lab Med* 45: 1180-1185, 2007.
 59. Plank LD, Russell K. Nutrition in liver transplantation: too little or too much? *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2015 Sep; 18(5): 501-507. doi: 10.1097/MCO.000000000000205. PMID: 26164328.
 60. Johnson CP, Gallagher-Lepak S, Zhu YR, et al. Factors influencing weight gain after renal transplantation. *Transplantation* 56: 822-827, 1993.
 61. Hammad A, Kaido T, Aliyev V, Mandato C, Uemoto S. Nutritional Therapy in Liver Transplantation. *Nutrients*. 2017 Oct 16; 9(10): 1126. doi: 10.3390/nu9101126. Erratum in: *Nutrients*. 2018 Dec 18; 10(12): PMID: 29035319; PMID: PMC5691742.
 62. Giusto M, Lattanzi B, Di Gregorio V, Giannelli V, Lucidi C, Merli M. Changes in nutritional status after liver transplantation. *World J Gastroenterol*. 2014 Aug 21; 20(31): 10682-90. doi: 10.3748/wjg.v20.i31.10682. PMID: 25152572; PMID: PMC4138449.
 63. Tsien C, Garber A, Narayanan A, Shah SN, Barnes D, Eghtesad B, Fung J, McCullough AJ, Dasarathy S. Post-liver transplantation sarcopenia in cirrhosis: a prospective evaluation. *J Gastroenterol Hepatol*. 2014 Jun; 29(6): 1250-1257. doi: 10.1111/jgh.12524. PMID: 24443785; PMID: PMC4024321.
 64. Anastácio LR, Ferreira LG, de Sena Ribeiro H, Lima AS, Vilela EG, Toulson Davisson Correia MI. Body composition and overweight of liver transplant recipients. *Transplantation*. 2011 Oct 27; 92(8): 947-951. doi: 10.1097/TP.0b013e31822e0bee. PMID: 21869739.
 65. Lunati ME, Grancini V, Agnelli F, Gatti S, Masserini B, Zimbalatti D, Pugliese G, Rossi G, Donato MF, Colombo M, Beck-Peccoz P, Orsi E. Metabolic syndrome after liver transplantation: short-term prevalence and pre- and post-operative risk factors. *Dig Liver Dis*. 2013 Oct; 45(10): 833-839. doi: 10.1016/j.dld.2013.03.009. Epub 2013 Jun 29. PMID: 23816695.
 66. Anastácio LR, Diniz KG, Ribeiro HS, Ferreira LG, Lima AS, Correia MI, Vilela EG. Prospective evaluation of metabolic syndrome and its components among long-term liver recipients. *Liver Int*. 2014 Aug; 34(7): 1094-1101. doi: 10.1111/liv.12495. Epub 2014 Mar 18. PMID: 24517561.
 67. Painter P, Krasnoff J, Paul SM, Ascher NL. Physical activity and health-related quality of life in liver transplant recipients. *Liver Transpl*. 2001 Mar; 7(3): 213-219. doi: 10.1053/jlts.2001.22184. PMID: 11244162.
 68. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Transplant Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients. *Am J Transplant* 9(Suppl 3): S1-155, 2009.
 69. Sanchez AJ, Aranda-Michel J. Nutrition for the liver transplant patient. *Liver Transpl*. 2006 Sep; 12(9): 1310-6. doi: 10.1002/lt.20894. PMID: 16933224.
 70. Plauth M, Cabré E, Riggio O, Assis-Camilo M, Pirlich M, Kondrup J; DGEM (German Society for Nutritional Medicine), Ferenci P, Holm E, Vom Dahl S, Müller MJ, Nolte W; ESPEN (European Society for Parenteral and Enteral Nutrition). ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: Liver disease. *Clin Nutr*. 2006 Apr; 25(2): 285-294. doi: 10.1016/j.clnu.2006.01.018. Epub 2006 May 16. PMID: 16707194.
 71. Jensen MD, Ryan DH, Apovian CM, Ard JD, Comuzzie AG, Donato KA, Hu FB, Hubbard VS, Jakicic JM, Kushner RF, Loria CM, Millen BE, Nonas CA, Pi-Sunyer FX, Stevens J, Stevens VJ, Wadden TA, Wolfe BM, Yanovski SZ; American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines; Obesity

- Society. 2013 AHA/ACC/TOS guideline for the management of overweight and obesity in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and The Obesity Society. *J Am Coll Cardiol*. 2014 Jul 1; 63(25 Pt B): 2985-3023. doi: 10.1016/j.jacc.2013.11.004. Epub 2013 Nov 12. Erratum in: *J Am Coll Cardiol*. 2014 Jul 1; 63(25 Pt B): 3029-3030. PMID: 24239920.
72. Standards of medical care in diabetes - 2021. *Diabetes Care* 44(Suppl 1), 2021.
 73. Krasnoff JB, Vintro AQ, Ascher NL, Bass NM, Paul SM, Dodd MJ, Painter PL. A randomized trial of exercise and dietary counseling after liver transplantation. *Am J Transplant*. 2006 Aug; 6(8): 1896-905. doi: 10.1111/j.1600-6143.2006.01391.x. PMID: 16889545.
 74. Hoitsma AJ, Hilbrands LB. Relative risk of new-onset diabetes during the first year after renal transplantation in patients receiving tacrolimus or cyclosporine immunosuppression. *Clin Transplant*. 2006 Sep-Oct; 20(5): 659-664. doi: 10.1111/j.1399-0012.2006.00535.x. PMID: 16968494.
 75. Rao NN, Coates PT. Cardiovascular Disease After Kidney Transplant. *Semin Nephrol*. 2018 May; 38(3): 291-297. doi: 10.1016/j.semnephrol.2018.02.008. PMID: 29753404.
 76. Kashyap R, Jain A, Reyes J, Demetris AJ, Elmagd KA, Dodson SF, Marsh W, Madariaga V, Mazariegos G, Geller D, Bonham CA, Cacciarelli T, Fontes P, Starzl TE, Fung JJ. Causes of death after liver transplantation in 4000 consecutive patients: 2 to 19 year follow-up. *Transplant Proc*. 2001 Feb-Mar; 33(1-2): 1482-1483. doi: 10.1016/S0041-1345(00)02561-6. PMID: 11267383; PMCID: PMC2953259.
 77. Pedrollo EF, Corrêa C, Nicoletto BB, Manfro RC, Leitão CB, Souza GC, Gonçalves LF. Effects of metabolic syndrome on kidney transplantation outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Transpl Int*. 2016 Oct; 29(10): 1059-1066. doi: 10.1111/tri.12805. Epub 2016 Aug 2. PMID: 27283100.
 78. Laryea M, Watt KD, Molinari M, Walsh MJ, McAlister VC, Marotta PJ, Nashan B, Peltekian KM. Metabolic syndrome in liver transplant recipients: prevalence and association with major vascular events. *Liver Transpl*. 2007 Aug; 13(8): 1109-1114. doi: 10.1002/lt.21126. PMID: 17663411.
 79. Laish I, Braun M, Mor E, Sulkes J, Harif Y, Ben Ari Z. Metabolic syndrome in liver transplant recipients: prevalence, risk factors, and association with cardiovascular events. *Liver Transpl*. 2011 Jan; 17(1): 15-22. doi: 10.1002/lt.22198. PMID: 21254340.
 80. Vanhove T, Remijsen Q, Kuypers D, Gillard P. Drug-drug interactions between immunosuppressants and antidiabetic drugs in the treatment of post-transplant diabetes mellitus. *Transplant Rev (Orlando)*. 2017 Apr; 31(2): 69-77. doi: 10.1016/j.trre.2016.09.001. Epub 2016 Sep 14. PMID: 27665059.
 81. Malvezzi P, Rostaing L. The safety of calcineurin inhibitors for kidney-transplant patients. *Expert Opin Drug Saf*. 2015 Oct; 14(10): 1531-1546. doi: 10.1517/14740338.2015.1083974. Epub 2015 Sep 2. PMID: 26329325.
 82. Pawarode A, Fine DM, Thuluvath PJ. Independent risk factors and natural history of renal dysfunction in liver transplant recipients. *Liver Transpl*. 2003 Jul; 9(7): 741-747. doi: 10.1053/jlts.2003.50113. PMID: 12827563.
 83. ORIGIN Trial Investigators, Gerstein HC, Bosch J, Dagenais GR, Díaz R, Jung H, Maggioni AP, Pogue J, Probstfield J, Ramachandran A, Riddle MC, Rydén LE, Yusuf S. Basal insulin and cardiovascular and other outcomes in dysglycemia. *N Engl J Med* 2012 Jul 26; 367(4): 319-328. doi: 10.1056/NEJMoa1203858. Epub 2012 Jun 11. PMID: 22686416.
 84. Duckworth WC, Bennett RG, Hamel FG. Insulin degradation: progress and potential. *Endocr Rev*. 1998 Oct; 19(5): 608-624. doi: 10.1210/edrv.19.5.0349. PMID: 9793760.
 85. Türk T, Witzke O. Pharmacological interaction between cyclosporine a and repaglinide. Is it clinically relevant? *Am J Transplant*. 2006 Sep; 6(9): 2223. doi: 10.1111/j.1600-6143.2006.01482.x. Epub 2006 Jul 26. PMID: 16869803.
 86. Khunti K, Chatterjee S, Gerstein HC, Zoungas S, Davies MJ. Do sulphonylureas still have a place in clinical practice? *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2018 Oct; 6(10): 821-832. doi: 10.1016/S2213-8587(18)30025-1. Epub 2018 Feb 28. PMID: 29501322.
 87. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet*. 1998 Sep 12; 352(9131): 854-865. Erratum in: *Lancet* 1998 Nov 7; 352(9139): 1558. PMID: 9742977.
 88. Graham GG, Punt J, Arora M, Day RO, Doogue MP, Duong JK, Furlong TJ, Greenfield JR, Greenup LC, Kirkpatrick CM, Ray JE, Timmins P, Williams KM. Clinical

- pharmacokinetics of metformin. *Clin Pharmacokinet*. 2011 Feb; 50(2): 81-98. doi: 10.2165/11534750-000000000-00000. PMID: 21241070.
89. Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ, Erdmann E, Massi-Benedetti M, Moules IK, Skene AM, Tan MH, Lefèbvre PJ, Murray GD, Standl E, Wilcox RG, Wilhelmsen L, Betteridge J, Birkeland K, Golay A, Heine RJ, Korányi L, Laakso M, Mokán M, Norkus A, Pirags V, Podar T, Scheen A, Scherbaum W, Scherthaner G, Schmitz O, Skrha J, Smith U, Taton J; PROactive Investigators. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macRoVascular Events): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2005 Oct 8; 366(9493): 1279-89. doi: 10.1016/S0140-6736(05)67528-9. PMID: 16214598.
 90. Liu J, Wang LN. Peroxisome proliferator-activated receptor gamma agonists for preventing recurrent stroke and other vascular events in patients with stroke or transient ischaemic attack. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 Oct 29; (10): CD010693. doi: 10.1002/14651858.CD010693.pub3. Update in: *Cochrane Database Syst Rev*. 2017 Dec 02; 12: CD010693. PMID: 26511368.
 91. Nowak SN, Edwards DJ, Clarke A, Anderson GD, Jaber LA. Pioglitazone: effect on CYP3A4 activity. *J Clin Pharmacol*. 2002 Dec; 42(12): 1299-1302. doi: 10.1177/0091270002042012009. PMID: 12463723.
 92. Luther P, Baldwin D Jr. Pioglitazone in the management of diabetes mellitus after transplantation. *Am J Transplant*. 2004 Dec; 4(12): 2135-2138. doi: 10.1111/j.1600-6143.2004.00613.x. PMID: 15575920.
 93. Werzowa J, Hecking M, Haidinger M, Lechner F, Döller D, Pacini G, Stermer G, Pleiner J, Frantal S, Säemann MD. Vildagliptin and pioglitazone in patients with impaired glucose tolerance after kidney transplantation: a randomized, placebo-controlled clinical trial. *Transplantation*. 2013 Feb 15; 95(3): 456-462. doi: 10.1097/TP.0b013e318276a20e. PMID: 23380864.
 94. Green JB, Bethel MA, Armstrong PW, Buse JB, Engel SS, Garg J, Josse R, Kaufman KD, Koglin J, Korn S, Lachin JM, McGuire DK, Pencina MJ, Standl E, Stein PP, Suryawanshi S, Van de Werf F, Peterson ED, Holman RR; TECOS Study Group. Effect of Sitagliptin on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2015 Jul 16; 373(3): 232-242. doi: 10.1056/NEJMoa1501352. Epub 2015 Jun 8. Erratum in: *N Engl J Med*. 2015 Aug 6; 373(6): 586. PMID: 26052984.
 95. Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, Steg PG, Davidson J, Hirshberg B, Ohman P, Frederich R, Wiviott SD, Hoffman EB, Cavender MA, Udell JA, Desai NR, Mosenson O, McGuire DK, Ray KK, Leiter LA, Raz I; SAVOR-TIMI 53 Steering Committee and Investigators. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 2013 Oct 3; 369(14): 1317-1326. doi: 10.1056/NEJMoa1307684. Epub 2013 Sep 2. PMID: 23992601.
 96. White WB, Cannon CP, Heller SR, Nissen SE, Bergenstal RM, Bakris GL, Perez AT, Fleck PR, Mehta CR, Kupfer S, Wilson C, Cushman WC, Zannad F; EXAMINE Investigators. Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2013 Oct 3; 369(14): 1327-1335. doi: 10.1056/NEJMoa1305889. Epub 2013 Sep 2. PMID: 23992602.
 97. Rosenstock J, Perkovic V, Johansen OE, Cooper ME, Kahn SE, Marx N, Alexander JH, Pencina M, Toto RD, Wanner C, Zinman B, Woerle HJ, Baanstra D, Pfarr E, Schnaidt S, Meinicke T, George JT, von Eynatten M, McGuire DK; CARMELINA Investigators. Effect of Linagliptin vs Placebo on Major Cardiovascular Events in Adults With Type 2 Diabetes and High Cardiovascular and Renal Risk: The CARMELINA Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2019 Jan 1; 321(1): 69-79. doi: 10.1001/jama.2018.18269. PMID: 30418475; PMCID: PMC6583576.
 98. Scheen AJ. Dipeptidylpeptidase-4 inhibitors (gliptins): focus on drug-drug interactions. *Clin Pharmacokinet*. 2010 Sep; 49(9): 573-588. doi: 10.2165/11532980-000000000-00000. PMID: 20690781
 99. Lane JT, Odegaard DE, Haire CE, Collier DS, Wrenshall LE, Stevens RB. Sitagliptin therapy in kidney transplant recipients with new-onset diabetes after transplantation. *Transplantation*. 2011 Nov 27; 92(10): e56-7. doi: 10.1097/TP.0b013e3182347ea4. PMID: 22067216.
 100. Boerner BP, Miles CD, Shivaswamy V. Efficacy and safety of sitagliptin for the treatment of new-onset diabetes after renal transplantation. *Int J Endocrinol*. 2014; 2014: 617638. doi: 10.1155/2014/617638. Epub 2014 Apr 10. PMID: 24817885; PMCID: PMC4003765.
 101. Strøm Halden TA, Åsberg A, Vik K, Hartmann A, Jensen T. Short-term efficacy and safety of sitagliptin treatment in long-term stable renal recipients with new-onset diabetes after transplantation. *Nephrol Dial*

- Transplant. 2014 Apr; 29(4): 926-933. doi: 10.1093/ndt/gft536. Epub 2014 Jan 22. PMID: 24452849.
102. Haidinger M, Werzowa J, Hecking M, Antlanger M, Steiner G, Pleiner J, Kopecky C, Kovarik JJ, Döller D, Pacini G, Säemann MD. Efficacy and safety of vildagliptin in new-onset diabetes after kidney transplantation--a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Transplant*. 2014 Jan; 14(1): 115-123. doi: 10.1111/ajt.12518. Epub 2013 Nov 26. PMID: 24279801.
 103. Gueler I, Mueller S, Helmschrott M, Oeing CU, Erbel C, Frankenstein L, Gleißner C, Ruhparwar A, Ehlermann P, Dengler TJ, Katus HA, Doesch AO. Effects of vildagliptin (Galvus®) therapy in patients with type 2 diabetes mellitus after heart transplantation. *Drug Des Devel Ther*. 2013 Apr 8; 7: 297-303. doi: 10.2147/DDDT.S43092. PMID: 23630415; PMCID: PMC3623547.
 104. Standl E, Theodorakis MJ, Erbach M, Schnell O, Tuomilehto J. On the potential of acarbose to reduce cardiovascular disease. *Cardiovasc Diabetol*. 2014 Apr 16; 13:81. doi: 10.1186/1475-2840-13-81. PMID: 24742256; PMCID: PMC3996310.
 105. Chiasson JL, Josse RG, Gomis R, Hanefeld M, Karasik A, Laakso M; STOP-NIDDM Trial Research Group. Acarbose treatment and the risk of cardiovascular disease and hypertension in patients with impaired glucose tolerance: the STOP-NIDDM trial. *JAMA*. 2003 Jul 23; 290(4): 486-494. doi: 10.1001/jama.290.4.486. PMID: 12876091.
 106. Holman RR, Coleman RL, Chan JCN, Chiasson JL, Feng H, Ge J, Gerstein HC, Gray R, Huo Y, Lang Z, McMurray JJ, Rydén L, Schröder S, Sun Y, Theodorakis MJ, Tendra M, Tucker L, Tuomilehto J, Wei Y, Yang W, Wang D, Hu D, Pan C; ACE Study Group. Effects of acarbose on cardiovascular and diabetes outcomes in patients with coronary heart disease and impaired glucose tolerance (ACE): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2017 Nov; 5(11): 877-886. doi: 10.1016/S2213-8587(17)30309-1. Epub 2017 Sep 13. Erratum in: *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2017 Nov; 5(11): e7. Erratum in: *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2019 May; 7(5): e5. PMID: 28917545.
 107. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristensen P, Mann JF, Nauck MA, Nissen SE, Pocock S, Poulter NR, Ravn LS, Steinberg WM, Stockner M, Zinman B, Bergenstal RM, Buse JB; LEADER Steering Committee; LEADER Trial Investigators. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2016 Jul 28; 375(4): 311-22. doi: 10.1056/NEJMoa1603827. Epub 2016 Jun 13. PMID: 27295427; PMCID: PMC4985288.
 108. Marso SP, Holst AG, Vilsbøll T. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2017 Mar 2; 376(9): 891-892. doi: 10.1056/NEJM1615712. PMID: 28249135.
 109. Hernandez AF, Green JB, Janmohamed S, D'Agostino RB Sr, Granger CB, Jones NP, Leiter LA, Rosenberg AE, Sigmon KN, Somerville MC, Thorpe KM, McMurray JJV, Del Prato S; Harmony Outcomes committees and investigators. Albiglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and cardiovascular disease (Harmony Outcomes): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2018 Oct 27; 392(10157): 1519-1529. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32261-X. Epub 2018 Oct 2. PMID: 30291013.
 110. Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, Diaz R, Lakshmanan M, Pais P, Probstfield J, Riesenmeyer JS, Riddle MC, Rydén L, Xavier D, Atisso CM, Dyal L, Hall S, Rao-Melacini P, Wong G, Avezum A, Basile J, Chung N, Conget I, Cushman WC, Franek E, Hancu N, Hanefeld M, Holt S, Jansky P, Keltai M, Lanus F, Leiter LA, Lopez-Jaramillo P, Cardona Munoz EG, Pirags V, Pogosova N, Raubenheimer PJ, Shaw JE, Sheu WH, Temelkova-Kurktschiev T; REWIND Investigators. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2019 Jul 13; 394(10193): 121-130. doi: 10.1016/S0140-6736(19)31149-3. Epub 2019 Jun 9. PMID: 31189511.
 111. Hurren KM, Pinelli NR. Drug-drug interactions with glucagon-like peptide-1 receptor agonists. *Ann Pharmacother*. 2012 May; 46(5): 710-717. doi: 10.1345/aph.1Q583. Epub 2012 Apr 17. PMID: 22510669.
 112. Zinman B, Lachin JM, Inzucchi SE. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2016 Mar 17; 374(11): 1094. doi: 10.1056/NEJM1600827. PMID: 26981940.
 113. Neal B, Perkovic V, Matthews DR. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2017 Nov 23; 377(21): 2099. doi: 10.1056/NEJM1712572. PMID: 29166232.
 114. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, Mosenzon O, Kato ET, Cahn A, Silverman MG, Zelniker TA, Kuder JF, Murphy SA, Bhatt DL, Leiter LA, McGuire DK, Wilding JPH, Ruff CT, Gause-Nilsson IAM, Fredriksson M, Johansson PA, Langkilde AM, Sabatine MS; DECLARE-TIMI 58 Inves-

- tigators. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2019 Jan 24; 380(4): 347-357. doi: 10.1056/NEJMoa1812389. Epub 2018 Nov 10. PMID: 30415602.
115. Scheen AJ. Drug-drug interactions with sodium-glucose cotransporters type 2 (SGLT2) inhibitors, new oral glucose-lowering agents for the management of type 2 diabetes mellitus. *Clin Pharmacokinet*. 2014 Apr; 53(4): 295-304. doi: 10.1007/s40262-013-0128-8. PMID: 24420910.
116. Devineni D, Vaccaro N, Murphy J, Curtin C, Mamidi RN, Weiner S, Wang SS, Ariyawansa J, Stieltjes H, Wajs E, Di Prospero NA, Rothenberg P. Effects of rifampin, cyclosporine A, and probenecid on the pharmacokinetic profile of canagliflozin, a sodium glucose co-transporter 2 inhibitor, in healthy participants. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2015 Feb; 53(2): 115-128. doi: 10.5414/CP202158. PMID: 25407255; PMCID: PMC4558628.
117. Muir CA, Greenfield JR, MacDonald PS. Empagliflozin in the management of diabetes mellitus after cardiac transplantation. *Research Correspondence*. *J Heart Lung Transplant*. 2017 Aug; 36(8): 914-916. doi: 10.1016/j.healun.2017.05.005. Epub 2017 May 4. PMID: 28601371.
118. Rajasekeran H, Kim SJ, Cardella CJ, Schiff J, Cattral M, Cherney DZI, Singh SKS. Use of Canagliflozin in Kidney Transplant Recipients for the Treatment of Type 2 Diabetes: A Case Series. *Diabetes Care*. 2017 Jul; 40(7): e75-e76. doi: 10.2337/dc17-0237. Epub 2017 Apr 17. PMID: 28416475.
119. Wilkinson A, Davidson J, Dotta F, Home PD, Keown P, Kiberd B, Jardine A, Levitt N, Marchetti P, Markell M, Naicker S, O'Connell P, Schnitzler M, Standl E, Torregosa JV, Uchida K, Valantine H, Villamil F, Vincenti F, Wissing M. Guidelines for the treatment and management of new-onset diabetes after transplantation. *Clin Transplant*. 2005 Jun; 19(3): 291-298. doi: 10.1111/j.1399-0012.2005.00359.x. PMID: 15877787.
120. Ammori JB, Sigakis M, Englesbe MJ, O'Reilly M, Pelletier SJ. Effect of intraoperative hyperglycemia during liver transplantation. *J Surg Res*. 2007 Jun 15; 140(2): 227-233. doi: 10.1016/j.jss.2007.02.019. PMID: 17509267.
121. Wallia A, Parikh ND, O'Shea-Mahler E, Schmidt K, DeSantis AJ, Tian L, Levitsky J, Molitch ME. Glycemic control by a glucose management service and infection rates after liver transplantation. *Endocr Pract*. 2011 Jul-Aug; 17(4): 546-551. doi: 10.4158/EP10343.OR. PMID: 21324822; PMCID: PMC3158277.
122. Park C, Hsu C, Neelakanta G, Nourmand H, Braunfeld M, Wray C, Steadman RH, Hu KQ, Cheng RT, Xia VW. Severe intraoperative hyperglycemia is independently associated with surgical site infection after liver transplantation. *Transplantation*. 2009 Apr 15; 87(7): 1031-1036. doi: 10.1097/TP.0b013e31819cc3e6. PMID: 19352123.
123. Wallia A, Parikh ND, Molitch ME, Mahler E, Tian L, Huang JJ, Levitsky J. Posttransplant hyperglycemia is associated with increased risk of liver allograft rejection. *Transplantation*. 2010 Jan 27; 89(2): 222-226. doi: 10.1097/TP.0b013e3181c3c2ff. PMID: 20098286; PMCID: PMC2946243.
124. Goldberg PA, Siegel MD, Sherwin RS, Halickman JI, Lee M, Bailey VA, Lee SL, Dziura JD, Inzucchi SE. Implementation of a safe and effective insulin infusion protocol in a medical intensive care unit. *Diabetes Care*. 2004 Feb; 27(2): 461-467. doi: 10.2337/diacare.27.2.461. PMID: 14747229.
125. Umpierrez GE, Hellman R, Korytkowski MT, Kosiborod M, Maynard GA, Montori VM, Seley JJ, Van den Berghe G; Endocrine Society. Management of hyperglycemia in hospitalized patients in non-critical care setting: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012 Jan; 97(1):16-38. doi: 10.1210/jc.2011-2098. PMID: 22223765.
126. Watt KD, Charlton MR. Metabolic syndrome and liver transplantation: a review and guide to management. *J Hepatol*. 2010 Jul; 53(1): 199-206. doi: 10.1016/j.jhep.2010.01.040. Epub 2010 Mar 31. PMID: 20451282.
127. Wissing KM, Pipeleers L. Obesity, metabolic syndrome and diabetes mellitus after renal transplantation: prevention and treatment. *Transplant Rev (Orlando)*. 2014 Apr; 28(2): 37-46. doi: 10.1016/j.trre.2013.12.004. Epub 2013 Dec 27. PMID: 24507957.

La gestione interdisciplinare della patologia degenerativa articolare nel paziente con diabete di tipo 2: prospettiva ortopedica

Francesco Pegreff¹, Stefania Cagnetta², Riccardo Antola³, Jean Calleia Agius⁴

¹Dipartimento di Scienze per la Qualità della Vita, Alma Mater Studiorum, Università di Bologna;

²Poliambulatorio Regionale della Guardia di Finanza Regione Emilia-Romagna; ³Alma Mater Studiorum, Università di Bologna;

⁴Department of Anatomy, Faculty of Medicine and Surgery, University of Malta

DOI: <https://doi.org/10.30682/ildia2103c>

INTRODUZIONE

Secondo l'Organizzazione Mondiale della Sanità, nel 2020 erano 422 milioni le persone affette da diabete (1). Un dato destinato a crescere progressivamente nel tempo, come riporta una proiezione epidemiologica, fino ad un valore di 592 milioni di persone nel 2035 (2).

Il diabete, un dismetabolismo cronico caratterizzato da iperglicemia, risultato di deficit insulinico, insulino-resistenza o entrambi, può essere suddiviso in due categorie principali (3). La forma più comune, quella di tipo 2, caratterizzata da insulino-resistenza comprende circa il 90-95% dei pazienti diabetici, mentre il tipo 1 che si presenta in gioventù è determinato dalla distruzione autoimmune delle cellule beta pancreatiche (5).

La letteratura medico-scientifica ha dimostrato nel corso degli anni la forte correlazione tra quadro iperglicemico persistente e incremento della morbilità e della mortalità, spesso associate a complicanze micro e macro vascolari (6).

Per tale motivo, il compito primario, assolto generalmente dal medico di medicina generale, consiste nella formulazione di una diagnosi tempestiva. La continuità assistenziale, in seguito, è garantita dal diabetologo attraverso l'applicazione di un algoritmo terapeutico personalizzato e finalizzato al ripristino, al mantenimento e

al controllo glicemico. A completamento, sarà necessario programmare percorsi specialistici e radiodiagnostici specifici allo scopo di prevenire le complicanze e ridurre l'incidenza di mortalità.

La letteratura riporta come un elevato numero di patologie muscolo-scheletriche siano correlate al diabete: osteoartrosi, artrite reumatoide, piede di Charcot, capsulite adesiva della spalla, osteoporosi, rigidità articolare con limitazione della mobilità, sindrome fibromialgica, ma-

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 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

lattia di Dupuytren, dito a scatto e sindrome del tunnel carpale (7).

Tali patologie, considerate meno severe per la minor frequenza di esiti infausti, anche all'esordio possono manifestarsi con dolore e limitazione funzionale spesso persistente durante le attività quotidiane e lavorative (8). Pertanto, se poste in secondo piano, sottovalutate e non trattate tempestivamente possono progressivamente determinare severa disabilità e significativa riduzione della qualità della vita.

Di frequente riscontro è la patologia degenerativa articolare, o osteoartrosi (OA), nei pazienti adulti con diabete di tipo 2 (DT2). Una panoramica epidemiologica statunitense offre una reale stima della dimensione del problema: il 14% degli adulti dopo i 25 anni e il 34% degli adulti sopra i 65 anni presentano osteoartrosi, patologia considerata ad oggi la principale causa di disabilità con il 40% degli adulti che presentano limitazioni durante le attività della vita quotidiana, e il 30% durante lo svolgimento dei compiti lavorativi (9).

Il diabete, associato a incrementata mortalità e gravi complicanze tra le quali patologie cardio-vascolari, ictus, malattia epatica e amputazioni agli arti inferiori, interessa il 12% degli adulti dopo i 25 anni e il 26% degli adulti sopra i 65 anni (10).

Pertanto la coesistenza di artrosi e diabete di tipo 2 è molto frequente e può essere causa di grande disabilità e impegno economico (11-12).

Proprio il dolore muscolo-scheletrico e la limitazione funzionale possono causare limitazione del movimento, riduzione della mobilità e delle funzionalità. Il dolore muscolo-scheletrico può ridurre la qualità della vita e avere conseguenze negative che includono un inadeguato controllo della glicemia e una limitazione nell'essere fisicamente attivo (13).

Si evince, quindi, come sia importante una descrizione della prospettiva ortopedica, scopo primario di questa rassegna, e dei vari aspetti interdisciplinari che consentano al medico di medicina generale, al diabetologo e all'ortopedico di condividere una linea di trattamento comune nella gestione del paziente diabetico con OA.

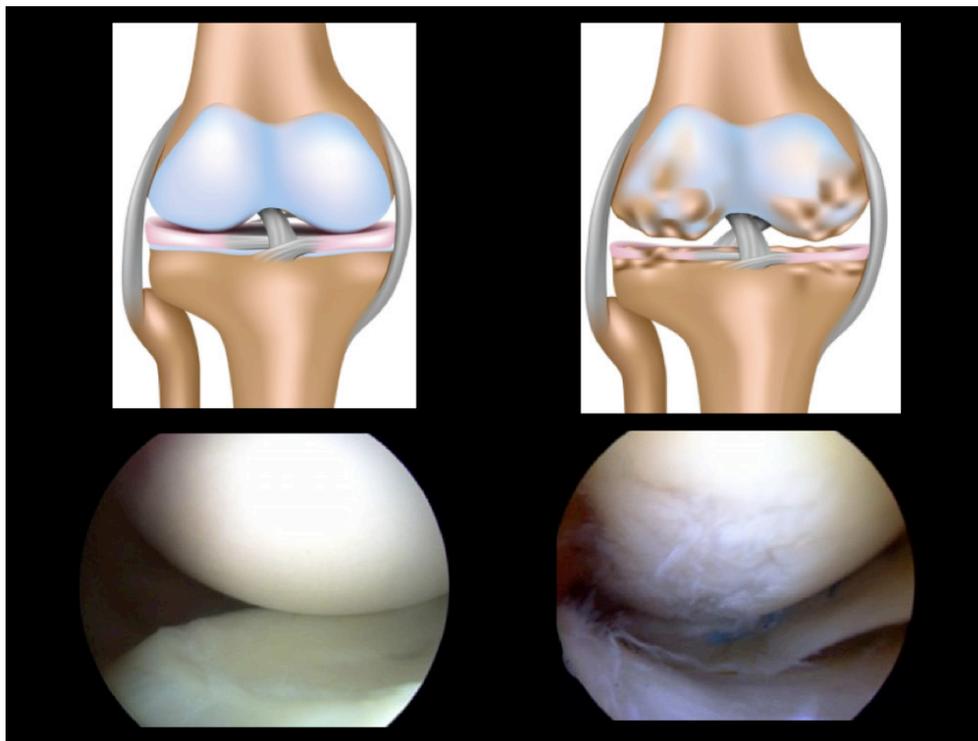
ASPETTI GENERALI DELLA PATOLOGIA DEGENERATIVA ARTICOLARE NEL PAZIENTE CON DIABETE DI TIPO 2: DEFINIZIONE, CLASSIFICAZIONE, COMUNI FATTORI DI RISCHIO, CORRELAZIONE

La definizione di OA, intesa come patologia degenerativa che determina un danno progressivo della superficie cartilaginea e un rimodellamento strutturale dell'osso subcondrale, racchiude indicazioni specifiche sulle quali costruire una strategia terapeutica interdisciplinare (Fig. 1).

Il processo degenerativo articolare è cronico e progressivo, non può quindi essere arrestato, ma rallentato il più possibile rimuovendo quelli che sono i fattori di rischio. Pertanto tutti gli attori sanitari che assistono il paziente artrosico con DT2 devono conoscere bene gli aspetti "curabili" e quelli sui quali non è possibile intervenire.

L'OA viene classificata in primaria e secondaria. La prima, detta anche primaria o idiopatica, per definizione non ha una causa chiaramente identificabile. Si tratta della forma più comune associata a fattori di rischio come l'età avanzata, la predisposizione genetica, il sesso femminile (menopausa), l'obesità e il carico articolare non fisiologico.

Il quadro secondario, invece, si sviluppa come conseguenza di un'antecedente condizione articolare non fisiologica o come esito collaterale di patologia sistemica. La forma secondaria consegue frequentemente a un evento che coinvolge l'articolazione alterandone la morfologia (trauma articolare acuto, frattura intra-articolare, overuse occupazionale/sportivo, meniscectomia) e la stabilità (lussazione articolare, lesioni legamentose, lassità articolare e sindrome di Ehlers-Danlos). Proseguendo, patologie che interessano l'osso come la malattia di Legg-Calve-Perthes, di Blount, l'epifisiolisi della testa del femore, le dismetrie degli arti, l'osteonecrosi, la malattia di Paget, l'osteocondrite e l'osteopetrosi concorrono alla genesi di tali quadri. Forme secondarie si verificano frequentemente anche in seguito a quadri infettivi (artrite settica), autoimmuni (artrite reumatoide, spondilite anchilosante, artrite psoriasica), metabolici ed endocrini (alcaptonuria/ocronosi, emocromatosi, malattia di Wilsons, malattia di Gaucher, acromegalia, iperparatiroidismo, ipotiroidismo, diabete), disordini della coagulazione (emofilia, malattia di Von Willebrand, emartrosi ricorrente), microcristallopa-

Figura 1 ◆ Effetti dell'osteoartrite ginocchio sano (sinistra) ginocchio con OA (destra). Relativi quadri artroscopici

tie (gota) e neuropatie (tabe dorsale, siringomielia, mielomeningocele) (10).

Fattori di rischio comuni OA e DT2: prospettiva multidisciplinare

Nell'ottica di un trattamento interdisciplinare polispecialistico del paziente diabetico con artropatia degenerativa, risulta di estrema utilità individuare i comuni fattori di rischio che rappresentano un nemico comune che deve essere studiato e combattuto dal diabetologo e dall'ortopedico.

Età e obesità

L'inevitabile avanzare dell'età è caratterizzato da un progressivo deterioramento della funzione cellulare che costituisce un comune denominatore di rischio per OA e DT2. Tale fenomeno di deterioramento fisiologico è dimostrato in uno studio che correla l'invecchiamento al diabete individuando come fattore eziopatogenetico causale la riduzione della funzionalità delle cellule pancreatiche beta (14). Anche a livello articolare la senescenza cellulare dei condrociti rappresenta il nesso patogenetico che predispone all'OA. Infatti, rispetto ai condrociti presenti nel paziente giovane, i condrociti "senescenti" sono molto più

attivi nel secernere i mediatori dell'infiammazione che hanno ruolo attivo nella degradazione e nell'usura della superficie cartilaginea (15). Inoltre, la longevità implica un carico articolare protratto per un tempo maggiore con conseguente sviluppo di usura (16). Infine, l'invecchiamento è da sempre stato correlato a una fisiologica riduzione della funzionalità mitocondriale, aspetto considerato come predisponente l'insorgenza del DT2 e dell'OA (17).

Un ulteriore fattore da valutare, e sul quale programmare azioni di prevenzione e di cura, è l'obesità di prevalente riscontro nei pazienti con DT2 e con un ruolo significativo nella patogenesi di tale dismetabolismo. L'obesità è anche un fattore di rischio che contribuisce allo sviluppo e alla progressione dell'osteoartrite come risposta a un carico eccessivo, biomeccanicamente non fisiologico. Gli effetti diretti, determinati dal peso corporeo che oltre certi valori obbliga le articolazioni a un sovraccarico funzionale, è stato dimostrato determinare nel tempo usura della superficie cartilaginea (18-19).

Un eccesso ponderale è inoltre associato ad alterazioni dell'asse meccanico nelle articolazioni, fattore che può associarsi ad alterazioni morfologiche causate da patologie dell'accrescimento (le più frequenti: scoliosi, gi-

Figura 2 ♦ Quadro radiografico OA ginocchio sinistro in paziente diabetico. A) proiezione antero-posteriore che mostra abolizione emirima mediale e condrocalcinosi meniscale visibile a livello dell'emirima laterale. B) proiezione laterale che mostra osteofita rotuleo



nocchio varo/valgo, coxa vara/valga, piede piatto/cavo) e che incrementa lo stress biomeccanico non consentendo l'omogenea distribuzione del peso sulla superficie articolare con zone sottoposte a maggior carico dove si svilupperà l'usura e il danno condrale caratteristico dell'OA (20). Inoltre, l'obesità è stata correlata alla riduzione della forza muscolare che gioca un ruolo chiave nel mantenimento della stabilità articolare, un'arma per contrastare lo stress meccanico articolare (21-22).

Un'ulteriore considerazione è necessaria per comprendere come lo stress meccanico non sia l'unico fattore predisponente l'OA nel paziente diabetico obeso. Precedenti dati scientifici riportano un elevato rischio di OA in questo gruppo di pazienti anche a livello delle articolazioni non soggette a carico, come ad esempio quelle della mano, suggerendo che esistono fattori sistemici non correlati alla biomeccanica (23). Purtroppo, ad oggi, questi fattori sistemici non sono ancora stati ben compresi dalla comunità scientifica. Esistono comunque verosimili teorie che associano all'obesità uno stato di infiammazione subclinica cronica a livello del tessuto adiposo con incrementata espressione e rilascio di citochine pro-infiammatorie (IL-6, IL-1 e TNF-alfa) e adipochine (leptina, adiponectina, resistina, visfatina). Le adipochine, in particolare, hanno dimostrato un ruolo attivo nella regolazione dei processi metabolici della cartilagine e una forte correlazione con lo sviluppo dell'OA. Studi hanno dimostrato come la leptina sia presente nel liquido sinoviale delle articolazioni

con OA ed elevati livelli di questo ormone nel liquido sinoviale siano correlati alla severità dei quadri radiografici nei pazienti artrosici (24-25).

Iperensione e dislipidemia

Iperensione e dislipidemia, riconosciuti come fattori di rischio per il DT2, rivestono un ruolo importante nello sviluppo di OA (26-29).

L'iperensione può influenzare la progressione dell'OA riducendo il flusso ematico a livello dell'osso subcondrale favorendone l'ischemia e la conseguente e progressiva degradazione della superficie cartilaginea soprastante che lo riveste (30).

Per quanto riguarda la dislipidemia, uno studio particolarmente significativo dimostra come a livello dei condrociti di pazienti affetti da OA si riscontrano depositi lipidici di maggiori dimensioni. Tale reperto potrebbe essere considerato un effetto diretto del dismetabolismo glucidico e un possibile punto di partenza per lo sviluppo di OA (31). In un altro lavoro, si dimostra come il ruolo della concentrazione intracellulare di acidi grassi sia consensuale all'assunzione da parte del paziente di cibo ricco di grassi poli-insaturi e predisponga a rischio di sofferenza midollare (31-32). Tra tutti i comuni fattori di rischio di OA e DT2, l'invecchiamento e l'obesità hanno un maggior impatto sulla funzionalità articolare e conseguentemente sulla qualità di vita dei pazienti. L'invecchiamento è caratterizzato da un cambiamento fisiologico che si ripre-

cuote sulle funzioni endocrine, alternandole. Ne conseguono perdita di funzionalità muscolare (riduzione della massa e della forza), alterazione dell'equilibrio e radicali cambiamenti dello stile di vita come riduzione dell'attività motoria e alimentazione errata. Tutti questi fattori contribuiscono al declino fisico che si ripercuote in genere sullo stato di salute (33). Diversi studi hanno inoltre dimostrato che i pazienti obesi hanno una maggiore incidenza di dolore articolare a livello delle articolazioni di carico e una maggior elevata percezione del dolore durante le attività quotidiane e lavorative (34-35).

Correlazione tra presenza di DT2 e insorgenza di OA

Dal momento che l'OA e il DT2 presentano numerosi fattori di rischio in comune, risulta molto difficile capire se il dismetabolismo glucidico esercita un effetto diretto predisponente la genesi e la progressione dell'OA o addirittura se la presenza di diabete di tipo 2 sia un fattore predittivo di OA indipendentemente da età e obesità.

La risposta racchiude in sé risvolti molto importanti sulla gestione del paziente, che maggiormente necessita di un'attenzione multidisciplinare, come vedremo in seguito. In numerosi studi il nesso di causalità tra DT2 e OA non si configura chiaramente (36-38), ma non perché non vi sia. Infatti, procedendo ad una critica analisi della metodologia impiegata, negli studi scientifici che tentano di dare una risposta a tale domanda, è semplice individuare sostanziali limitazioni che ne compromettono l'attendibilità dei risultati. In tali studi, infatti, si riscontra una debolezza della metodologia sia in termini di selezione dei criteri per formulare diagnosi di OA, a dir poco approssimativi (39, 43), sia di reclutamento di soggetti affetti da artrosi di ginocchio raggruppati secondo il criterio del profilo diabetologico, ma senza correlazione con il peso (40), sia di analisi grossolana dell'OA condotta impiegando limitati parametri radiografici in un numero esiguo di soggetti (41-42).

Ciononostante, studi recenti hanno dimostrato l'esistenza di una relazione tra DT2 e OA (5, 43). Uno studio condotto su 927 soggetti ha dimostrato a 20 anni di follow-up come la presenza di DT2 sia un fattore predittivo di patologia degenerativa articolare e di conseguente necessità di ricorrere a chirurgia protesica di ginocchio e di anca indipendentemente da età, sesso e BMI (5). Questo studio, inoltre, è stato costruito con una metodologia solida, basata su parametri clinici e tecniche radiodiagnostiche

avanzate, che rende ragione di credere come la presenza di DT2, indipendentemente dai fattori associati, contribuisca all'insorgenza dell'OA.

Correlazione ultrastrutturale tra OA e DT2

La salute della cartilagine dipende da processi che ne regolano la crescita e il metabolismo. Tale equilibrio, se alterato, può condurre a danno e degenerazione. Molti ricercatori hanno imputato al dismetabolismo glucidico il ruolo di fattore determinante l'artrosi in pazienti diabetici. Un modello sperimentale, in grado di riprodurre in vitro un ambiente normoglicemico o iperglicemico, mostra l'effetto biochimico diretto che la concentrazione di glucosio sortisce, quando elevata, sulla componente cellulare del tessuto cartilagineo prelevato da cadaveri di donatori con OA e in vivo da pazienti sottoposti ad intervento di protesi totale di ginocchio (44). In ambiente iperglicemico, dal punto di vista biochimico, il paziente con osteoartrosi riduce sino a perdere la capacità di controllare il trasporto di glucosio all'interno dei condrociti. A tale riscontro si associa, sempre a livello cellulare, una concentrazione di ROS (reactive oxygen species) maggiore di quella riscontrata in condrociti di pazienti sani posti in ambiente iperglicemico. La presenza di ROS, indice di elevato stress ossidativo correlato alla presenza di radicali liberi, costituisce una minaccia per i condrociti in termini di degradazione cellulare e di apoptosi (45). Nel medesimo studio si valuta l'effetto della concentrazione di glucosio sull'espressione genica degli enzimi proteolitici, principalmente le metallo-proteasi (MMPs), anch'essi responsabili della degradazione della cartilagine. Il risultato conferma una maggior tendenza all'aumento di espressione genica nei condrociti di pazienti con OA trattati con terreno iperglicemico rispetto a condrociti di pazienti sani sottoposti allo stesso ambiente. Combinando i risultati di questi due lavori si evince la probabile relazione, in vitro, tra iperglicemia ed effetti sulla cartilagine articolare.

Citando uno studio in vivo, appare invece chiara la relazione esistente tra i livelli di glucosio e i cambiamenti morfo-strutturali indotti a livello dell'articolazione del ginocchio. In 179 soggetti senza sintomi articolari riferiti o in assenza di diagnosi formulata di DT2 la perdita di spessore cartilagineo e l'incidenza di alterazioni della componente midollare, esaminati con il metodo della risonanza magnetica, trovava correlazione con gli elevati valori di glicemia a digiuno nelle donne, ma non negli

uomini (46). Gli autori ipotizzano che la differenza di genere possa essere imputabile a una maggior perdita di cartilagine nelle donne come fenomeno dipendente dalla riduzione dei livelli di estrogeni (ormoni che sortiscono effetti protettivi sulla cartilagine) dopo la menopausa (47). L'iperglicemia è anche nota come fattore favorente la produzione delle AGEs (advanced glycation end products) che si accumulano nella cartilagine alterandone l'ambiente e favorendo la patogenesi dell'artrosi (47, 59). L'accumularsi degli AGEs è considerato uno degli aspetti tipici dell'invecchiamento e studi in vitro hanno dimostrato come tali prodotti giochino un ruolo favorente la rigidità articolare e la degradazione della cartilagine (48-49). Elevata concentrazione intracellulare di glucosio nei diabetici promuove la formazione degli AGEs che interagiscono con recettori specifici (RAGE) determinando una cascata biochimica che promuove il rilascio di fattori proinfiammatori responsabili dell'infiammazione e dello stress ossidativo intracellulare che concorre alla genesi del danno cartilagineo (48). Gli AGEs possono anche contribuire alla progressione dell'OA attraverso meccanismi coinvolti dello sviluppo della neuropatia periferica diabetica, un quadro frequente caratterizzato dalla compromissione dei recettori propriocettivi e nocicettivi a livello articolare (49-50). L'alterazione della propriocettività è una caratteristica dei pazienti diabetici e si considera come il risultato di una disfunzione dei meccanocettori articolari e una ridotta sensibilità dei fusi muscolari in un contesto di muscolo debole e interessato da ipotrofia intorno all'articolazione (51). Tale situazione associata alla neuropatia diabetica può mascherare la percezione di dolore e di danno progressivo permettendo un costante e asintomatico sovraccarico articolare.

Aspetti clinici e radiodiagnostici dell'OA: una condivisione necessaria per la messa in atto di un piano terapeutico interdisciplinare

L'OA è una patologia articolare degenerativa progressiva che interessa in ordine di frequenza il ginocchio, l'anca, la mano, il rachide e il piede e si estrinseca clinicamente con dolore e rigidità dell'articolazione coinvolta, scroscio articolare e deformità anatomica, edema intra-articolare e/o dei tessuti molli correlato al quadro infiammatorio (52).

Proprio quest'ultimo aspetto, comune denominatore con il dismetabolismo glucidico, merita particolare attenzio-

ne sia durante la fase di valutazione clinica, sia durante il trattamento.

Per mettere in atto un efficace algoritmo terapeutico è necessario formulare una diagnosi, classificare la patologia degenerativa, discriminando il quadro primario dal secondario, e integrare la clinica ai reperti radiodiagnostici e laboratoristici per definire un'adeguata linea terapeutica.

La valutazione clinica necessita di un riscontro radiodiagnostico che individua come esame di primo livello la radiografia, eseguita in 3 proiezioni, al fine di studiare l'osso e la sua morfologia, di classificare l'usura cartilaginea, quantificare il rimodellamento strutturale dell'osso subcondrale e individuare classici reperti radiografici. Ognuno dei quali con significato prognostico specifico, la riduzione della rima articolare, la formazione di osteofiti, l'insorgenza di sclerosi e cisti (conosciute col nome di geodi) dell'osso subcondrale (Fig. 2).

I precedenti parametri radiografici generalmente condizionano l'indicazione, ma vanno sempre soppesati e integrati al quadro clinico, alla tipologia di dolore e di patologie associate (nel nostro caso il DT2). Questa osservazione è di estrema importanza data l'esistenza di un gruppo di pazienti nei quali non vi è corrispondenza tra presenza di dolore e parametri radiografici. Si deve considerare che la presenza di un quadro infiammatorio concorre molto spesso alla genesi del dolore di tipo osteoarticolare. La natura del quadro infiammatorio è importante quando si valuta il paziente con dismetabolismo costituendo l'anello di congiungimento tra le due patologie.

Ulteriori elementi anatomopatologici caratterizzanti l'osteartrosi sono corpi mobili, anchilosi articolare, deformità e sublussazione (53-57).

L'OA non è solo un disordine della cartilagine. Tutti i tessuti che formano l'unità articolare agiscono in concerto per mantenere e preservare l'omeostasi, l'integrità e quindi la funzione articolare. Quando questo equilibrio viene inspiegabilmente interrotto inizia un progressivo deterioramento che evolve negli anni in senso peggiorativo (Fig. 3). Certamente il bersaglio principale è la cartilagine e l'osso subcondrale sul quale ci concentreremo.

Aspetti anatomico patologici

Le alterazioni macroscopiche della cartilagine nel paziente con artropatia sono perdita di consistenza, sfaldamento, delaminazione, erosione sino all'esposizione

Figura 3 ♦ OA ginocchio destro in paziente con DT2. Quadro di ipertrofia quadricipitale. Oltre alla cartilagine è coinvolta anche la muscolatura



dell'osso subcondrale (Fig. 2). Questa sequenza di alterazioni morfo-strutturali progressive si traduce in quelli che sono gli aspetti radiografici cardinali (descritti in precedenza) che contribuiscono ad alterare un parametro fondamentale della costruzione dell'algoritmo terapeutico: lo spazio articolare che si riduce progressivamente e in modo consensuale alla progressione dell'OA. Proprio questo parametro è il cardine della classificazione radiografica, stella polare durante l'indicazione terapeutica per indirizzare il trattamento conosciuta come classificazione di Kellgren Laurence (58).

Le alterazioni macroscopiche hanno alla base aspetti microscopici microtraumatici, alterazione del metabolismo dei condrociti in termini di proliferazione, ipertrofia e apoptosi osservabili nelle fasi iniziali. Alla base di tali aspetti, si evidenziano alterazioni biochimiche della matrice extracellulare come perdita di proteoglicani e ridotta aggregazione, ridotta qualità e integrità della rete del

collagene, incremento del contenuto di acqua che riducono le proprietà meccaniche di questo rivestimento biologico dalle preziose caratteristiche anatomico-funzionali.

Le alterazioni anatomico-patologiche (che subisce l'osso subcondrale del paziente con OA, sclerosi subcondrale, geodi, osteofiti), caratterizzano i reperti radiografici e condizionano in diversa misura il quadro clinico. Sin dai primi momenti di sviluppo della patologia, l'osso subcondrale è sottoposto a cambiamenti morfologici che nel tempo determinano il rimodellamento osseo. Tale meccanismo, dipende strettamente dalla combinazione del carico meccanico, dei micro traumatismi e dei mediatori chimici (precedentemente specificati) in concomitanza a un'aumentata vascolarizzazione e a un accelerato metabolismo cellulare. La progressiva alterazione dell'architettura dell'osso trabecolare conduce progressivamente alla sclerosi subcondrale e all'eburnizzazione.

Questo riarrangiamento strutturale si ripercuote anche sulle caratteristiche intrinseche dell'osso subcondrale in termini di rigidità, che aumenta in modo inversamente proporzionale alla capacità di assorbire gli stress meccanici, predisponendo quindi la soprastante superficie cartilaginea a danno da carico ripetitivo. Il processo di rimodellamento diviene nel tempo anomalo e disordinato. L'osso indebolito per la perdita delle proprie caratteristiche intrinseche è soggetto a fenomeni di usura e collassa sotto il carico. Gli osteofiti si sviluppano in sede adiacente alle aree di sovraccarico articolare e concorrono a mantenere la stabilità articolare. La loro formazione inizia dalla proliferazione delle cellule parietali che si trovano ai margini articolari e che differenziano in condrociti. In seguito, un processo di ossificazione endondrale produce un aumento del volume e la genesi di una protrusione ossea. La loro crescita lungo la linea di minor resistenza è guidata dalle forze di trazione della capsula articolare. Fattori meccanici, vascolarizzazione dell'osso subcondrale e produzione locale di citochine sono implicati nella patogenesi della formazione degli osteofiti. La cisti subcondrale rappresenta la micro-frattura dell'osso trabecolare subcondrale nei vari stadi di guarigione e rimodellamento con sostituzione della componente midollare con sostanza gelatinosa. Il liquido sinoviale può inoltre essere forzato attraverso le microlesioni della cartilagine fissurata e progressivamente permeare nella matrice solida. L'edema della componente midollare rappresenta un'area di elevata intensità che generalmente si rileva

alla RMN (in DT2) nelle sedi adiacenti all'osso subcondrale in fase consolidata di OA, in particolare nel ginocchio. Il ruolo della sinovia, dei muscoli e dei legamenti nell'OA è ancora probabilmente poco conosciuto e poco studiato. Il tessuto sinoviale, che rappresenta la componente reattiva dell'articolazione, diviene iperplastico e capace di generare citochine in risposta al danno intra-articolare determinato dall'OA. Vi è una sempre maggior evidenza del ruolo della sinovite nella patofisiologia dell'osteoartrite che si estrinseca clinicamente con tumefazione ed edema articolare, arrossamento e rigidità.

RAZIONALE TERAPEUTICO DEL PAZIENTE DIABETICO CON PATOLOGIA DEGENERATIVA ARTICOLARE

Il trattamento del paziente con DT2 e OA parte dal presupposto della multidisciplinarietà che consente una maggior tempestività dell'inquadramento della duplice patologia con il vantaggio di procrastinare il più possibile il trattamento chirurgico.

Tale opzione, che prevede la sostituzione totale della superficie articolare usurata e il posizionamento di un impianto protesico, nel paziente diabetico è da valutare con estrema cautela per le molteplici complicanze descritte in letteratura. Questa rassegna non si pone come fine l'analisi dettagliata delle tecniche chirurgiche e la descrizione delle note complicanze intraoperatorie, perioperatorie, postoperatorie a breve e lungo termine, che lo specialista ortopedico dovrebbe conoscere bene.

Il trattamento conservativo verte principalmente sulla combinazione di tre pilastri: la terapia farmacologica per il controllo del dolore articolare (messa in atto dal medico di medicina generale) e per il ripristino dei normali valori glicemici (impostata dal diabetologo), la prescrizione di attività motoria controllata e di terapia infiltrativa (messe in atto dall'ortopedico).

Il razionale alla base della prescrizione dell'attività motoria, è basato dalla correlazione tra patologie croniche associate all'invecchiamento, all'OA e al DT2 e stile di vita sedentario.

Linee guida per la pratica clinica stabilite da American College of Rheumatology, American Academy of Orthopaedic Surgeons e Osteoarthritis Research Society International, riconoscono i programmi di attività fisica aerobica e di resistenza come l'interventi di prima linea

per ridurre il dolore e le limitazioni funzionali nell'OA (54-56).

L'attività fisica regolare parimenti considerata dall'American Diabetes Association e dall'American College of Sports Medicine come uno dei principali pilastri del trattamento nella gestione del DT2 è fortemente raccomandata (57).

Inoltre, l'attività fisica come specificano l'American Geriatrics Society, la British Geriatrics Society e il Department of Health and Human Services degli Stati Uniti è considerata essenziale per prevenire il decadimento fisiologico che caratterizza l'invecchiamento (58-60).

Pertanto, esiste un solido supporto scientifico che conferma i benefici dell'attività fisica durante l'invecchiamento, del paziente con DT2 e OA. Inoltre, l'attività fisica influisce sul metabolismo migliorando la tolleranza al glucosio (58, 61-63), favorendo il controllo del peso corporeo e diminuendo l'infiammazione (64-67). L'attività fisica migliora la debolezza muscolare e l'atrofia (68-69), la rigidità articolare e il dolore (55-57), lo scarso equilibrio e la mobilità (59, 61). Altri benefici includono la riduzione delle cadute (59-61), miglioramenti nella salute cardiovascolare, umore, qualità della vita e diminuzione della mortalità (70).

Le modalità, la dose, l'intensità e i benefici dell'esercizio in questa categoria di pazienti sono in linea con le raccomandazioni nazionali per l'attività fisica (67-71) che suggeriscono almeno 150 minuti a settimana di attività aerobica e 2 giorni a settimana di esercizi di resistenza di allungamento muscolare e di equilibrio/propriocezione. È importante notare che potrebbe essere necessario adattare individualmente il volume di esercizio ottimale per raggiungere il beneficio massimo garantendo la sicurezza del paziente (72). Ad esempio, per ottenere la perdita di peso nell'obesità, il volume di esercizio dovrebbe essere maggiore rispetto a quello per ottenere il controllo glicemico e la salute cardiovascolare. Nell'obesità, le attuali linee guida raccomandano da 250-300 minuti a settimana di esercizio aerobico per la perdita e il mantenimento del peso (68-70). Nella sarcopenia, se l'obiettivo è quello di promuovere l'ipertrofia muscolare, il livello di intensità dell'allenamento della resistenza dovrebbe essere mantenuto verso un'intensità alta piuttosto che moderata. Al contrario, per gli individui con severa riduzione della funzionalità articolare, il volume raccomandato di esercizi potrebbe non essere fattibile. Sebbene i benefici

di un volume più basso siano minori rispetto a un volume più alto, prove emergenti dimostrano che anche attività motoria a bassa intensità è sufficiente per promuovere sostanziali benefici per la salute (71).

La terapia infiltrativa

La terapia infiltrativa riveste nel trattamento del paziente con OA un'importanza cruciale. In passato i corticosteroidi (CS) sono stati ampiamente impiegati nel trattamento infiltrativo dell'OA anche se non costituiscono un trattamento definitivo e spesso si contraddistinguono per frequenti effetti collaterali (72). Recentemente nuove strategie terapeutiche come la viscosupplementazione con acido ialuronico sono state proposte come valida alternativa ai CS che, nel paziente con dismetabolismo glicidico complicano severamente il controllo della glicemia. Pertanto, nel paziente diabetico con OA trova larga applicazione la terapia infiltrativa con acido ialuronico, la quale ha dimostrato in numerosi studi una correlazione con il miglioramento della funzionalità articolare e la riduzione del dolore. Confrontando i corticosteroidi con l'acido ialuronico, non sono state rilevate differenze statisticamente significative a 1-4 settimane dalla procedura infiltrativa (72). Tuttavia, tra le 5 e le 13 settimane dopo l'iniezione, i prodotti HA erano più efficaci dei corticosteroidi per una o più delle seguenti variabili: indice WOMAC, indice di Lequesne, dolore, ampiezza di movimento (flessione) e numero di responder. Uno studio riporta una differenza tra i gruppi nell'intervallo di movimento (flessione) a 14 e 26 settimane a favore dell'HA, senza rilevare differenze di efficacia a 45-52 settimane (73).

L'acido ialuronico è una catena polisaccaridica non ramificata con proprietà altamente viscoelastiche che rappresenta un componente fondamentale del liquido sinoviale. È responsabile della lubrificazione e protezione di tutte le superfici articolari e dell'assorbimento degli stress meccanici tra i capi articolari a livello della cartilagine articolare. Inoltre, l'acido ialuronico esercita anche un effetto biologico garantendo l'aggregazione dei proteo-glicani, fondamentali a mantenere integra la struttura della cartilagine e la sua capacità di resistenza alle sollecitazioni meccaniche (74). Nell'articolazione con OA il liquido sinoviale perde le fisiologiche proprietà viscoelastiche consensualmente alla riduzione della concentrazione e del peso molecolare dell'acido ialuronico contenuto al suo interno. A seguito di ciò il liquido si-

noviale perde il suo ruolo di protezione dagli stress meccanici. In questi casi iniettare acido ialuronico esogeno nello spazio intra-articolare ha l'obiettivo di ripristinare le proprietà viscoelastiche perse e indurre una normalizzazione del metabolismo dell'acido ialuronico. Si ritiene che il beneficio di questa procedura possa derivare da un'azione multifattoriale di ripristino di un ambiente articolare più fisiologico che, da un punto di vista clinico, si traduce in un miglioramento della sintomatologia dolorosa e della funzionalità articolare (74-75). A differenza dei cortisonici, l'acido ialuronico è considerato un trattamento sicuro anche nel lungo periodo, soprattutto nel paziente con DT2, come precisato nelle raccomandazioni dell'EULAR (European League Against Rheumatism) (74-76). Inoltre, grazie a questa procedura è possibile procrastinare la chirurgia, aspetto che nel paziente diabetico risulta primario.

All'interno della macro-categoria degli acidi ialuronici (AI) disponibili sul mercato, è possibile distinguere i lineari dai cross-linkati. Gli acidi ialuronici lineari, con peso molecolare variabile da 0,5 a 1,2 MDa, hanno come effetto principale la viscoinduzione, proprietà conferita dalla capacità della molecola di attraversare la membrana sinoviale e ripristinare il metabolismo delle cellule sinoviali con normalizzazione della biosintesi dell'acido ialuronico endogeno da parte dei sinoviociti. Gli acidi ialuronici lineari, con peso molecolare variabile da 1,3 a 3,6 MDa, rispetto ai prodotti della categoria precedente, oltre alle proprietà meccaniche superiori, conservano il meccanismo d'azione di viscoinduzione, interagendo anch'essi con i recettori dell'acido ialuronico e la conseguente stimolazione dei sinoviociti a produrre acido ialuronico de novo.

Gli acidi ialuronici cross-linkati rappresentano un'evoluzione rispetto alle forme lineari resa possibile grazie alle nuove tecnologie attraverso le quali è possibile la formazione di legami chimici fra singole catene di acido ialuronico con il risultato di migliorare le proprietà fisiche dal prodotto da infiltrare, rendendolo molto simile al liquido sinoviale (6 MDa). L'attività dell'acido ialuronico cross-linkato si esplica essenzialmente attraverso la viscosupplementazione, che si traduce a sua volta in vari effetti complementari: ripristino delle proprietà viscoelastiche del liquido sinoviale, recupero dell'omeostasi ambientale dell'articolazione, ripristino della funzionalità articolare, controllo della sintomatologia dolorosa. Quest'ultima

azione antalgica può essere riconducibile all'effetto "cuscinetto" dell'acido ialuronico cross-linkato che attenua l'attività delle fibre afferenti nocicettive articolari. Il vantaggio principale di questi prodotti è il minore numero di somministrazioni necessarie per ottenere l'effetto benefico: con 1 infiltrazione, infatti, è possibile ottenere un effetto di 6-12 mesi. Questo aspetto è da considerare molto importante nel paziente diabetico predisposto allo sviluppo di quadri infettivi.

CONCLUSIONI

Le limitazioni funzionali osservate nei pazienti affetti da OA e DT2 hanno numerosi comuni denominatori tra i quali l'età, l'obesità, le alterazioni del trofismo muscolare (sarcopenia atrofia), della morfologia ossea e cartilaginea (condropatia, osteoartrosi) e i disordini biomeccanici (disallineamento articolare, dismetria, sovraccarico funzionale). Tali fattori sono strettamente correlati ai sintomi e alle complicanze dell'OA e DT2, portando a interazioni complesse che limitano ulteriormente la capacità funzionale e compromettono la salute generale del paziente. In conclusione, nella moderna concezione della medicina, il medico di medicina generale, il diabetologo e l'ortopedico, devono condividere le reciproche prospettive per garantire al paziente il controllo della glicemia, prevenire e controllare le complicanze micro e macro vascolari infauste e trattare le complicanze ortopediche, quasi mai letali, ma associate a una significativa riduzione della qualità della vita.

RINGRAZIAMENTI

Si ringraziano il Prof. Carlo Bottari e il Prof. Giovanni Paruto per i numerosi spunti scientifici interdisciplinari che hanno impreziosito questa rassegna.

BIBLIOGRAFIA

- World Health Organization. Diabetes. 2020.
- Guariguata L, Whiting DR, Hambleton I, et al. Global estimates of diabetes prevalence for 2013 and projections for 2035. *Diabetes Res Clin Pract* 103(2): 137-149, 2014.
- Nieves-Plaza M, Castro-Santana LE, Font YM, et al. Association of hand or knee osteoarthritis with diabetes mellitus in a population of hispanics from Puerto Rico. *J Clin Rheumatol* 19(1): 1-6, 2013.
- Majjad A, Errahali Y, Toufik H, et al. Musculoskeletal disorders in patients with diabetes mellitus: a cross-sectional study. *Int J Rheumatol* 3839872, 2018.
- Pandey R, Kumar N, Paroha S, et al. Impact of obesity and diabetes on arthritis: an update. *Health (Irvine Calif)* 5(1): 143-156, 2013.
- American Diabetes Association (ADA). Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 36(Suppl 1): S67-S74, 2013.
- Crispin JC, Alcocer-Varela J. Rheumatic manifestations of diabetes mellitus. *Am J Med* 114(9): 753-757, 2003.
- Merashli M, Chowdhury TA, Jawad ASM. Musculoskeletal manifestations of diabetes mellitus. *QJM: An International Journal of Medicine* 108(11): 853-857, 2015.
- Mueller MJ. Musculoskeletal impairments are often unrecognized and underappreciated complications from diabetes. *Phys Ther* 96(12): 1861-1864, 2016.
- Safiri S, Kolahi A-A, Smith E, et al. Global, regional and national burden of osteoarthritis 1990-2017: a systematic analysis of the global burden of disease study 2017. *Ann Rheum Dis* 79(6): 819-828, 2020.
- Seco-Calvo J, Sánchez-Herráez S, Casis L, et al. Synovial fluid peptidase activity as a biomarker for knee osteoarthritis clinical progression. *Bone Joint Res* 9(11): 789-797, 2020.
- Jayadev C, Hulley P, Swales C, Snelling S, Collins G, Taylor P. Synovial fluid fingerprinting in end-stage knee osteoarthritis: a novel biomarker concept. *Bone Joint Res* 9(9): 623-632, 2020.
- Akhbari P, Karamchandani U, Jaggard MKJ, et al. Can joint fluid metabolic profiling (or "metabonomics") reveal biomarkers for osteoarthritis and inflammatory joint disease? *Bone Joint Res* 9(3): 108-119, 2020.
- Laranjo L, Neves AL, Costa A, et al. Facilitators, barriers and expectations in the self-management of type 2 diabetes--a qualitative study from Portugal. *Eur J Gen Pract* 21(2): 103-110, 2015.
- Cnop M, Igiollo-Esteve M, Hughes SJ, Walker JN, Cnop I, Clark A. Longevity of human islet α - and β -cells. *Diabetes, Obesity, and Metabolism* 13(Suppl 1): 39-46, 2001.

16. Berenbaum F. Diabetes-induced osteoarthritis: from a new paradigm to a new phenotype. *Annals of the rheumatic diseases*. 2011 Aug; 70(8): 1354-1356.
17. Harman D. Aging: a theory based on free radical and radiation chemistry. *Journal of gerontology*. 1956 Jul; 11(3): 298-300.
18. Trounce I, Byrne E, Marzuki S. Decline in skeletal muscle mitochondrial respiratory chain function: possible factor in ageing. *Lancet*. 1989 Mar 25; 1(8639): 637-639.
19. Felson DT, Zhang Y, Hannan MT, et al. Risk factors for incident radiographic knee osteoarthritis in the elderly: the Framingham Study. *Arthritis and rheumatism*. 1997 Apr; 40(4): 728-733.
20. Reijman M, Pols HA, Bergink AP, et al. Body mass index associated with onset and progression of osteoarthritis of the knee but not of the hip: the Rotterdam Study. *Annals of the rheumatic diseases*. 2007 Feb; 66(2): 158-162.
21. Sharma L, Lou C, Cahue S, Dunlop DD. The mechanism of the effect of obesity in knee osteoarthritis: the mediating role of malalignment. *Arthritis and rheumatism*. 2000 Mar; 43(3): 568-575.
22. Syed IY, Davis BL. Obesity and osteoarthritis of the knee: hypotheses concerning the relationship between ground reaction forces and quadriceps fatigue in longduration walking. *Medical hypotheses*. 2000 Feb; 54(2): 182-185.
23. Slemenda C, Heilman DK, Brandt KD, et al. Reduced quadriceps strength relative to body weight: a risk factor for knee osteoarthritis in women? *Arthritis and rheumatism*. 1998 Nov; 41(11): 1951-1959.
24. Sellam J, Berenbaum F. Is osteoarthritis a metabolic disease? *Joint, bone, spine: revue du rhumatisme*. 2013 Dec; 80(6): 568-573.
25. Goldring MB. Osteoarthritis and cartilage: the role of cytokines. *Current rheumatology reports*. 2000 Dec; 2(6): 459-465.
26. Fernandes JC, Martel-Pelletier J, Pelletier JP. The role of cytokines in osteoarthritis pathophysiology. *Biorheology*. 2002; 39(1-2): 237-246.
27. National High Blood Pressure Education Program Working Group. National High Blood Pressure Education Program Working Group report on hypertension in diabetes. *Hypertension*. 23: 145-158, 1994.
28. Fukui M, Tanaka M, Toda H, et al. Risk factors for development of diabetes mellitus, hypertension and dyslipidemia. *Diabetes research and clinical practice*. 2011 Oct; 94(1): e15-e18.
29. Velasquez MT, Katz JD. Osteoarthritis: another component of metabolic syndrome? *Metabolic syndrome and related disorders*. 2010 Aug; 8(4): 295-305.
30. Zhuo Q, Yang W, Chen J, Wang Y. Metabolic syndrome meets osteoarthritis. *Nature reviews. Rheumatology*. 2012 Dec; 8(12): 729-737.
31. Findlay DM. Vascular pathology and osteoarthritis. *Rheumatology*. 2007 Dec; 46(12): 1763-1768.
32. Wang Y, Wluka AE, Hodge AM, et al. Effect of fatty acids on bone marrow lesions and knee cartilage in healthy, middle-aged subjects without clinical knee osteoarthritis. *Osteoarthritis and cartilage / OARSI, Osteoarthritis Research Society*. 2008 May; 16(5): 579-583.
33. Plumb MS, Aspden RM. High levels of fat and (n-6) fatty acids in cancellous bone in osteoarthritis. *Lipids in health and disease*. 2004 Jun; 18.3: 12.
34. Clark BC, Manini TM. Functional consequences of sarcopenia and dynapenia in the elderly. *Current opinion in clinical nutrition and metabolic care*. 2010 May; 13(3): 271-276.
35. Hulens M, Vansant G, Claessens AL, Lysens R, Muls E. Predictors of 6-minute walk test results in lean, obese and morbidly obese women. *Scandinavian journal of medicine & science in sports*. 2003 Apr; 13(2): 98-105.
36. Melissas J, Kontakis G, Volakakis E, Tsepelis T, Alegakis A, Hadjipavlou A. The effect of surgical weight reduction on functional status in morbidly obese patients with low back pain. *Obesity surgery*. 2005 Mar; 15(3): 378-381.
37. Sturmer TBH, Brenner RE, Gunther KP. Non-insulin dependent diabetesmellitus (NIDDM) and patterns of osteoarthritis. *Scand J Rheumatol* 30: 169-171, 2001.
38. Horn CA, Bradley JD, Brandt KD, Kreipke DL, Slowman SD, Kalasinski LA. Osteophyte formation in diabetic patients with OA. *Arthritis and rheumatism* 35(3): 336-342, 1992.
39. Frey MI, Barrett-Connor E, Sledge PA, Schneider DC, Weisman MH. The effect of noninsulin dependent diabetes mellitus on the prevalence of clinical osteoarthritis: a population based study. *J Rheumatol* 23(4): 716-722, 1996.

40. Plumb MS, Aspden RM. High levels of fat and (n-6) fatty acids in cancellous bone in osteoarthritis. *Lipids in health and disease*. 2004 Jun; 18.3:12.
41. Wang Y, Wluka AE, Hodge AM, et al. Effect of fatty acids on bone marrow lesions and knee cartilage in healthy, middle-aged subjects without clinical knee osteoarthritis. *Osteoarthritis and cartilage / OARSI, Osteoarthritis Research Society*. 2008 May; 16(5): 579-583.
42. Schett G, Kleyer A, Perricone C, et al. Diabetes is an independent predictor for severe osteoarthritis: results from a longitudinal cohort study. *Diabetes Care*. 2013 Feb; 36(2): 403-409.
43. Mobasheri A, Vannucci SJ, Bondy CA, et al. Glucose transport and metabolism in chondrocytes: a key to understanding chondrogenesis, skeletal development and cartilage degradation in osteoarthritis. *Histology and histopathology*. 2002 Oct; 17(4): 1239-1267.
44. Rosa SC, Goncalves J, Judas F, Mobasheri A, Lopes C, Mendes AF. Impaired glucose transporter-1 degradation and increased glucose transport and oxidative stress in response to high glucose in chondrocytes from osteoarthritic versus normal human cartilage. *Arthritis research & therapy* 11(3): R80, 2019.
45. Yan W, Li X. Impact of diabetes and its treatments on skeletal diseases. *Frontiers of medicine*. 2013 Mar; 7(1): 81-90.
46. Goldring MB. Update on the biology of the chondrocyte and new approaches to treating cartilage diseases. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 20(5): 1003-1025, 2006.
47. Davies-Tuck ML, Wang Y, Wluka AE, et al. Increased fasting serum glucose concentration is associated with adverse knee structural changes in adults with no knee symptoms and diabetes. *Maturitas*. 2012 Aug; 72(4): 373-378.
48. Brownlee M. Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications. *Nature*. 2001 Dec 13; 414(6865): 813-820.
49. Verzijl N, DeGroot J, Oldehinkel E, et al. Age-related accumulation of Maillard reaction products in human articular cartilage collagen. *The Biochemical journal*. 2000 Sep 1; 350(Pt 2): 381-387.
50. Steenvoorden MM, Huizinga TW, Verzijl N, et al. Activation of receptor for advanced glycation end products in osteoarthritis leads to increased stimulation of chondrocytes and synoviocytes. *Arthritis and rheumatism*. 2006 Jan; 54(1): 253-263.
51. Leaverton PE, Peregoy J, Fahlman L, Sangeorzan E, Barrett JP Jr. Does diabetes hide osteoarthritis pain? Medical hypotheses. 2012 Apr; 78(4): 471-474.
52. Knoop J, Steultjens MPM, Leeden M, Esch M, Thorstensson CA, Roorday LD, Lems WF. Proprioception in knee osteoarthritis: a narrative review. *Osteoarthritis and Cartilage* 19(2011): 381-388. 2011.
53. Nieves-Plaza M, Castro-Santana LE, Font YM, et al. Association of hand or knee osteoarthritis with diabetes mellitus in a population of hispanics from Puerto Rico. *J Clin Rheumatol* 19(1): 1-6, 2013.
54. Basic Orthopaedic Science.
55. Jevsevar DS. Treatment of osteoarthritis of the knee: evidence-based guideline, 2nd edition. *J Am Acad Orthop Surg*. 2013 Sep; 21(9): 571-576.
56. Zhang W, Moskowitz RW, Nuki G, et al. OARSI recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis, Part II: OARSI evidence-based, expert consensus guidelines. *Osteoarthritis and cartilage / OARS, Osteoarthritis Research Society*. 2008 Feb; 16(2): 137-162.
57. Hochberg MC, Altman RD, April KT, et al. American College of Rheumatology 2012 recommendations for the use of nonpharmacologic and pharmacologic therapies in osteoarthritis of the hand, hip, knee. *Arthritis care & research*. 2012 Apr; 64(4): 465-474.
58. KELLGREN JH, LAWRENCE JS. Radiological assessment of osteo-arthrosis. *Ann Rheum Dis*. 1957 Dec;16(4):494-502. doi: 10.1136/ard.16.4.494.
59. United States Department of Health and Human Services. 2008 Physical Activity Guidelines for Americans. <http://www.health.gov/paguidelines/>. (Accessed February 11, 2014).
60. Agency for Healthcare Research and Quality. Physical activity and older Americans: benefits and strategies. <http://www.innovations.ahrq.gov/content.aspx?id=991>. (Accessed February 11, 2014).
61. Panel on Prevention of Falls in Older Persons AGS, British Geriatrics S. Summary of the Updated American Geriatrics Society/British Geriatrics Society clinical practice guideline for prevention of falls in older persons. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2011 Jan; 59(1): 148-157.

62. Coker RH, Williams RH, Yeo SE, et al. The impact of exercise training compared to caloric restriction on hepatic and peripheral insulin resistance in obesity. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2009 Nov; 94(11): 4258-4266.
63. Haus JM, Solomon TP, Marchetti CM, Edmison JM, Gonzalez F, Kirwan JP. Free fatty acid- induced hepatic insulin resistance is attenuated following lifestyle intervention in obese individuals with impaired glucose tolerance. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2010 Jan; 95(1): 323-327.
64. Solomon TP, Haus JM, Marchetti CM, Stanley WC, Kirwan JP. Effects of exercise training and diet on lipid kinetics during free fatty acid-induced insulin resistance in older obese humans with impaired glucose tolerance. *American journal of physiology. Endocrinology and metabolism*. 2009 Aug; 297(2): E552-E559.
65. Balducci S, Zanuso S, Nicolucci A, et al. Anti-inflammatory effect of exercise training in subjects with type 2 diabetes and the metabolic syndrome is dependent on exercise modalities and independent of weight loss. *Nutrition, metabolism, and cardiovascular diseases: NMCD*. 2010 Oct; 20(8): 608-617.
66. Donges CE, Duffield R, Drinkwater EJ. Effects of resistance or aerobic exercise training on interleukin-6, C-reactive protein, and body composition. *Medicine and science in sports and exercise*. 2010 Feb; 42(2): 304-313.
67. Smart NA, Larsen AI, Le Maitre JP, Ferraz AS. Effect of exercise training on interleukin-6, tumour necrosis factor alpha and functional capacity in heart failure. *Cardiology research and practice*. 2011; 2011: 532620.
68. Conraads VM, Beckers P, Bosmans J, et al. Combined endurance/resistance training reduces plasma TNF-alpha receptor levels in patients with chronic heart failure and coronary artery disease. *European heart journal*. 2002 Dec; 23(23): 1854-1860.
69. Hansen D, Dendale P, van Loon LJ, Meeusen R. The impact of training modalities on the clinical benefits of exercise intervention in patients with cardiovascular disease risk or type 2 diabetes mellitus. *Sports medicine*. 2010 Nov 1; 40(11): 921-940.
70. Weinheimer EM, Sands LP, Campbell WW. A systematic review of the separate and combined effects of energy restriction and exercise on fat-free mass in middle-aged and older adults: implications for sarcopenic obesity. *Nutrition reviews*. 2010 Jul; 68(7): 375-388.
71. Williams MA, Haskell WL, Ades PA, et al. Resistance exercise in individuals with and without cardiovascular disease: 2007 update: a scientific statement from the American Heart Association Council on Clinical Cardiology and Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism. *Circulation*. 2007 Jul 31; 116(5): 572-584.
72. Dai WL, Lin ZM, Guo DH, Shi ZJ, Wang J. Efficacy and Safety of Hylan versus Hyaluronic Acid in the Treatment of Knee Osteoarthritis. *J Knee Surg*. 2019 Mar;32(3):259-268.
73. Altman RD, Manjoo A, Fierlinger A, Niazi F, Nicholls M. The mechanism of action for hyaluronic acid treatment in the osteoarthritic knee: a systematic review. *BMC Musculoskelet Disord*. 2015 Oct 26; 16:321.
74. He WW, Kuang MJ, Zhao J, Sun L, Lu B, Wang Y, Ma JX, Ma XL. Efficacy and safety of intraarticular hyaluronic acid and corticosteroid for knee osteoarthritis: A meta-analysis. *Int J Surg*. 2017 Mar; 39:95-103.
75. Salwowska NM, Bebenek KA, Żądło DA, Wcisło-Dziadecka DL. Physiochemical properties and application of hyaluronic acid: a systematic review. *J Cosmet Dermatol*. 2016 Dec; 15(4):520-526.

a cura di Simona Frontoni

Ospedale Fatebenefratelli Isola Tiberina, Dipartimento di Medicina dei Sistemi, Università di Roma Tor Vergata

Neuropatia diabetica dolorosa e depressione: oltre una semplice coesistenza per capire e trattare il dolore

Vincenza Spallone, Ilenia D'Ippolito

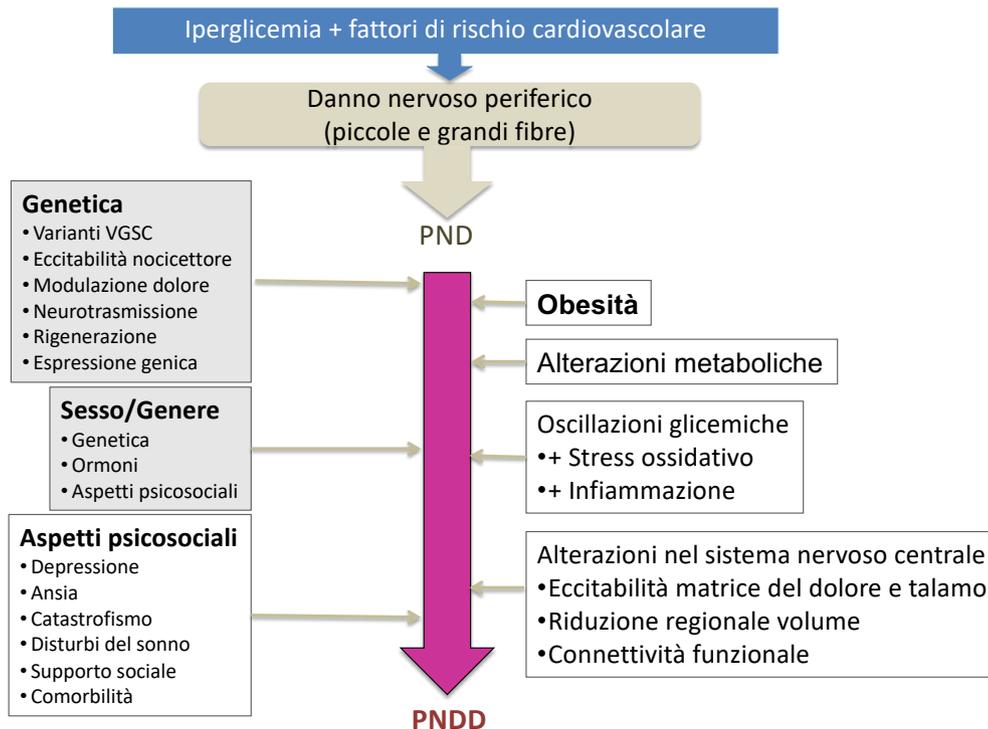
Dipartimento di Medicina dei Sistemi, Università di Roma Tor Vergata

DOI: <https://doi.org/10.30682/ildia2103d>

In metà delle forme di polineuropatia diabetica (PND) è presente dolore neuropatico: se la prevalenza della PND è del 30%, quella della forma dolorosa (PNDD) è del 15% quando si consideri una diagnosi basata sulla coesistenza di PND e dolore neuropatico ad essa attribuibile (1). Un recente studio epidemiologico italiano, in cui la diagnosi includeva anche la conferma elettroencefalografica, ha fornito prevalenze del 36% per tutta la PND e 14% per la sua forma dolorosa (2). Il carico epidemiologico del dolore neuropatico diventa ancor più rilevante se si considera l'esistenza di una polineuropatia dolorosa anche nel prediabete (3).

La PNDD aumenta i costi sanitari diretti per spesa farmaceutica e altre prestazioni e quelli indiretti per invalidità, perdita del lavoro, e necessità di *caregiver* (4). Se la PND si associa in entrambi i tipi di diabete ad un rischio aumentato di eventi e mortalità cardiovascolari e di mortalità per tutte le cause (5-8), quando si distinguono le due forme di PND con e senza dolore, la forma dolorosa presenta un rischio relativo aumentato rispetto a quella senza dolore del 55% per gli eventi cardiovascolari e del 42% per la mortalità, tanto da far ipotizzare che sia il dolore il vero mediatore del rischio di esiti sfavorevoli nella PND (9). La PNDD si configura quindi come una condizione di alto rischio cardiovascolare, si presenta insieme a diverse comorbilità e sembrerebbe anche favorita da uno stato di deprivazione socioeconomica (10-11). Non è facile decifrare dal punto di vista fisiopatologico la PNDD, tanto che il dilemma del perché solo metà delle persone con PND sviluppi la forma dolorosa resta insoluto, pur arricchendosi nel tempo di dati epidemiologici, connotazioni cliniche e suggestioni patogenetiche (Fig. 1). D'altro canto, sembra meglio circostanziato il fatto che il dolore neuropatico agisca in una scena affollata da altri attori o comparse che: 1. possono agire come fattori di rischio per il suo sviluppo come il sesso femminile (2, 12), l'obesità (13-15) o i marker di infiammazione (16); 2. essere solo compresenti benché potenzialmente interferenti come alcune delle multiple comorbilità presenti nel 90% delle persone con PNDD (17), quali le complicanze micro- e macrovascolari del diabete, oppure 3. stringere una relazione di reciprocità con il dolore come i disturbi del sonno e dell'umore.

Merita particolare rilievo la depressione per la rilevanza epidemiologica della sua associazione con il dolore, per le sue ricadute sulla qualità di vita (QoL) e la prognosi e per le implicazioni nella gestione della PNDD.

Figura 1 ◆ Possibili fattori che contribuiscono allo sviluppo di dolore nella PNDD

Resta insoluto il dilemma della genesi del dolore neuropatico a partire dal comune terreno del danno delle fibre nervose periferiche. La forma dolorosa della polineuropatia potrebbe richiedere per il suo sviluppo l'intervento di fattori ulteriori rispetto ai fattori patogenetici della PND (iper-glicemia e fattori di rischio cardiovascolare) quali sesso/genere, alcune particolari nuances o accentuazioni delle alterazioni metaboliche o dei processi patogenetici innescati (maggiori oscillazioni glicemiche, più dislipidemia, più stress ossidativo, più infiammazione), interazioni psicologiche e comportamentali e aspetti ambientali. VGSC: canali del sodio voltaggio dipendenti

DEPRESSIONE E DIABETE

Il diabete come e più di altre malattie croniche è una condizione associata a maggiore prevalenza di depressione (18). Studi osservazionali hanno mostrato che le persone con sintomi depressivi e quelle con diabete condividono una suscettibilità reciproca oltre a una serie di comorbidità (19). La prevalenza di depressione è circa doppia nelle persone con diabete rispetto alla popolazione generale con valori medi di 12% nel diabete di tipo 1 e 19% in quello di tipo 2 (19). Studi longitudinali, d'altra parte, ridimensionano in parte i dati di prevalenza, documentando un rischio di depressione incidente aumentato del 24-25% nel diabete (20-21). La depressione può essere presente precocemente, poco dopo la diagnosi nel diabete di tipo 1 (22) e in bambini e adolescenti, e alla diagnosi del diabete di tipo 2 o nel prediabete (23). Viceversa, l'incidenza di diabete è maggiore del 60% in presenza di depressione (24).

Correlati clinici della depressione nelle persone con diabete sono il sesso femminile, l'età adolescenziale o avanzata, basso livello economico, scarso supporto sociale, eventi stressanti, cattivo controllo glicemico e ipoglicemie ricorrenti, lunga durata di malattia, obesità (nel diabete di tipo 2) e presenza di complicanze croniche (25-30). D'altro canto, il sesso femminile e l'uso di antidepressivi e in particolare di antipsicotici rappresentano un fattore di rischio per il diabete nelle persone con depressione (24).

Dal versante del diabete la complessità del trattamento, la paura e le conseguenze delle complicanze, e da quello della depressione la sedentarietà, il sovrappeso e il disagio psicologico oltre al ruolo di alcuni psicofarmaci, appaiono come ovvi mediatori della relazione tra diabete e depressione, che tuttavia ha aspetti di maggiore complessità non del tutto noti e definiti.

Una condizione di stress psicologico cronico rappresenta secondo alcuni autori un correlato della depressione e del diabete di tipo 2, anche se con minore evidenza per quest'ultimo. Si determinerebbe una disregolazione dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene con un ipercortisolismo subclinico, un appiattimento del profilo circadiano del cortisolo, e una compromessa risposta allo stress (31) documentati con qualche controversia in entrambe le condizioni. Altri meccanismi fisiopatologici di connessione sarebbero l'iperattività dell'immunità innata con conseguente risposta infiammatoria mediata da citochine (32), e un deficit di neuroplasticità cerebrale presente nel diabete e nella depressione (33). Vi è quindi qualche evidenza di meccanismi fisiologici e biologici condivisi tra depressione e diabete di tipo 2, ma resta senza risposta conclusiva la domanda su chi venga prima. Una visione comprensiva considera predisposizione genetica e fattori ambientali (stress materno e fetale, stato socioeconomico disagiato, avversità, stile di vita sfavorevole) come la condizione di partenza, in grado di indurre una disregolazione dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene e di attivare il sistema nervoso simpatico e i meccanismi dell'immunità e infiammazione, che a loro volta concorrerebbero allo sviluppo di depressione e diabete in parallelo o con precedenza della depressione sul diabete di tipo 2 (32). Un recente studio genomico di randomizzazione mendeliana ha mostrato che la suscettibilità genetica al disturbo depressivo maggiore è un potenziale fattore di rischio per il diabete di tipo 2, mentre non è altrettanto vero l'inverso (34). Resta meno noto quello che succede nel diabete di tipo 1, in cui il carico pratico e psicologico della malattia, con problemi di accettazione e autogestione, sembra rappresentare il maggior determinante della depressione, che può insorgere come disturbo depressivo maggiore nel 6% subito dopo la diagnosi, anche se meccanismi biologici come infiammazione e alterazioni cerebrali potrebbero contribuire (19, 32).

La coesistenza di depressione e diabete ha un impatto negativo sulla gestione e la prognosi delle due condizioni: per il diabete sul controllo glicemico (35), l'adesione alle cure e l'autogestione (36-37), il rischio di complicanze acute (28, 38) e croniche (39) e di ospedalizzazione, i costi sanitari, il declino cognitivo (40), gli eventi cardiovascolari e la mortalità (19, 20, 41), mentre per la depressione sulla durata e ricorrenza degli episodi depressivi (4, 44). Infine, la depressione rappresenta di per sé un fattore di rischio per malattie cardiovascolari (45), e la sua presenza aumenta del 47.9% il rischio di mortalità cardiovascolare associato al diabete, del 36.8% quello di malattia coronarica e del 32.9% quello di ictus (46).

Depressione e dolore cronico

Il dolore cronico è associato alla depressione (47), come documenta un ampio studio di popolazione in Germania che mediante interviste telefoniche ha osservato che dolore cronico non neuropatico era presente nel 18.4% e dolore cronico neuropatico nel 6.5% dei 3011 partecipanti, e che la presenza di un disturbo depressivo maggiore era associato ad un rischio aumentato di 3.2 volte per il dolore cronico non neuropatico e di 5.8 volte per quello neuropatico (48).

Quindi, sia il diabete sia il dolore cronico, in particolare quello neuropatico, si associano con la depressione. Anche in recenti linee guida italiane la depressione viene considerata un fattore predittivo di dolore neuropatico e degli esiti del trattamento con moderato livello di evidenza (49).

PNDD E DEPRESSIONE

Epidemiologia della associazione tra PNDD e depressione

Questa associazione è documentata anche per la PND come mostrano una meta-analisi di 10 studi con un *effect size* pesante del 28% (25) e studi più recenti (26, 50-54). La depressione è anche una comorbilità riconosciuta della PNDD, come riportano diversi studi (17, 55-63) (Tab. 1). Vista la coesistenza di molteplici condizioni e possibili interferenti, quando si considera la relazione tra PNDD e depressione, è legittimo chiedersi se la associazione tra depressione e PNDD sia maggiore di quella con la PND non dolorosa e se persista anche quando si tenga conto di variabili, diabete e non diabete dipendenti, che possono agire come confondenti. Una risposta viene da uno studio che ha applicato una valutazione comprensiva delle comorbilità e delle variabili interferenti e l'uso di modalità diagnostiche accurate per la PND, dolore neuropatico, depressione e comorbilità (61). La prevalenza di depressione in base al questionario Beck Depression In-

Tabella 1 ◆ **Studi di associazione tra depressione e polineuropatia diabetica dolorosa (PNDD): autore, caratteristiche dello studio, partecipanti, criteri diagnostici per PNDD e depressione, prevalenza di PNDD e depressione, e correlati clinici della depressione**

AUTORE (ANNO)	STUDIO DISEGNO/ AMBITO	PARTECIPANTI (TIPO)	CRITERI DIAGNOSTICI PNDD	PREVALENZA PNDD (%)	CRITERI DIAGNOSTICI DEPRESSIONE	PREVALENZA DEPRESSIONE (%)	CORRELATI/PREDITTORI DELLA DEPRESSIONE
Gore (2005) (55)	Studio di comunità in 17 ambulatori; US	255 (T1DM e T2DM) con PNDD	Segni e sintomi neuropatici + dolore neuropatico	100	Questionario HADS	27.8	Intensità del dolore associato allo score di HADS
Tölle (2006) (56)	Studio di comunità in ambulatori di medicina generale; 7 paesi europei	140 (T1DM e T2DM) con PNDD	Diagnosi di PND + dolore neuropatico	100	Questionario su uso di antidepressivi	32.8	Non valutati
Taylor-Stokes (2011) (57)	Studio multicentrico, osservazionale in ambulatori MMG e specialistici; 4 paesi europei (Italia)	634 con PNDD	Non precisato	100	Non precisato	24	Non valutati
Sadosky (2013) (59)	Studio trasversale in 20 ambulatori MMG e specialistici; US	112 con PNDD	Non precisato	100	Questionario HADS	43.8	Non valutati
Ziegler (2014) (17)	Studio multicentrico, prospettico osservazionale in ambulatori MMG e specialistici; Germania	1523 con PNDD (T1DM e T2DM) in trattamento con duloxetina o gabapentinoidi	Non precisato	100	Questionario HADS	24.8	Non valutati
Selvarajah (2014) (60)	Studio trasversale in ambulatorio ospedaliero 3° livello; UK	142 (T1DM e T2DM) con PNDD	NDS + sintomi + dolore neuropatico	100	Questionario HADS	51.4 (ansia e/o depressione)	QoL, catastrofismo e accettazione del dolore
D'Amato (2016) (61)	Studio trasversale in ambulatorio ospedaliero universitario; Italia	181 (T1DM e T2DM)	ENG + sintomi e/o segni neuropatici (PND confermata) + dolore neuropatico	13.8 (Vs. 25.4 PND non dolorosa)	Questionario BDI-II	44 (Vs. 10 in senza PND e 26 in PND non dolorosa)	PNDD e sesso femminile predittori di depressione; DN4 e sesso femminile determinanti dello score del BDI-II (analisi multivariate)
Gylfadottir (2020) (62)	Studio trasversale di coorte (DD2) in ambulatori MMG e ospedalieri; Danimarca	5249 con T2DM di recente diagnosi	Questionario MNSI Questionario DN4 (diagnosi possibile)	10	Questionario PROMIS	55.2 (Vs. 44.3 in PND non dolorosa)	Non valutati. Non differenze dello score di depressione tra PND non dolorosa e PNDD
Naranjo (2020) (63)	Studio trasversale in 4 ambulatori MMG; Spagna	130 con T2DM e PND	Monofilamento 10g + DN4	50	Questionario HADS	40 (Vs. 12.3 in PND non dolorosa)	Non valutati

BDI-II: Beck Depression Inventory-II; DD2: Danish Centre for Strategic Research in Type 2 Diabetes Project; DN4: Douleur Neuropathique en 4 Questions; ENG: elettroencefalografia; HADS: Hospital Anxiety and Depression Scale; MMG: medici di medicina generale; NDS: Neuropathy Disability Score; PROMIS: Patient-Reported Outcomes Measurement Information System; QoL: Quality of Life; T1DM: diabete di tipo 1; T2DM: diabete di tipo 2

ventory II (BDI-II) (usando come cut-off diagnostico uno score ≥ 13) è risultata del 10% nelle persone con diabete e senza PND, del 26% in quelle con PND non dolorosa, e 44% in quelle con PNDD (61). Lo score del BDI-II era significativamente maggiore nella PNDD rispetto alla PND non dolorosa e correlava con lo score del DN4, questionario validato per lo screening del dolore neuropatico e della PNDD (64). Nell'analisi multivariata che includeva anche il Charlson Comorbidity Index, la PNDD era, insieme al sesso femminile, predittore indipendente della depressione e il DN4 insieme al sesso femminile era il maggior determinante dello score del BDI-II, quindi della gravità dei sintomi depressivi (61).

Emergono quindi alcuni aspetti peculiari nella relazione tra depressione e PNDD: 1. l'associazione supera per grandezza quella della depressione con il diabete e anche con la forma non dolorosa di PND (61); 2. vi è una relazione di gradualità tra gravità dei sintomi depressivi e intensità del dolore neuropatico (55, 60-61), osservato anche in altre condizioni di dolore cronico (65); 3. l'associazione è indipendente dalle comorbilità, sia generali sia diabete correlate, associate alle due condizioni, incluse quelle con impatto sulla sopravvivenza, e questo vale anche per la relazione tra intensità del dolore e severità della depressione (61); 4. i sintomi neuropatici maggiormente associati alla depressione sono sintomi tipici del dolore neuropatico come freddo doloroso e scosse elettriche, più di altri sintomi neuropatici come i formicolii o l'intorpidimento (61).

Fisiopatologia della associazione tra PNDD e depressione

Quali fattori sono responsabili del più stretto legame tra depressione e dolore neuropatico nel diabete? Le due condizioni potrebbero costituire ambiti privilegiati per meccanismi implicati nella relazione tra depressione e diabete o condividerne altri più pertinenti alla loro patogenesi o esercitare una modulazione di vie nervose che causano una reciproca vulnerabilità.

Predisposizione genetica

Il tema della comune suscettibilità genetica di dolore (neuropatico e non) e depressione sta guadagnando crescente attenzione, ma con dati limitati che suggeriscono una correlazione genetica tra depressione e dolore cronico in studi di gemelli (66) e una condivisa variabilità genetica tra depressione e dolore neuropatico (non da PNDD) riguardante polimorfismi di geni di recettori di neurotrasmettitori come la galanina-2 e la serotonina (67).

Differenze di sesso e genere

La prevalenza sia di depressione sia di PNDD sembrerebbe maggiore nelle donne. Nel considerare un eventuale ruolo del sesso come mediatore tra depressione e dolore neuropatico, può essere utile distinguere tra "sesso", riferito alle differenze biologiche, e "genere" come insieme di fattori psicologici, ambientali e socioculturali (68). Lo studio INTERPRET-DD, svolto in 12 nazioni compresa l'Italia, finalizzato a valutare in maniera longitudinale l'associazione tra diabete e incidenza di disturbo depressivo maggiore con un approccio accurato alla diagnosi di depressione (su base clinica e non mediante questionari) e attenzione a misurare il *distress* emozionale correlato al diabete, ha mostrato che la relazione tra incidenza di disturbo depressivo maggiore e sesso femminile presente nell'analisi univariata scompariva in quella multivariata lasciando come predittori indipendenti solo i questionari che misuravano eventi stressanti, percezione di salute e benessere, e problemi correlati al diabete (29). È quindi possibile che l'associazione tra sesso femminile e depressione riportata in molti studi sia almeno in parte mediata da altri fattori psicosociali.

La relazione tra sesso femminile e PNDD, presente in letteratura in maniera non univoca, è confermata da uno studio epidemiologico italiano in cui il sesso era l'unico fattore discriminante tra PND senza dolore e PNDD (2). Dati canadesi confermano una maggiore frequenza di dolore neuropatico e una sua maggiore intensità nelle donne con diabete di tipo 1 e 2 rispetto agli uomini (69-70), anche in presenza di una minore compromissione delle fibre nervose (70). Le differenze legate al sesso nella prevalenza di PNDD potrebbero essere sostenute da fattori genetici (71), ormonali (72), cognitivi ed emozionali, variazioni nell'elaborazione centrale del dolore, ed anche da diverse strategie di coping e fattori socioculturali (68). Studi in modelli animali di dolore neuropatico introdurrebbero ad una spiegazione mec-

canicistica della associazione tra sesso e dolore, in quanto mostrano che le variazioni durante il ciclo mestruale e la gravidanza nella sensibilità al dolore o nell'efficacia analgesica degli oppioidi, e le differenze di sesso nella risposta al danno nervoso possono essere mediate da modificazioni della funzione immunitaria (73).

Infiammazione

Studi in modelli animali e nell'uomo mostrano un'associazione tra PND e infiammazione (74-76) e un ruolo delle citochine infiammatorie nell'indurre e mantenere il dolore (77-78). Il danno neuronale evoca una marcata risposta immune a livello del sistema somatosensitivo con segnali bidirezionali tra sistema nervoso e immune e che coinvolge neuroni, glia, cellule immunitarie, citochine e chemochine, e interferisce con generazione e mantenimento del dolore neuropatico (78). Alcuni studi mostrano un'associazione preferenziale tra marker dell'infiammazione e forma dolorosa della PND rispetto a quella non dolorosa. Lo studio tedesco di popolazione KORA F4 documenta maggiori livelli serici di IL-6 e sICAM-1 nei partecipanti con PNDD rispetto a quelli con PND senza dolore (79), ed altri studi mostrano maggiori valori circolanti di proteina C reattiva, sICAM-1 (80), IL-2 (81), e TNF- α (82), e una maggiore immunoreattività per iNOS e TNF- α nei macrofagi (82-83).

Il concetto che l'infiammazione a livello del sistema nervoso centrale possa influenzare lo sviluppo di malattie neurodegenerative e mentali è ormai acquisito (84) e confortato da 3 decenni di studi a riguardo. Banalmente, il ruolo dell'infiammazione nella depressione trova supporto nel rilievo che soggetti con depressione maggiore possono avere livelli di marker infiammatori, come citochine e proteina C reattiva in circolo o nel liquido cerebrospinale, maggiori dei controlli (84).

Il dolore neuropatico e la depressione quindi possono condividere modificazioni di tipo neuroinfiammatorio a livello centrale e periferico (84): attivazione della microglia e degli astrociti (cellule non neuronali residenti nel cervello e midollo spinale con funzione di mediatori della neuroinfiammazione) sono segnalate a livello di amigdala e sostanza grigia periacqueductale di animali neuropatici con sintomi di depressione (73). L'attivazione della microglia in senso proinfiammatorio potrebbe partire da eventi stressanti come avversità nella vita precoce, stress psicosociale e infezioni, e promuovere a sua volta *upregulation* di mediatori proinfiammatori ed esagerata neuroinfiammazione con implicazioni sia per la depressione sia per il dolore neuropatico (84).

Aspetti psicosociali e di coping

Il dolore è una esperienza multidimensionale con una dimensione psicologica oltre a quella sensoriale-nocicettiva e quindi con implicazioni psico-sociali oltre a quelle biologiche, che riguardano il vissuto relazionale e affettivo e le strategie di coping. Un modello biopsicosociale del dolore è ampiamente accettato e dovrebbe guidare l'approccio al paziente con dolore cronico (85). Aspetti emozionali come ansia e paura, oltre alla depressione, e cognitivi come auto-efficacia e catastrofismo sono rilevanti anche nel dolore neuropatico cronico e nella PNDD. Di particolare interesse è il catastrofismo, che è definito come una risposta cognitivo-affettiva negativa legata ad un'esperienza dolorosa, che porta ad amplificare l'intensità del dolore e sopravvalutarne le conseguenze, ed è composto dai domini della ruminazione, impotenza, e magnificazione; il catastrofismo rappresenta un fattore predittivo di cronicizzazione del dolore e di esiti (49, 60, 86). Selvarajah et al. (60) hanno descritto che nei pazienti con PNDD sintomi di ansia e depressione erano frequenti (complessivamente nel 51%) e spesso coesistenti, ma con alcune peculiarità per cui i sintomi di ansia erano associati ad essere single, disoccupato o pensionato precoce, e ad avere più breve durata di malattia e meno complicanze microangiopatiche, mentre i sintomi depressivi erano associati a maggiore compromissione della qualità di vita. Ansia e depressione erano entrambe associate al dominio dell'impotenza nel questionario sul catastrofismo e ad un minore impegno in attività (60). La depressione va quindi considerata anche in questo scenario psicosociale in cui le conseguenze invalidanti del dolore e aspetti cognitivi di fronte al dolore, come il senso di impotenza, possono influenzare l'umore e indurre atteggiamenti di passività e riluttanza ad impegnarsi in attività, con effetti di amplificazione del disagio fisico e mentale. Un ruolo di mediatore nella relazione tra depressione e dolore (intensità del dolore e suo

impatto sulla qualità di vita) sarebbe svolto dal catastrofismo secondo uno studio in anziani immigrati coreani con dolore cronico (87).

Disturbi del sonno

Un altro snodo nella relazione tra depressione e PNDD passa per i disturbi del sonno. Anche in questo caso già solo il diabete risulta associato ai disturbi del sonno (breve durata o cattiva qualità) (88) con attribuite implicazioni patogenetiche di questa relazione e ricadute anche sul controllo glicemico (89). È anche ampiamente documentato che l'insonnia sia un fattore di rischio per la depressione, mentre, viceversa, la depressione è la più comune comorbilità dell'insonnia (90).

I problemi di sonno sono molto frequenti nella PNDD (55, 91-92) con correlazione tra grado di disturbo del sonno e intensità del dolore (91-92). Per questi motivi, l'impatto del dolore sul sonno è un costante outcome secondario negli studi clinici nel dolore neuropatico (93). Usando la *Medical Outcomes Study Sleep Scale* (MOS-SS) per esplorare l'impatto del dolore sulle caratteristiche qualitative e quantitative del sonno, è stato osservato che i pazienti con PNDD avevano una peggiore qualità del sonno rispetto sia a quelli senza PND sia a quelli con PND non dolorosa, in particolare nei domini dei disturbi del sonno, adeguatezza del sonno, e risvegli con fiato corto o mal di testa, e una minore durata del sonno rispetto a chi non aveva PND (52 minuti in meno). Infine, nei pazienti con PNDD era presente una correlazione positiva tra un indice della severità dei disturbi del sonno e l'intensità del dolore nelle 24 ore (94). Qualche osservazione suggerisce una dipendenza dei disturbi del sonno dal dolore neuropatico della PNDD in quanto migliorano dopo trattamento del dolore (95), e anche un effetto iperalgesico (ipersensibilità a stimoli dolorosi in acuto) della deprivazione di sonno indotta sperimentalmente, che verrebbe generalmente corretto da un sonno ristoratore (96), ma non vi è documentazione dello stesso effetto sul dolore cronico o neuropatico. Alcuni studi in condizioni di dolore cronico non da PNDD suggeriscono che la depressione possa mediare la relazione tra sonno e dolore e viceversa i disturbi del sonno quella tra depressione e dolore (66).

Neuroplasticità: neuroimmagini e meccanismi neurobiologici

Un altro campo di sovrapposizione tra dolore e depressione ha a che fare con alterazioni della neuroplasticità e dei sottostanti meccanismi neurobiologici, che riguardano aree cerebrali, neurotrasmettitori e vie di segnale implicate nello sviluppo sia di dolore cronico sia di depressione.

L'assunto che la PND sia solo una neuropatia periferica è stato messo in discussione da una serie di studi di un gruppo britannico che utilizzando la risonanza magnetica nucleare (RMN) funzionale ed altre tecniche di diagnostica per immagini hanno documentato nei pazienti con PND alterazioni strutturali e funzionali a livello del midollo spinale e del sistema nervoso centrale, in particolare a livello talamico (97). Alcune di queste alterazioni differenziano la PNDD dalla PND senza dolore, vale a dire una maggiore vascolarità talamica (98), una riduzione nel talamo del N-acetil aspartato, marker di integrità neuronale e assonale cerebrale in vivo (99), e un maggior aumento dell'attivazione neuronale durante stimolo termico nocicettivo nelle aree della matrice del dolore (insula, corteccia cingolata anteriore, corteccia prefrontale, talamo, corteccia somatosensitiva e gangli basali) (100). L'ultimo sviluppo in questo campo è l'identificazione di pattern di alterazioni funzionali cerebrali associati ai fenotipi del dolore neuropatico della PNDD, con indicazione che il fenotipo del nocicettore irritabile (caratterizzato da iperalgesia, allodinia, e preservata funzione sensitiva) si associ con una maggiore connettività funzionale tra talamo e insula, mentre quello non irritabile (senza iperalgesia e con deficit sensitivi) con una maggiore connettività tra talamo e corteccia somatosensitiva (101).

Ridotto volume della corteccia prefrontale e dell'ippocampo sono riportati in pazienti con depressione (102). Le aree cerebrali implicate nella depressione sono sovrapponibili a quelle del dolore (insula, corteccia prefrontale, corteccia cingolata anteriore, talamo, ippocampo, amigdala), e questo potrebbe rappresentare un fondamento strutturale della coesistenza tra dolore e depressione (102). D'altro canto, una meta-analisi di studi osservazionali con RMN funzionale in diverse condizioni di dolore ha documentato che se il catastrofismo è correlato all'attività di aree cerebrali coinvolte nell'elaborazione del dolore, attenzione al dolore, emozione e attività motoria e ad un impegno del sistema discendente

di modulazione del dolore, i sintomi depressivi lo sono – e con limitata evidenza – solo con la connettività a riposo di aree della matrice del dolore e con l'attività del sistema della condizione di default coinvolto nell'elaborazione affettivo-cognitiva (103). Quindi il substrato strutturale/funzionale della neuroplasticità condivisa tra dolore cronico neuropatico e depressione è ancora lungi dall'essere esplorato con l'uso delle neuroimmagini.

Andando ai meccanismi neurobiologici che sottendono alle alterazioni maladattative della neuroplasticità, sono segnalate sia nella depressione sia nel dolore cronico disregolazione di fattori neurotrofici e neuropeptidi, ed alterazione delle vie di segnale di neuromediatori e del sistema degli endocannabinoidi (102, 104). Dati sperimentali mostrano che una ridotta disponibilità di monoamino neurotrasmettitori come serotonina, noradrenalina e dopamina entra nello sviluppo sia di depressione sia di dolore (102). Il Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF) è il fattore neurotrofico più ampiamente espresso del sistema nervoso centrale e periferico dove regola sopravvivenza e differenziazione ma anche la neuroplasticità sinaptica (104). Alterata espressione di diverso segno in aree cerebrali e nel midollo spinale del BDNF è segnalata in modelli animali di comorbilità di dolore neuropatico e depressione (102, 104). Il glutammato è uno dei maggiori neurotrasmettitori eccitatori nel sistema nervoso che viene disattivato dal GABA; attivazione delle vie del glutammato o inibizione di quelle GABAergiche sono implicati nella iperalgesia centrale, nella progressione di dolore patologico ed anche nello sviluppo di depressione (104). Inoltre, il fattore di trascrizione NF-kB regola l'espressione del recettore metabotropico del glutammato 2/3 (mGlu2) nelle corna dorsali del midollo spinale e nei gangli delle radici dorsali, e sembra giocare un ruolo di rilievo nella comorbilità depressione e dolore, come emerge anche da studi in ratti neuropatici in cui la L-acetilcarnitina attiva il NF-kB che regola il mGlu2 e allevia sia il dolore sia i sintomi depressivi (104).

La interconnessione e condivisione di comuni vie di segnale pertinenti alla regolazione dell'umore e del dolore è anche alla base dell'azione di alcune classi di farmaci efficaci su dolore e depressione (102, 105).

DEPRESSIONE COME OUTCOME SECONDARIO NEGLI STUDI CLINICI DELLA PNDD

Da un punto di vista clinico, è legittimo chiedersi se è utile la valutazione della depressione nell'approccio terapeutico alla PNDD. Visto che la sua presenza ha ricadute sulla QoL e qualche predittività sulla cronicizzazione del dolore (in altre forme di dolore neuropatico) e che il dolore ha conseguenze sull'umore, le società scientifiche raccomandano la valutazione della depressione, come di ansia, sonno e QoL, come outcome secondario nei trial clinici controllati (93). Nella pratica clinica, valutare nel paziente con PNDD la presenza di depressione con questionari di facile uso, come il BDI-II o il Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS), è utile per identificare forme più severe di depressione che richiedono una gestione psichiatrica. Sarebbe inoltre opportuno, di base e nel follow-up del trattamento, misurare oltre all'intensità del dolore, il suo impatto sulla QoL incluso l'umore con un questionario come il Brief Pain Inventory che consente entrambe le misure (88, 93).

DEPRESSIONE COME TARGET PER IL TRATTAMENTO DEL DOLORE NEUROPATICO E PREDITTORE DEGLI ESITI

Altro quesito riguarda una eventuale influenza della depressione sulla risposta al trattamento. Tra i meccanismi del dolore neuropatico che la PND condivide con altre condizioni di dolore neuropatico, oltre alla sensibilizzazione periferica con iperespressione dei canali del sodio voltaggio dipendenti (Nav) e dei recettori vanilloidi e a quella centrale con iperattivazione dei canali del calcio e ipereccitabilità, c'è la disfunzione del sistema di modulazione discendente che inibisce la trasmissione spinale degli input nocicettivi e ha come neurotrasmettitori la noradrenalina e serotonina. Gli antidepressivi triciclici (TCA), come amitriptilina e imipramina, inibiscono il reuptake della noradrenalina e serotonina a livello sovraspinale, potenziando così la modulazione inibitoria. Similmente un'azione combinata serotoninergica e noradrenergica è richiesta agli antidepressivi serotoninergici e noradrenergici (SNRI), venlafaxina e

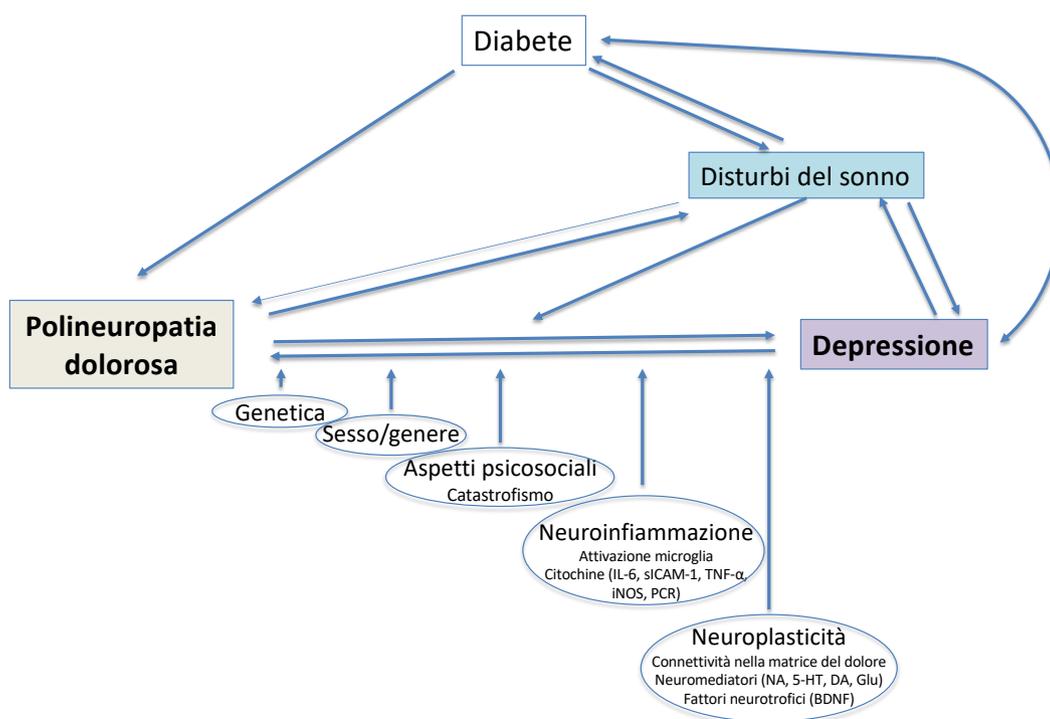
duloxetina, per ottenere efficacia analgesica. La duloxetina è un farmaco di prima linea nel trattamento della PNDD in quasi tutte le linee guida, la venlafaxina e i TCA lo sono in alcune di queste (106). Nella scelta tra i farmaci di prima linea, antidepressivi e alfa-2-delta ligandi (pregabalin e gabapentin) che hanno una efficacia comparabile in termini di percentuale di *responder* e di *number needed to treat*, occorre tener conto delle comorbilità del paziente, come depressione, ansia e disturbi del sonno, considerando una presumibile migliore risposta della QoL con gli antidepressivi in presenza di depressione e con il pregabalin in presenza di disturbi del sonno. Dati sulla efficacia di questa strategia sono scarsi e contraddittori. In due trial con duloxetina e pregabalin nella PNDD, infatti, erano l'assenza di disturbi dell'umore e di terapia antidepressiva a predire la superiorità della duloxetina sul pregabalin sull'outcome primario (intensità del dolore) (107-108). Nello studio osservazionale EMPATHY, invece, la presenza di depressione era predittore della superiorità della duloxetina sul pregabalin (17). Per conciliare questi dati, occorre tenere presente che nei trial clinici il disturbo depressivo maggiore o i sintomi depressivi severi rappresentano un criterio di esclusione, e che non è scontata la corrispondenza tra la risposta dell'intensità del dolore (outcome primario) e quella dell'impatto del dolore sulla QoL (outcome secondario). Vista comunque la relazione bidirezionale tra depressione e dolore, ci si potrebbe attendere un esito migliore con un antidepressivo in persone con sintomi depressivi dolore-dipendenti, e invece con il pregabalin in quelle con maggiore interferenza del dolore sul sonno (come dimostrato mettendo insieme i dati di 9 trial clinici con pregabalin) (109).

IMPLICAZIONI DELLA RELAZIONE DEPRESSIONE/DOLORE NEUROPATICO NELLA CURA DELLA PERSONA CON PNDD

L'associazione che abbiamo visto esistere tra depressione e diabete e tra depressione e dolore cronico sembra quindi raggiungere il culmine dell'espressione nella PNDD, rendendo l'attenzione alla salute mentale un passaggio ineludibile nella cura del diabete e quella all'impatto del dolore sull'umore una necessità nelle condizioni di dolore cronico. Lo screening della depressione con misure validate è raccomandato dalle società scientifiche diabetologiche in particolare alla diagnosi di complicanze (110). Vi è qualche evidenza seppur limitata che un approccio integrato e simultaneo al diabete e alla depressione, con collaborazione tra psicoterapeuti e team diabetologico, possa ottenere risultati migliori sia sulla depressione sia sul controllo glicemico (110-111). Similmente, nell'approccio psicosociale alla persona con diabete sono raccomandati la valutazione della presenza di dolore cronico da PNDD e la sua presa in carico (112). Nell'esperienza di cura delle persone con PNDD si percepisce di fronte alla richiesta di analgesia un bisogno più grande per il quale la risposta farmacologica è inadeguata (oltre che inefficace in almeno la metà dei casi). Molte rassegne si chiudono con l'auspicio di un approccio olistico al paziente con PNDD, come il solo capace di cogliere la complessità della realtà personale (età avanzata, plurime comorbilità e terapie, alto rischio cardiovascolare, limitazioni funzionali, anche cognitive, e necessità di supporto familiare e sociale) e la multidimensionalità del dolore, e di consentire quindi scelte terapeutiche finalizzate al miglioramento della funzione e non solo del dolore. Un approccio multidisciplinare che coordini e integri diverse discipline mediche e modalità di trattamento viene quindi proposto come il più adeguato per la gestione di una realtà complessa come il dolore cronico (85, 113), con l'attenzione sia a comunicare, informare e condividere le scelte con la persona per favorirne la partecipazione attiva al percorso, sia a favorire l'interazione interprofessionale (114).

Che evidenze vi sono che un approccio al dolore cronico non solo farmacologico sia efficace? Un crescente seppur sempre scarso numero di studi ha valutato terapie alternative quali l'agopuntura, l'ipnosi, le terapie mente-corpo come la terapia cognitivo-comportamentale e la *mindfulness*, l'esercizio fisico, gli interventi sullo stile di vita, e l'educazione del paziente (113). Esperienze di approccio multidisciplinare sono riportate più spesso in ambito algologico, e in condizioni come il dolore lombare e la fibromialgia hanno mostrato risultati favorevoli quali maggiore precocità di diagnosi e trattamento, personalizzazione del trattamento, continuità di cura, efficacia oltre che sul dolore sulla QoL, la funzione fisica, la disabilità percepita, lo stress emozionale, il catastrofismo, e la depressione (85).

Figura 2 ◆ Componenti della relazione tra PNDD e depressione



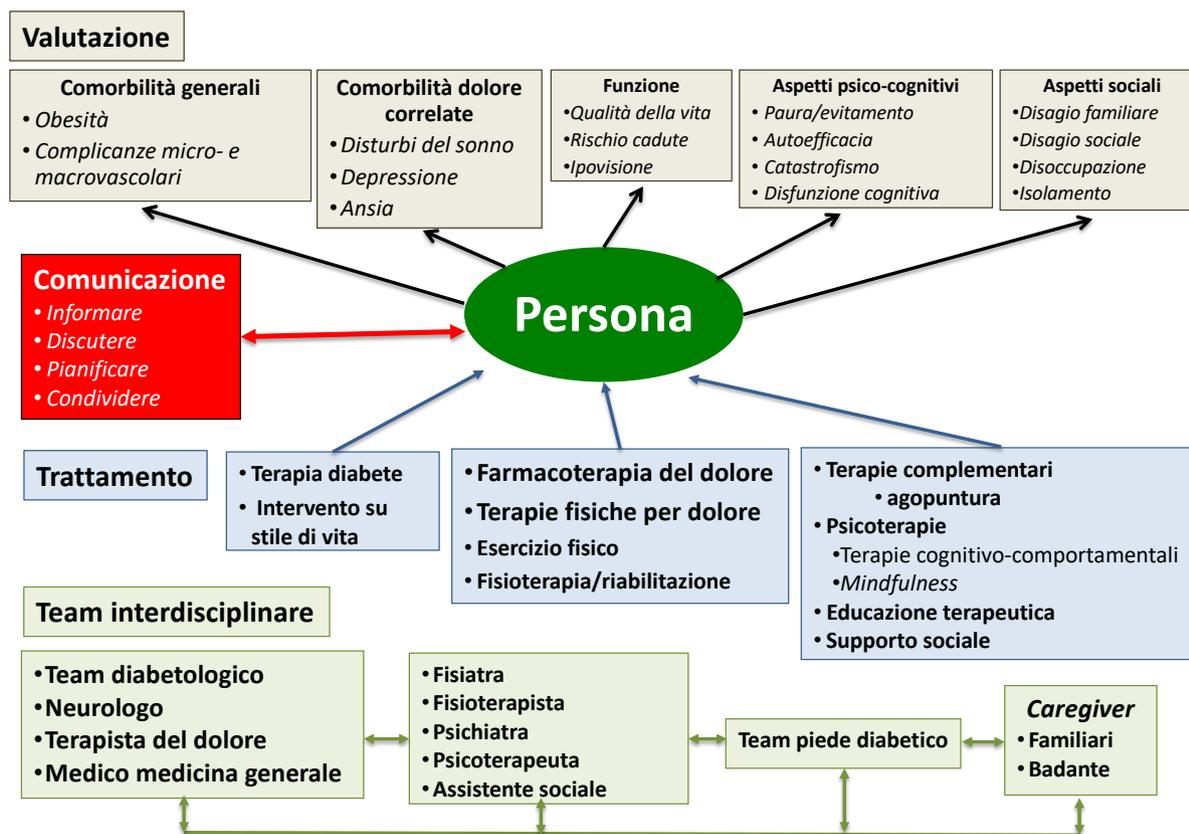
Nello scenario della preesistente relazione tra diabete e depressione, la associazione tra PNDD e depressione può essere sostenuta dalla mediazione dei disturbi del sonno, da fattori genetici, differenze di sesso/genere, aspetti psicosociali, e meccanismi neurobiologici tra cui la neuroinfiammazione, e da alterazioni della neuroplasticità. IL-6: interleuchina 6; sICAM-1: molecola di adesione intracellulare solubile 1; TNF- α : fattore di necrosi tumorale-alfa; iNOS: ossido nitrico sintasi inducibile; PCR: proteina C reattiva; NA: noradrenalina; 5-HT: serotonina; DA: dopamina; Glu: glutammato; BDNF: fattore neurotrofico cerebrale

Gli studi nella PNDD o in altre condizioni di dolore neuropatico sono pochi e limitati per disegno e risultati. Vi sono segnalazioni in pazienti con PNDD di efficacia moderata della *mindfulness* sulla QoL, il catastrofismo e la depressione, e della terapia cognitivo-comportamentale sull'intensità del dolore (115-116). Un solo studio ha valutato la *acceptance and commitment therapy*, psicoterapia cognitivo-comportamentale, senza chiari risultati (117) sollevando anche il problema della bassa aderenza al trattamento. Sono molto scarsi e non conclusivi gli studi che esplorano nella PNDD l'efficacia di terapie integrate in cui psicoterapie siano associate a terapia riabilitativa o esercizio fisico (118).

Nonostante questa scarsità di dati, recenti linee guida francesi sul dolore neuropatico di diversa eziologia, sulla scorta anche del potenziale beneficio osservato in altre condizioni di dolore cronico, raccomandano la terapia cognitivo-comportamentale e la *mindfulness* come trattamento di seconda linea in aggiunta ad altre terapie per la loro sicurezza, accettabilità, e praticabilità anche in anziani (119). Linee guida italiane in ambito riabilitativo raccomandano nei pazienti con dolore cronico di varia natura la *mindfulness* e la terapia cognitivo-comportamentale all'interno di un trattamento multidisciplinare (120).

CONCLUSIONI

L'associazione tra PNDD e depressione introduce ad uno scenario di affascinante complessità rappresentato da meccanismi patogenetici, condivisi o interferenti e in gran parte inesplorati, che includono genetica, differenze di genere, infiammazione, ed alterazioni neurofunzionali e neurobiologiche (Fig. 2). Inoltre, illumina sulla scena gli aspetti psicosociali del dolore da cui derivano implicazioni cliniche, come la necessità di un approccio adeguato alla sua mul-

Figura 3 ◆ **Approccio multidimensionale e interdisciplinare alla gestione della persona con PNDD**

Nella valutazione di un paziente con PNDD un approccio centrato sulla persona e consapevole della multidimensionalità del dolore prevede l'identificazione dei fattori oltre alla PNDD (appropriatamente diagnosticata) che contribuiscono al dolore, del suo impatto sulla QoL, la funzione fisica e cognitiva, e delle comorbilità psicologiche, tra cui i disturbi dell'umore, in modo da organizzare un trattamento multidisciplinare e integrato che includa oltre alla terapia farmacologica, misure fisiche, riabilitative e psicoterapeutiche, e garantisca un adeguato follow-up e una comunicazione col paziente e tra gli operatori coinvolti

tidimensionalità, e suggerimenti sulla gestione terapeutica riguardo alle scelte farmacologiche e alla promozione di una gestione multidisciplinare (Fig. 3).

Tra gli ostacoli ad un approccio integrato al trattamento della PNDD che includa la depressione si possono citare: 1. la disponibilità limitata di supporto psicologico e psichiatrico e di competenze specifiche su tecniche cognitivo comportamentali; 2. la limitata rimborsabilità di alcune prestazioni; 3. i deficit formativi del team diabetologico su PNDD e su problematiche psichiatriche e la mancanza di approccio integrato con medici di medicina generale e psichiatri/psicologi; 4. la diffusa sottodiagnosi della PNDD e della depressione; e 5. la scarsa attenzione a questi temi anche nella ricerca (117).

La risposta al bisogno di implementare la formazione sul tema del dolore e delle sue comorbilità psicologiche nel diabete, e di sviluppare percorsi di cura integrata multidisciplinare di diversa intensità secondo le necessità del paziente e le risorse disponibili, è comune sfida e responsabilità.

BIBLIOGRAFIA

1. Spallone V, Vermigli C. Neuropatia e assistenza al diabetico. In: Il diabete in Italia. Ed. Bonora E, Sesti G. Bononia University Press, Bologna, pp. 243-263, 2016.

2. Truini A, Spallone V, Morganti R, Tamburin S, Zanette G, Schenone A, De Michelis C, Tugnoli V, Simioni V, Manganelli F, Dubbioso R, Lauria G, Lombardi R, Jann S, De Toni Franceschini L, Tesfaye S, Fiorelli M, Spagnoli A, Cruccu G. Neuro-pathic Pain Special Interest Group of the Italian Society of Neurology. A cross-sectional study investigating frequency and features of definitely diagnosed diabetic painful polyneuropathy. *Pain*. 2018 Dec; 159(12): 2658-2666.
3. Herder C, Roden M, Ziegler D. Novel Insights into Sensorimotor and Cardiovascular Autonomic Neuropathy from Recent-Onset Diabetes and Population-Based Cohorts. *Trends Endocrinol Metab*. 2019 May; 30(5): 286-298.
4. Sadosky A, Mardekian J, Parsons B, Hopps M, Bienen EJ, Markman J. Healthcare utilization and costs in diabetes relative to the clinical spectrum of painful diabetic peripheral neuropathy. *J Diabetes Complications*. 2015 Mar; 29(2): 212-217.
5. Hsu WC, Chiu SY, Yen AM, Chen LS, Fann CY, Liao CS, Chen HH. Somatic neuropathy is an independent predictor of all-cause diabetes-related mortality in type 2 diabetic patients: a population-based 5-year follow-up study (KCIS No. 29). *Eur J Neurol*. 2012 Sept; 19(9): 1192-1198.
6. Brownrigg JR, de Lusignan S, McGovern A, Hughes C, Thompson MM, Ray KK, Hinchliffe RJ. Peripheral neuropathy and the risk of cardiovascular events in type 2 diabetes mellitus. *Heart*. 2014 Dec; 100(23): 1837-1843.
7. Seferovic JP, Pfeiffer MA, Claggett B, Desai AS, de Zeeuw D, Haffner SM, McMurray JJV, Parving HH, Solomon SD, Chaturvedi N. Three-question set from Michigan Neuropathy Screening Instrument adds independent prognostic information on cardiovascular outcomes: analysis of ALTITUDE trial. *Diabetologia*. 2018 Mar; 61(3): 581-588.
8. Bjerg L, Hulman A, Carstensen B, Charles M, Witte DR, Jørgensen ME. Effect of duration and burden of microvascular complications on mortality rate in type 1 diabetes: an observational clinical cohort study. *Diabetologia*. 2019 Apr; 62(4):633-643.
9. Lapin BR, Pantalone KM, Milinovich A, Morrison S, Schuster A, Boulous F, Johnson K, Thakore NJ. Pain in Patients With Type 2 Diabetes-Related Polyneuropathy Is Associated With Vascular Events and Mortality. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020 Sept 1; 105(9): dgaa394.
10. Anderson SG, Malipatil NS, Roberts H, Dunn G, Heald AH. Socioeconomic deprivation independently predicts symptomatic painful diabetic neuropathy in type 1 diabetes. *Prim Care Diabetes*. 2014 Apr; 8(1): 65-69.
11. Anderson SG, Narayanan RP, Malipatil NS, Roberts H, Dunn G, Heald AH. Socioeconomic deprivation independently predicts painful diabetic neuropathy in type 2 diabetes. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2015 Jul; 123(7): 423-427.
12. Themistocleous AC, Ramirez JD, Shillo PR, Lees JG, Selvarajah D, Orengo C, Tesfaye S, Rice ASC, Bennett DLH. The Pain in Neuropathy Study (PiNS): a cross-sectional observational study determining the somatosensory phenotype of painful and painless diabetic neuropathy. *Pain*. 2016 May; 157(5): 1132-1145.
13. Spallone V, Morganti R, D'Amato C, Cacciotti L, Fedele T, Maiello MR, Marfia G. Clinical correlates of painful diabetic neuropathy and relationship of neuropathic pain with sensorimotor and autonomic nerve function. *Eur J Pain*. 2011 Feb; 15(2): 153-60.
14. Van Acker K, Bouhassira D, De Bacquer D, Weiss S, Matthys K, Raemen H, Mathieu C, Colin IM. Prevalence and impact on quality of life of peripheral neuropathy with or without neuropathic pain in type 1 and type 2 diabetic patients attending hospital outpatients clinics. *Diabetes Metab*. 2009 Jun; 35(3): 206-213.
15. Ziegler D, Landgraf R, Lobmann R, Reiners K, Rett K, Schnell O, Strom A. Painful and painless neuropathies are distinct and largely undiagnosed entities in subjects participating in an educational initiative (PROTECT study). *Diabetes Res Clin Pract*. 2018 May; 139: 147-154.
16. Herder C, Bongaerts BW, Rathmann W, Heier M, Kowall B, Koenig W, Thorand B, Roden M, Meisinger C, Ziegler D. Differential association between biomarkers of subclinical inflammation and painful polyneuropathy: results from the KORA F4 study. *Diabetes Care*. 2015 Jan; 38(1): 91-96.
17. Ziegler D, Schneider E, Boess FG, Berggren L, Birklein F. Impact of comorbidities on pharmacotherapy of painful diabetic neuropathy in clinical practice. *J Diabetes Complications*. 2014 Sept-Oct; 28(5): 698-704.
18. Almeida SS, Zizzi FB, Cattaneo A, Comandini A, Di Dato G, Lubrano E, Pellicano C, Spallone V, Tongiani S, Torta R. Management and Treatment of Patients With Major Depressive Disorder and Chronic Diseases: A Multidisciplinary Approach. *Front Psychol*. 2020 Sept 24; 11: 542444.

19. Pouwer F. Depression: a common and burdensome complication of diabetes that warrants the continued attention of clinicians, researchers and healthcare policy makers. *Diabetologia*. 2017 Jan; 60(1): 30-34.
20. Nouwen A, Winkley K, Twisk J, Lloyd CE, Peyrot M, Ismail K, Pouwer F; European Depression in Diabetes (EDID) Research Consortium. Type 2 diabetes mellitus as a risk factor for the onset of depression: a systematic review and meta-analysis. *Diabetologia*. 2010 Dec; 53(12): 2480-2486.
21. Rotella F, Mannucci E. Depression as a risk factor for diabetes: a meta-analysis of longitudinal studies. *J Clin Psychiatry*. 2013 Jan; 74(1): 31-37.
22. Kampling H, Petrak F, Farin E, Kulzer B, Herpertz S, Mittag O. Trajectories of depression in adults with newly diagnosed type 1 diabetes: results from the German Multicenter Diabetes Cohort Study. *Diabetologia*. 2017 Jan; 60(1): 60-68.
23. Meurs M, Roest AM, Wolffenbuttel BH, Stolk RP, de Jonge P, Rosmalen JG. Association of Depressive and Anxiety Disorders With Diagnosed Versus Undiagnosed Diabetes: An Epidemiological Study of 90,686 Participants. *Psychosom Med*. 2016 Feb-Mar; 78(2): 233-241.
24. Mezuk B, Eaton WW, Albrecht S, Golden SH. Depression and type 2 diabetes over the lifespan: a meta-analysis. *Diabetes Care*. 2008 Dec; 31(12): 2383-2390.
25. de Groot M, Anderson R, Freedland KE, Clouse RE, Lustman PJ. Association of depression and diabetes complications: a meta-analysis. *Psychosom Med*. 2001 Jul-Aug; 63(4): 619-630.
26. Pouwer F, Geelhoed-Duijvestijn PH, Tack CJ, Bazelmans E, Beekman AJ, Heine RJ, Snoek FJ. Prevalence of comorbid depression is high in out-patients with Type 1 or Type 2 diabetes mellitus. Results from three out-patient clinics in the Netherlands. *Diabet Med*. 2010 Feb; 27(2): 217-224.
27. Canadian Diabetes Association Clinical Practice Guidelines Expert Committee, Robinson DJ, Luthra M, Vallis M. Diabetes and mental health. *Can J Diabetes*. 2013 Apr; 37(Suppl 1): S87-92. Trief 2014
28. Trief PM, Xing D, Foster NC, Maahs DM, Kittelsrud JM, Olson BA, Young LA, Peters AL, Bergenstal RM, Miller KM, Beck RW, Weinstock RS; T1D Exchange Clinic Network. Depression in adults in the T1D Exchange Clinic Registry. *Diabetes Care*. 2014 Jun; 37(6): 1563-1572.
29. Lloyd CE, Sartorius N, Ahmed HU, Alvarez A, Bahendeka S, Bobrov AE, Burti L, Chaturvedi SK, Gaebel W, de Girolamo G, Gondek TM, Guinzbourg M, Heinze MG, Khan A, Kiejna A, Kokoszka A, Kamala T, Lalic NM, Lecic-Tosevski D, Mannucci E, Mankovsky B, Müssig K, Mutiso V, Ndeti D, Nouwen A, Rabbani G, Srikanta SS, Starostina EG, Shevchuk M, Taj R, Valentini U, van Dam K, Vukovic O, Wölwer W. Factors associated with the onset of major depressive disorder in adults with type 2 diabetes living in 12 different countries: results from the INTERPRET-DD prospective study. *Epidemiol Psychiatr Sci*. 2020 Jun 2; 29: e134.
30. Aschner P, Gagliardino JJ, Ilkova H, Lavallo F, Ramachandran A, Mbanya JC, Shestakova M, Bourhis Y, Chantelot JM, Chan JCN. High Prevalence of Depressive Symptoms in Patients With Type 1 and Type 2 Diabetes in Developing Countries: Results From the International Diabetes Management Practices Study. *Diabetes Care*. 2021 May; 44(5): 1100-1107.
31. Joseph JJ, Golden SH. Cortisol dysregulation: the bidirectional link between stress, depression, and type 2 diabetes mellitus. *Ann N Y Acad Sci*. 2017 Mar; 1391(1): 20-34.
32. Moulton CD, Pickup JC, Ismail K. The link between depression and diabetes: the search for shared mechanisms. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2015 Jun; 3(6): 461-471.
33. Reagan LP. Diabetes as a chronic metabolic stressor: causes, consequences and clinical complications. *Exp Neurol*. 2012 Jan; 233(1): 68-78.
34. Tang B, Yuan S, Xiong Y, He Q, Larsson SC. Major depressive disorder and cardiometabolic diseases: a bidirectional Mendelian randomisation study. *Diabetologia*. 2020 Jul; 63(7): 1305-1311.
35. Lustman PJ, Anderson RJ, Freedland KE, de Groot M, Carney RM, Clouse RE. Depression and poor glycemic control: a meta-analytic review of the literature. *Diabetes Care*. 2000 Jul; 23(7): 934-942.
36. Lloyd CE, Pambianco G and Orchard TJ. Does diabetes-related distress explain the presence of depressive symptoms and/or poor self-care in individuals with Type 1 diabetes? *Diabet Med* 27: 234-237, 2010.

37. Schmitt A, McSharry J, Speight J, Holmes-Truscott E, Hendrieckx C, Skinner T, Pouwer F, Byrne M. Symptoms of depression and anxiety in adults with type 1 diabetes: Associations with self-care behaviour, glycaemia and incident complications over four years - Results from diabetes MILES-Australia. *J Affect Disord.* 2021 Mar 1; 282: 803-811.
38. Gilsanz P, Karter AJ, Beeri MS, Quesenberry CP Jr, Whitmer RA. The Bidirectional Association Between Depression and Severe Hypoglycemic and Hyperglycemic Events in Type 1 Diabetes. *Diabetes Care.* 2018 Mar; 41(3): 446-452.
39. Nouwen A, Adriaanse MC, van Dam K, Iversen MM, Viechtbauer W, Peyrot M, Caramlau I, Kokoszka A, Kanc K, de Groot M, Nefs G, Pouwer F; European Depression in Diabetes (EDID) Research Consortium. Longitudinal associations between depression and diabetes complications: a systematic review and meta-analysis. *Diabet Med.* 2019 Dec; 36(12): 1562-1572.
40. Sullivan MD, Katon WJ, Lovato LC, Miller ME, Murray AM, Horowitz KR, Bryan RN, Gerstein HC, Marcovina S, Akpunonu BE, Johnson J, Yale JF, Williamson J, Launer LJ. Association of depression with accelerated cognitive decline among patients with type 2 diabetes in the ACCORD-MIND trial. *JAMA Psychiatry.* 2013 Oct; 70(10): 1041-1047.
41. Sullivan MD, O'Connor P, Feeney P, Hire D, Simmons DL, Raisch DW, Fine LJ, Narayan KM, Ali MK, Katon WJ. Depression predicts all-cause mortality: epidemiological evaluation from the ACCORD HRQL substudy. *Diabetes Care.* 2012 Aug; 35(8): 1708-1715.
42. Peyrot M, Rubin RR. Persistence of depressive symptoms in diabetic adults. *Diabetes Care.* 1999 Mar; 22(3): 448-452.
43. Pibernik-Okanovic M, Begic D, Peros K, Szabo S, Metelko Z; European Depression in Diabetes Research Consortium. Psychosocial factors contributing to persistent depressive symptoms in type 2 diabetic patients: a Croatian survey from the European Depression in Diabetes Research Consortium. *J Diabetes Complications.* 2008 Jul-Aug; 22(4): 246-253.
44. Reimer A, Schmitt A, Ehrmann D, Kulzer B, Hermanns N. Reduction of diabetes-related distress predicts improved depressive symptoms: A secondary analysis of the DIAMOS study. *PLoS One.* 2017 Jul 10; 12(7): e0181218.
45. Dhar AK, Barton DA. Depression and the Link with Cardiovascular Disease. *Front Psychiatry.* 2016 Mar 21; 7: 33.
46. Farooqi A, Khunti K, Abner S, Gillies C, Morriss R, Seidu S. Comorbid depression and risk of cardiac events and cardiac mortality in people with diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract.* 2019 Oct; 156: 107816.
47. Ohayon MM, Schatzberg AF. Chronic pain and major depressive disorder in the general population. *J Psychiatr Res.* 2010 May; 44(7): 454-461.
48. Ohayon MM, Stingl JC. Prevalence and comorbidity of chronic pain in the German general population. *J Psychiatr Res.* 2012 Apr; 46(4): 444-450.
49. Castelnuovo G, Giusti EM, Manzoni GM, Saviola D, Gatti A, Gabrielli S, Lacerenza M, Pietrabissa G, Cattivelli R, Spatola CA, Corti S, Novelli M, Villa V, Cottini A, Lai C, Pagnini F, Castelli L, Tavola M, Torta R, Arreghini M, Zanini L, Brunani A, Capodaglio P, D'Aniello GE, Scarpina F, Brioschi A, Priano L, Mauro A, Riva G, Repetto C, Regalia C, Molinari E, Notaro P, Paolucci S, Sandrini G, Simpson SG, Wiederhold B, Tamburin S. Psychological Considerations in the Assessment and Treatment of Pain in Neurorehabilitation and Psychological Factors Predictive of Therapeutic Response: Evidence and Recommendations from the Italian Consensus Conference on Pain in Neurorehabilitation. *Front Psychol.* 2016 Apr 19; 7: 468.
50. Vileikyte L, Peyrot M, Gonzalez JS, Rubin RR, Garrow AP, Stickings D, Waterman C, Ulbrecht JS, Cavanagh PR, Boulton AJ. Predictors of depressive symptoms in persons with diabetic peripheral neuropathy: a longitudinal study. *Diabetologia.* 2009 Jul; 52(7): 1265-1273.
51. Yoshida S, Hirai M, Suzuki S, Awata S, Oka Y. Neuropathy is associated with depression independently of health-related quality of life in Japanese patients with diabetes. *Psychiatry Clin Neurosci.* 2009 Feb; 63(1): 65-72.
52. Waitzfelder B, Gerzoff RB, Karter AJ, Crystal S, Bair MJ, Ettner SL, Brown AF, Subramanian U, Lu SE, Marrero D, Herman WH, Selby JV, Dudley RA. Correlates of depression among people with diabetes: The Translating Research Into Action for Diabetes (TRIAD) study. *Prim Care Diabetes.* 2010 Dec; 4(4): 215-222.
53. Sulaiman N, Hamdan A, Tamim H, Mahmood DA, Young D. The prevalence and correlates of depression and anxiety in a sample of diabetic patients in Sharjah, United Arab Emirates. *BMC Fam Pract.* 2010 Oct 25; 11: 80.
54. Raval A, Dhanaraj E, Bhansali A, Grover S, Tiwari P. Prevalence and determinants of depression in type 2 diabetes patients in a tertiary care centre. *Indian J Med Res.* 2010 Aug; 132: 195-200.

55. Gore M, Brandenburg NA, Dukes E, Hoffman DL, Tai KS, Stacey B. Pain severity in diabetic peripheral neuropathy is associated with patient functioning, symptom levels of anxiety and depression, and sleep. *J Pain Symptom Manage*. 2005 Oct; 30(4): 374-385.
56. Tölle T, Xu X, Sadosky AB. Painful diabetic neuropathy: a cross-sectional survey of health state impairment and treatment patterns. *J Diabetes Complications*. 2006 Jan-Feb; 20(1): 26-33.
57. Taylor-Stokes G, Pike J, Sadosky A, Chandran A, Toelle T. Association of patient-rated severity with other outcomes in patients with painful diabetic peripheral neuropathy. *Diabetes Metab Syndr Obes* 4: 401-408, 2011.
58. Jain R, Jain S, Raison CL, Maletic V. Painful diabetic neuropathy is more than pain alone: examining the role of anxiety and depression as mediators and complicators. *Curr Diab Rep*. 2011 Aug; 11(4): 275-284.
59. Sadosky A, Schaefer C, Mann R, Bergstrom F, Baik R, Parsons B, Nalamachu S, Nieshoff E, Stacey BR, Anshel A, Tuchman M. Burden of illness associated with painful diabetic peripheral neuropathy among adults seeking treatment in the US: results from a retrospective chart review and cross-sectional survey. *Diabetes Metab Syndr Obes* 6: 79-92, 2013.
60. Selvarajah D, Cash T, Sankar A, Thomas L, Davies J, Cachia E, Gandhi R, Wilkinson ID, Wilkinson N, Emery CJ, Tesfaye S. The contributors of emotional distress in painful diabetic neuropathy. *Diab Vasc Dis Res*. 2014 Jul; 11(4): 218-225.
61. D'Amato C, Morganti R, Greco C, Di Gennaro F, Cacciotti L, Longo S, Mataluni G, Lauro D, Marfia GA, Spallone V. Diabetic peripheral neuropathic pain is a stronger predictor of depression than other diabetic complications and comorbidities. *Diab Vasc Dis Res*. 2016 Nov; 13(6): 418-428.
62. Gylfadottir SS, Itani M, Krøigård T, Kristensen AG, Christensen DH, Nicolaisen SK, Karlsson P, Callaghan BC, Bennett DL, Andersen H, Tankisi H, Nielsen JS, Andersen NT, Jensen TS, Thomsen RW, Sindrup SH, Finnerup NB. Diagnosis and prevalence of diabetic polyneuropathy: a cross-sectional study of Danish patients with type 2 diabetes. *Eur J Neurol*. 2020 Dec; 27(12): 2575-2585.
63. Naranjo C, Ortega-Jiménez P, Del Reguero L, Moratalla G, Failde I. Relationship between diabetic neuropathic pain and comorbidity. Their impact on pain intensity, diabetes complications and quality of life in patients with type-2 diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract*. 2020 Jul; 165: 108236.
64. Spallone V, Morganti R, D'Amato C, Greco C, Cacciotti L, Marfia GA. Validation of DN4 as a screening tool for neuropathic pain in painful diabetic polyneuropathy. *Diabet Med*. 2012 May; 29(5): 578-585.
65. Hooten WM. Chronic Pain and Mental Health Disorders: Shared Neural Mechanisms, Epidemiology, and Treatment. *Mayo Clin Proc*. 2016 Jul; 91(7): 955-970.
66. Gasperi M, Herbert M, Schur E, Buchwald D, Afari N. Genetic and Environmental Influences on Sleep, Pain, and Depression Symptoms in a Community Sample of Twins. *Psychosom Med*. 2017 Jul/Aug; 79(6): 646-654.
67. Humo M, Lu H, Yalcin I. The molecular neurobiology of chronic pain-induced depression. *Cell Tissue Res*. 2019 Jul; 377(1): 21-43.
68. Racine M, Tousignant-Laflamme Y, Kloda LA, Dion D, Dupuis G, Choinière M. A systematic literature review of 10 years of research on sex/gender and pain perception - part 2: do biopsychosocial factors alter pain sensitivity differently in women and men? *Pain*. 2012 Mar; 153(3): 619-635.
69. Cardinez N, Lovblom LE, Bai JW, Lewis E, Abraham A, Scarr D, Lovshin JA, Lytvyn Y, Boulet G, Farooqi MA, Orszag A, Weisman A, Keenan HA, Brent MH, Paul N, Bril V, Cherney DZ, Perkins BA. Sex differences in neuropathic pain in long-standing diabetes: Results from the Canadian Study of Longevity in Type 1 Diabetes. *J Diabetes Complications*. 2018 Jul; 32(7): 660-664.
70. Abraham A, Barnett C, Katzberg HD, Lovblom LE, Perkins BA, Bril V. Sex differences in neuropathic pain intensity in diabetes. *J Neurol Sci*. 2018 May 15; 388: 103-106.
71. Meng W, Deshmukh HA, Donnelly LA; Wellcome Trust Case Control Consortium 2 (WTCCC2); Surrogate markers for Micro- and Macro-vascular hard endpoints for Innovative diabetes Tools (SUMMIT) study group, Torrance N, Colhoun HM, Palmer CN, Smith BH. A Genome-wide Association Study Provides Evidence of Sex-specific Involvement of Chr1p35.1 (ZSCAN20-TLR12P) and Chr8p23.1 (HMGB1P46) With Diabetic Neuropathic Pain. *EBioMedicine*. 2015 Aug 4; 2(10): 1386-1393.
72. Dance A. Why the sexes don't feel pain the same way. *Nature*. 2019 Mar; 567(7749): 448-450.

73. Calvo M, Davies AJ, Hébert HL, Weir GA, Chesler EJ, Finnerup NB, Levitt RC, Smith BH, Neely GG, Costigan M, Bennett DL. The Genetics of Neuropathic Pain from Model Organisms to Clinical Application. *Neuron*. 2019 Nov 20; 104(4): 637-653.
74. Herder C, Lankisch M, Ziegler D, Rathmann W, Koenig W, Illig T, Döring A, Thorand B, Holle R, Giani G, Martin S, Meisinger C. Subclinical inflammation and diabetic polyneuropathy: MONICA/KORA Survey F3 (Augsburg, Germany). *Diabetes Care*. 2009 Apr; 32(4): 680-682.
75. Pop-Busui R, Ang L, Holmes C, Gallagher K, Feldman EL. Inflammation as a Therapeutic Target for Diabetic Neuropathies. *Curr Diab Rep*. 2016 Mar; 16(3): 29.
76. Bönhof GJ, Herder C, Strom A, Papanas N, Roden M, Ziegler D. Emerging Biomarkers, Tools, and Treatments for Diabetic Polyneuropathy. *Endocr Rev*. 2019 Feb 1; 40(1): 153-192.
77. Myers RR, Campana WM, Shubayev VI. The role of neuroinflammation in neuropathic pain: mechanisms and therapeutic targets. *Drug Discov Today*. 2006 Jan; 11(1-2): 8-20.
78. Calvo M, Dawes JM, Bennett DL. The role of the immune system in the generation of neuropathic pain. *Lancet Neurol*. 2012 Jul; 11(7): 629-642.
79. Herder C, Bongaerts BW, Rathmann W, Heier M, Kowall B, Koenig W, Thorand B, Roden M, Meisinger C, Ziegler D. Differential association between biomarkers of subclinical inflammation and painful polyneuropathy: results from the KORA F4 study. *Diabetes Care*. 2015 Jan; 38(1): 91-96.
80. Doupis J, Lyons TE, Wu S, Gnardellis C, Dinh T, Veves A. Microvascular reactivity and inflammatory cytokines in painful and painless peripheral diabetic neuropathy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009 Jun; 94(6): 2157-2163.
81. Uçeyler N, Rogausch JP, Toyka KV, Sommer C. Differential expression of cytokines in painful and painless neuropathies. *Neurology*. 2007 Jul 3; 69(1): 42-49.
82. Purwata TE. High TNF-alpha plasma levels and macrophages iNOS and TNF-alpha expression as risk factors for painful diabetic neuropathy. *J Pain Res*. 2011; 4: 169-75.
83. Spallone V, Greco C. Painful and painless diabetic neuropathy: one disease or two? *Curr Diab Rep*. 2013 Aug; 13(4): 533-549.
84. Lurie DI. An Integrative Approach to Neuroinflammation in Psychiatric disorders and Neuropathic Pain. *J Exp Neurosci*. 2018 Aug 13; 12: 1179069518793639.
85. Pergolizzi J, Ahlbeck K, Aldington D, Alon E, Coluzzi F, Dahan A, Huygen F, Kocot-Kępska M, Mangas AC, Mavrocordatos P, Morlion B, Müller-Schwefe G, Nicolaou A, Pérez Hernández C, Sichère P, Schäfer M, Varrassi G. The development of chronic pain: physiological CHANGE necessitates a multidisciplinary approach to treatment. *Curr Med Res Opin*. 2013 Sept; 29(9): 1127-1135.
86. Toth C, Brady S, Hatfield M. The importance of catastrophizing for successful pharmacological treatment of peripheral neuropathic pain. *J Pain Res* 4: 169-175, 2011.
87. Kim HJ, Park H, Juon HS. The Mediating Role of Pain Catastrophizing on the Association Between Depression and Pain Severity and Interference Among Elderly Asian Immigrants with Chronic Pain. *J Pain Res*. 2021 Mar 12; 14: 737-745.
88. Spallone V. *La neuropatia diabetica dolorosa*. Elsevier Srl, Milano, pp. 1-108, 2010.
89. Lee SWH, Ng KY, Chin WK. The impact of sleep amount and sleep quality on glycemic control in type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Sleep Med Rev*. 2017 Feb; 31: 91-101.
90. Roth T. Comorbid insomnia: current directions and future challenges. *Am J Manag Care*. 2009 Feb; 15 Suppl: S6-13.
91. Zelman DC, Brandenburg NA, Gore M. Sleep impairment in patients with painful diabetic peripheral neuropathy. *Clin J Pain*. 2006 Oct; 22(8): 681-685.
92. Viala-Danten M, Martin S, Guillemin I, Hays RD. Evaluation of the reliability and validity of the Medical Outcomes Study sleep scale in patients with painful diabetic peripheral neuropathy during an international clinical trial. *Health Qual Life Outcomes*. 2008 Dec 17; 6: 113.
93. Haanpää M, Attal N, Backonja M, Baron R, Bennett M, Bouhassira D, Cruccu G, Hansson P, Haythornthwaite JA, Iannetti GD, Jensen TS, Kauppila T, Nurmikko TJ, Rice ASC, Rowbotham M, Serra J, Sommer C, Smith BH, Treede RD. NeuPSIG guidelines on neuropathic pain assessment. *Pain*. 2011 Jan; 152(1): 14-27.

94. D'Amato C, Morganti R, Di Gennaro F, Greco C, Marfia GA, Spallone V. A novel association between nondipping and painful diabetic polyneuropathy. *Diabetes Care*. 2014 Sept; 37(9): 2640-2642.
95. Fishbain DA, Hall J, Meyers AL, Gonzales J, Mallinckrodt C. Does pain mediate the pain interference with sleep problem in chronic pain? Findings from studies for management of diabetic peripheral neuropathic pain with duloxetine. *J Pain Symptom Manage*. 2008 Dec; 36(6): 639-647.
96. Stroemel-Scheder C, Kundermann B, Lautenbacher S. The effects of recovery sleep on pain perception: A systematic review. *Neurosci Biobehav Rev*. 2020 Jun; 113: 408-425.
97. Selvarajah D, Wilkinson ID, Maxwell M, Davies J, Sankar A, Boland E, Gandhi R, Tracey I, Tesfaye S. Magnetic resonance neuroimaging study of brain structural differences in diabetic peripheral neuropathy. *Diabetes Care*. 2014 Jun; 37(6): 1681-1688.
98. Selvarajah D, Wilkinson ID, Gandhi R, Griffiths PD, Tesfaye S. Microvascular perfusion abnormalities of the Thalamus in painful but not painless diabetic polyneuropathy: a clue to the pathogenesis of pain in type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2011 Mar; 34(3): 718-720.
99. Sorensen L, Siddall PJ, Trenell MI, Yue DK. Differences in metabolites in pain-processing brain regions in patients with diabetes and painful neuropathy. *Diabetes Care*. 2008 May; 31(5): 980-981.
100. Selvarajah D, Wilkinson ID, Davies J, Gandhi R, Tesfaye S. Central nervous system involvement in diabetic neuropathy. *Curr Diab Rep*. 2011 Aug; 11(4): 310-322.
101. Wilkinson ID, Teh K, Heiberg-Gibbons F, Awadh M, Kelsall A, Shillo P, Sloan G, Tesfaye S, Selvarajah D. Determinants of Treatment Response in Painful Diabetic Peripheral Neuropathy: A Combined Deep Sensory Phenotyping and Multimodal Brain MRI Study. *Diabetes*. 2020 Aug; 69(8): 1804-1814.
102. Sheng J, Liu S, Wang Y, Cui R, Zhang X. The Link between Depression and Chronic Pain: Neural Mechanisms in the Brain. *Neural Plast*. 2017; 2017: 9724371.
103. Malfliet A, Coppieters I, Van Wilgen P, Kregel J, De Pauw R, Dolphens M, Ickmans K. Brain changes associated with cognitive and emotional factors in chronic pain: A systematic review. *Eur J Pain*. 2017 May; 21(5): 769-786.
104. Humo M, Lu H, Yalcin I. The molecular neurobiology of chronic pain-induced depression. *Cell Tissue Res*. 2019 Jul; 377(1): 21-43.
105. Doan L, Manders T, Wang J. Neuroplasticity underlying the comorbidity of pain and depression. *Neural Plast*. 2015; 2015: 504691.
106. Spallone V. Management of painful diabetic neuropathy: guideline guidance or jungle? *Curr Diab Rep*. 2012 Aug; 12(4): 403-413.
107. Marchettini P, Wilhelm S, Petto H, Tesfaye S, Tölle T, Bouhassira D, Freynhagen R, Cruccu G, Lledó A, Choy E, Kosek E, Micó JA, Späth M, Skljarevski V, Lenox-Smith A, Perrot S. Are there different predictors of analgesic response between antidepressants and anticonvulsants in painful diabetic neuropathy? *Eur J Pain*. 2016 Mar; 20(3): 472-482.
108. Tanenberg RJ, Clemow DB, Giaconia JM, Risser RC. Duloxetine Compared with Pregabalin for Diabetic Peripheral Neuropathic Pain Management in Patients with Suboptimal Pain Response to Gabapentin and Treated with or without Antidepressants: A Post Hoc Analysis. *Pain Pract*. 2014 Sept; 14(7): 640-648.
109. Vinik A, Emir B, Parsons B, Cheung R. Prediction of pregabalin-mediated pain response by severity of sleep disturbance in patients with painful diabetic neuropathy and post-herpetic neuralgia. *Pain Med*. 2014 Apr; 15(4): 661-670.
110. American Diabetes Association. 5. Facilitating Behavior Change and Well-being to Improve Health Outcomes: Standards of Medical Care in Diabetes-2021. *Diabetes Care*. 2021 Jan; 44(Suppl 1): S53-S72.
111. Atlantis E, Fahey P, Foster J. Collaborative care for comorbid depression and diabetes: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2014 Apr 12; 4(4): e004706.
112. Young-Hyman D, de Groot M, Hill-Briggs F, Gonzalez JS, Hood K, Peyrot M. Psychosocial Care for People With Diabetes: A Position Statement of the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2016 Dec; 39(12): 2126-2140.
113. Bonakdar RA. Integrative Pain Management. *Med Clin North Am*. 2017 Sept; 101(5): 987-1004.

114. Chronic pain (primary and secondary) in over 16s: assessment of all chronic pain and management of chronic primary pain. London: National Institute for Health and Care Excellence (UK); 2021 Apr 7.
115. van Laake-Geelen CCM, Smeets RJEM, Quadflieg SPAB, Kleijnen J, Verbunt JA. The effect of exercise therapy combined with psychological therapy on physical activity and quality of life in patients with painful diabetic neuropathy: a systematic review. *Scand J Pain*. 2019 Jul 26; 19(3): 433-439.
116. Hussain N, Said ASA. Mindfulness-Based Meditation Versus Progressive Relaxation Meditation: Impact on Chronic Pain in Older Female Patients With Diabetic Neuropathy. *J Evid Based Integr Med*. 2019 Jan-Dec; 24: 2515690X19876599.
117. Kioskli K, Scott W, Winkley K, Kylakos S, McCracken LM. Psychosocial Factors in Painful Diabetic Neuropathy: A Systematic Review of Treatment Trials and Survey Studies. *Pain Med*. 2019 Sept 1; 20(9): 1756-1773.
118. van Laake-Geelen CCM, Smeets RJEM, Goossens MEJB, Verbunt JA. Effectiveness of Exposure in Vivo for Patients with Painful Diabetic Neuropathy: a Pilot Study of Effects on Physical Activity and Quality of Life. *J Rehabil Med Clin Commun*. 2021 Feb 10; 4:1000046.
119. Moisset X, Bouhassira D, Avez Couturier J, Alchaar H, Conradi S, Delmotte MH, Lanteri-Minet M, Lefaucheur JP, Mick G, Piano V, Pickering G, Piquet E, Regis C, Salvat E, Attal N. Pharmacological and non-pharmacological treatments for neuropathic pain: Systematic review and French recommendations. *Rev Neurol (Paris)*. 2020 May; 176(5): 325-352.
120. Tamburin S, Lacerenza MR, Castelnuovo G, Agostini M, Paolucci S, Bartolo M, Bonazza S, Federico A, Formaglio F, Giusti EM, Manzoni GM, Mezzarobba S, Pietrabissa G, Polli A, Turolla A, Sandrini G; Italian Consensus Conference on Pain in Neurorehabilitation (ICCPN). Pharmacological and non-pharmacological strategies in the integrated treatment of pain in neurorehabilitation. Evidence and recommendations from the Italian Consensus Conference on Pain in Neurorehabilitation. *Eur J Phys Rehabil Med*. 2016 Oct; 52(5): 741-752.

a cura di Marta Letizia Hribal

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

ARTICOLI SELEZIONATI E COMMENTATI

Il Diabete n. 3/2021DOI: <https://doi.org/10.30682//ildia2103e>

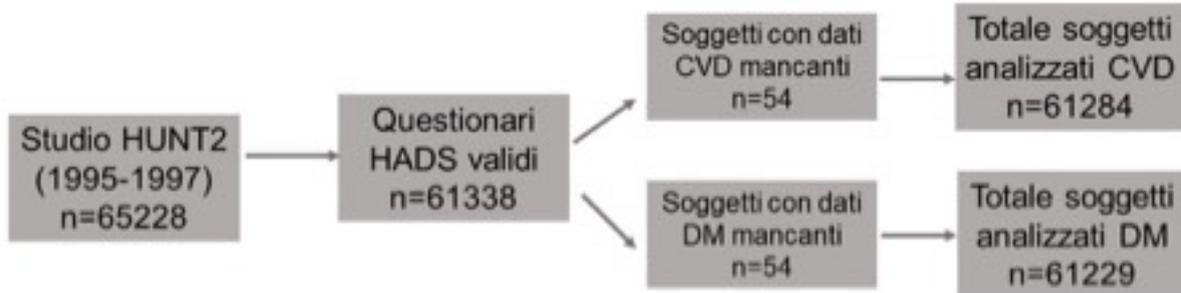
Prevalence trends of depression and anxiety symptoms in adults with cardiovascular diseases and diabetes 1995-2019: The HUNT studies, Norway ●
Prevalenza di depressione e ansia in soggetti adulti con malattia cardiovascolare e diabete 1995-2019: dati degli studi norvegesi HUNT

Ivana Bojanić, Erik R. Sund, Hege Sletvold and Ottar Bjerkeset, BMC Psychol (2021) 9: 130

La depressione è una condizione di disagio psicologico che si riscontra frequentemente in soggetti con diabete, in particolare, come ben evidenziato dall'Editoriale della prof.ssa Spallone, in coloro che presentano complicanze dolorose, quali la neuropatia diabetica. La presenza di depressione si riflette in una maggiore difficoltà di gestione della malattia e quindi in un maggiore rischio di complicanze, in più alti tassi di ospedalizzazione e in una più elevata mortalità. La recente emergenza sanitaria ha amplificato queste difficoltà evidenziando l'importanza di un supporto psicologico mirato, che non sempre i diabetologi si sentono in grado di fornire; il GdL SID Psicologia e Diabete ha recentemente messo a punto del materiale informativo che verrà distribuito nei prossimi mesi, per supportare medici e pazienti che si trovano ad affrontare la problematica.

I risultati dell'ampio studio condotto in Norvegia da Bojanić e colleghi sottolineano come sia importante approfondire i diversi aspetti dell'associazione tra diabete e altre condizioni croniche, quali le patologie cardiovascolari (CVD) e depressione, che non sono ancora sufficientemente studiate. Gli autori hanno analizzato i dati dello studio di popolazione HUNT, che è costituito da 3 coorti: HUNT₂ (65.228 soggetti, reclutati negli anni tra il 1995 e il 1997), HUNT₃ (50.800 soggetti, reclutati dal 2006 al 2008) e HUNT₄ (56.042 soggetti, reclutati dal 2017 al 2019); la prevalenza di depressione è stata valutata tramite questionari costituiti da 14 item, analizzati in base alla scala HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale), definendo un cut-off di 8 per la diagnosi di depressione, stabilito in base a dati precedentemente validati in ampi studi di correlazione.

Figura 1 ♦ Rappresentazione schematica del numero di pazienti analizzati nei tre periodi dello studio.
CVD=Malattia cardiovascolare, DM=diabete mellito



I pazienti con CVD e diabete mostravano una maggiore prevalenza di depressione rispetto ai pazienti senza CVD in tutte e tre le coorti, ma la prevalenza era maggiore in HUNT2 e si andava riducendo negli anni successivi. L'associazione tra diabete e depressione risultava particolarmente evidente nel sesso femminile e le donne mostravano anche una maggiore prevalenza di ansia.

Complessivamente lo studio, condotto su un numero molto ampio di pazienti, conferma che esiste una forte prevalenza di sintomi depressivi in pazienti diabetici e richiama l'attenzione sulla differenza tra i due sessi nel gestire la convivenza con una patologia cronica. È interessante ed incoraggiante notare come la prevalenza dei sintomi di depressione si vada riducendo passando dalla coorte HUNT2, reclutata a metà degli anni '90 del 1900, alla coorte HUNT4, composta da soggetti arruolati a distanza di vent'anni dall'HUNT2 (2017-2019). Questa osservazione potrebbe suggerire che una maggiore consapevolezza della problematica, unita a migliori capacità di gestione della malattia, possano risultare efficaci nel ridurre la prevalenza dei disturbi dell'umore. È quindi estremamente importante che nella attuale situazione di difficoltà, legata all'emergenza sanitaria e alle sue conseguenze, i diabetologi e i medici di medicina generale che seguono pazienti diabetici non trascurino la necessità di offrire un valido supporto a coloro che presentano sintomi depressivi o che sembrano essere a rischio di andare incontro a depressione clinica.

Con la rubrica di questo numero 3 diamo il benvenuto ai soci che da Aprile 2021 hanno iniziato il loro incarico quali redattori del Journal Club. Troverete quindi i commenti che hanno maggiormente suscitato l'interesse dei lettori nelle diverse tematiche di interesse diabetologico redatti dai nuovi collaboratori che metteranno le loro competenze al servizio della SID per i prossimi due anni.

Automonitoraggio glicemico e microinfusori

Sistemi automatizzati per la gestione del diabete: verso la chiusura del cerchio - A cura di Federico Boscari e Sergio Di Molfetta

Collins OJ, Meier RA, Betts ZL, Chan DSH, Frampton C, Frewen CM, Hewapathirana NM, Jones SD, Roy A, Grosman B, Kurtz N, Shin J, Vigersky RA, Wheeler BJ, de Bock MI. Improved Glycemic Outcomes With Medtronic MiniMed Advanced Hybrid Closed-Loop Delivery: Results From a Randomized Crossover Trial Comparing Automated Insulin Delivery With Predictive Low Glucose Suspend in People With Type 1 Diabetes. *Diabetes Care*. 2021 Apr; 44(4): 969-975
Link al commento del Journal Club: Improved Glycemic Outcomes With Medtronic MiniMed Advanced Hybrid Closed-Loop Delivery: Results From a Randomized Crossover Trial Comparing Automated Insulin Delivery With Predictive Low Glucose Suspend in People With Type 1 Diabetes (siditalia.it)

Coagulazione, infiammazione e CVD

I GLP-1 receptor agonists “spengono” l’infiammazione e lo stress ossidativo - A cura di Mariella Baldassarre e Gloria Formoso

Bray JJH, Foster-Davies H, Salem A, Hoole AL, Obaid DR, Halcox JPJ, Stephens JW. Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists (GLP-1RAs) improve biomarkers of inflammation and oxidative stress: A systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Diabetes Obes Metab*. 2021 Apr 8. doi: 10.1111/dom.14399
Link al commento del Journal Club: Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists (GLP-1RAs) improve biomarkers of inflammation and oxidative stress: A systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials (siditalia.it)

Epidemiologia

Il prediabete nell’anziano. No, grazie - A cura di Roberto Miccoli e Max Petrelli

Rooney MR, Rawlings AM, Pankow JS. Risk of Progression to Diabetes Among Older Adults With Prediabetes. *JAMA Intern Med*. 2021; 181(4): 511-519. doi:10.1001/jamainternmed.2020.8774
Link al commento del Journal Club: Risk of Progression to Diabetes Among Older Adults With Prediabetes (siditalia.it)

Genetica del diabete e delle complicanze

Obesità metabolica “sana”, ultime novità - A cura di Rosa Di Paola

Huang LQ, Rauch A, Mazzaferro E, Preuss M, Carobbio S, Bayrak CS, Chami N, Wang Z, Schick UM, Yang N, Itan Y, Vidal-Puig A, den Hoed M, Mandrup S, Kilpeläinen TO, Loos RJF. Genome-wide discovery of genetic loci that uncouple excess adiposity from its comorbidities. *Nat Metab*. 2021 Feb; 3(2): 228-243. doi: 10.1038/s42255-021-00346-2
Link al commento del Journal Club: Genome-wide discovery of genetic loci that uncouple excess adiposity from its comorbidities (siditalia.it)

Gravidanza

Screening del diabete gestazionale: due è meglio di uno? - A cura di Cristina Bianchi

Hillier TA, Pedula KL, Ogasawara KK, Vesco KK, Oshiro CES, Lubarsky SL, Van Marter J. A Pragmatic, Randomized Clinical Trial of Gestational Diabetes Screening. *N Engl J Med.* 2021 Mar 11; 384(10): 895-904. doi: 10.1056/NEJMoa2026028

Link al commento del Journal Club: A Pragmatic, Randomized Clinical Trial of Gestational Diabetes Screening (siditalia.it)

Terapia del diabete: dieta e farmaci

Metformina un EverGiven nel canale di Suez dell'innovazione farmacologica nel diabete tipo 2? - A cura di Ilaria Dicembrini e Mario Luca Morieri

Monami M, Candido R, Pintaudi B, Targher G, Mannucci E; SID-AMD joint Panel for Italian Guidelines on Treatment of Type 2 Diabetes. Effect of metformin on all-cause mortality and major adverse cardiovascular events: An updated meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2021 Mar 10; 31(3): 699-704. doi: 10.1016/j.numecd.2020.11.031. Epub 2020 Dec 10. PMID: 3354943

Link al commento del Journal Club: Effect of metformin on all-cause mortality and major adverse cardiovascular events: An updated meta-analysis of randomized controlled trials (siditalia.it)

a cura di Lorella Marselli

Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università di Pisa

Fattori nutrizionali, metilazione del DNA e rischio di diabete di tipo 2 e obesità: nuove sfide e prospettive future

Luca Parrillo, Mattia Costanzo, Michele Campitelli, Giuseppe Cacace, Gregory Alexander Raciti, Francesco Beguinot

URT-GDD IEOS, Consiglio Nazionale delle Ricerche (CNR), Napoli; Dipartimento di Scienze Mediche Traslazionali, Università Federico II, Napoli

DOI: <https://doi.org/10.30682/ildia2103f>

INTRODUZIONE

L'obesità e il diabete di tipo 2 (DT2) rientrano a pieno titolo tra le malattie cronico-degenerative che maggiormente influenzano la qualità e l'aspettativa di vita, costituendo anche un grave problema di sanità pubblica. Infatti, l'incidenza di entrambe le condizioni patologiche è in continua crescita, assumendo ovunque, nel mondo, proporzioni epidemiche. Le stime dell'Organizzazione Mondiale della Sanità suggeriscono che per il 2025 ci saranno, a livello mondiale, più di 800 milioni di obesi e più di 350 milioni di persone colpite da DT2. Nonostante la predisposizione genetica giochi un ruolo fondamentale nel determinare la suscettibilità individuale allo sviluppo di obesità e DT2, i *loci* di suscettibilità fin qui identificati – mediante studi di associazione *genome-wide* (GWAS, *Genome-Wide Association Studies*) – hanno un impatto relativamente modesto sul rischio di malattia (*odds ratio* 1,1-1,4). Inoltre, pur considerando queste varianti nel loro insieme, si riesce a spiegare meno del 10% di suscettibilità al DT2 e circa il 2% per l'obesità (1-2). Pertanto, le varianti di predisposizione genetica forniscono solo una spiegazione parziale del rischio individuale di sviluppare obesità e DT2. Questi dati sottolineano quanto siano determinanti i fattori ambientali, quali dieta, esercizio fisico e fattori socio-culturali, per lo sviluppo di queste patologie (3).

L'epigenetica è lo studio di quei fenomeni, non permanenti ed ereditabili, che influenzano le funzioni del genoma senza determinare cambiamenti della sequenza del DNA (4). Studi pubblicati nell'ultimo decennio indicano che l'epigenetica costituisce un'interfaccia tra l'ambiente, il genoma e le funzioni cellulari a esso sottese (5). Tramite questa interfaccia il flusso di informazioni provenienti dall'ambiente è integrato a quelle contenute nella sequenza del DNA, così da coordinare i processi molecolari che determinano le modifiche strutturali e funzionali di cellule e tessuti, contribuendo alla trasformazione del fenotipo, tanto di quello fisiologico che di quello patologico (5).

I principali meccanismi di regolazione epigenetica alla base dei disturbi metabolici comprendono la metilazione del DNA e le modifiche post-traduzionali degli istoni. Queste ultime includono una serie di modifiche covalenti reversibili come acetilazione, metilazione, fosforilazione, ubiquitinazione, sumoilazione e ADP-ribosilazione, la cui compromissione altera la conformazione tridimensionale della cromatina, attivando programmi di espressione genica aberranti, che contribuiscono allo sviluppo di disordini metabolici. Il ruolo delle modifiche istoniche nella patogenesi dell'obesità e del DT2 è stato adeguatamente descritto altrove (6), e non sarà trattato nella presente rassegna.

L'attuale epidemia di obesità e DT2 è dovuta principalmente a inadeguate abitudini alimentari e allo stile di vita sempre più insalubre (7). Numerose evidenze suggeriscono infatti che la malnutrizione, intesa sia come denutrizione che

come ipernutrizione, nel corso della vita può indurre riprogrammazioni epigenetiche che si associano a un'aumentata incidenza di patologie metaboliche (8). Ad esempio, quando modelli murini sono alimentati con diete ricche di grassi (HFD, *High Fat Diet*), che forniscono agli animali il 60% delle calorie giornaliere, essi sviluppano obesità e DT2 accompagnate da specifiche alterazioni epigenetiche, le quali, cosa molto interessante, possono essere trasmesse anche per via transgenerazionale (9-10). Lo stesso trattamento altera la plasticità del *Metiloma* (cambiamenti nella metilazione del DNA dell'intero genoma) in soggetti umani con basso peso alla nascita (11). Va inoltre sottolineato che un'assunzione calorica subottimale durante le prime fasi dello sviluppo, (es. gravidanza e/o allattamento), può perturbare la corretta allocazione di marker epigenetici, contribuendo così ad aumentare il rischio di patologie metaboliche nella progenie (12). A questo proposito, la malnutrizione materna può avere effetti negativi sulla formazione del microbioma neonatale, causando *signature* epigenetiche che potrebbero potenzialmente predisporre allo sviluppo di obesità e DT2 in età adulta (13).

D'altro canto, e in maniera coerente, un regime alimentare adeguato si associa a un corretto pattern di metilazione del DNA di geni implicati nel metabolismo energetico, contribuendo così a ridurre il rischio di malattia (14). Infatti, recenti studi effettuati dal nostro gruppo di ricerca hanno dimostrato che l'obesità indotta da una HFD nei topi induce alterazioni nella metilazione del promotore del gene *Hoxa5* a livello del grasso viscerale. Il gene *Hoxa5* regola la funzione adipocitaria ed è implicato nel rimodellamento del tessuto adiposo. Evento più importante, la sostituzione della HFD con una dieta bilanciata è accompagnata dal miglioramento simultaneo del fenotipo metabolico e dal ripristino dei livelli normali di metilazione del DNA a carico del gene *Hoxa5* (15). Questi dati evidenziano chiaramente la capacità dell'epigenetica di rispondere in modo adattivo a condizioni nutrizionali differenti, e suggeriscono che "targettare" la plasticità dell'epigenoma potrebbe, in futuro, offrire nuove e realistiche opportunità per prevenire e trattare l'obesità e il DT2. Inoltre, numerose evidenze suggeriscono che, nell'uomo, le modifiche epigenetiche possono rappresentare potenziali biomarcatori di predizione del rischio individuale di obesità e DT2, ancor prima dello sviluppo del fenotipo patologico (16).

In questo articolo, ci concentreremo sulla metilazione del DNA e sul suo ruolo potenziale nel mediare il rischio di sviluppare disturbi metabolici indotti da regimi nutrizionali sbilanciati. Sarà anche discusso l'uso potenziale dei cambiamenti di metilazione del DNA nella valutazione del rischio individuale di sviluppare la malattia e della risposta al trattamento terapeutico.

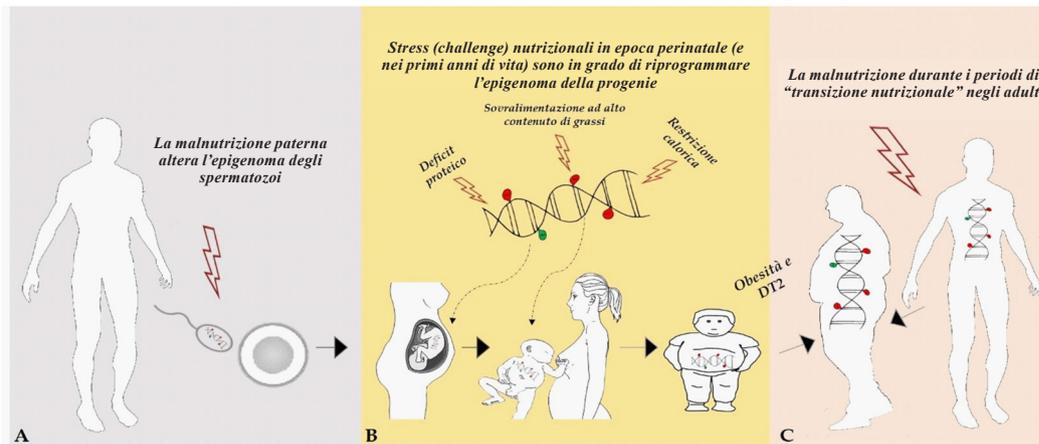
METILAZIONE DEL DNA

La metilazione del DNA è il meccanismo epigenetico più studiato ed è ben conservato nella maggior parte dei modelli vegetali, animali e fungini (17). Questa modifica consiste nel legame covalente di un gruppo metilico sul carbonio in posizione 5 dei residui di citosina con formazione di 5-metilcitosina. La reazione è catalizzata da una classe di enzimi, le DNA metiltransferasi (DNMT). Sono state identificate due classi di DNMT: DNMT1 e DNMT3. La DNMT1 svolge il ruolo di mantenimento e trasmette il profilo di metilazione dalla cellula madre alle cellule figlie. La famiglia delle DNMT3 comprende due membri: DNMT3a e DNMT3b. Esse stabiliscono i profili di metilazione nelle prime fasi dello sviluppo embrionale e nelle cellule germinali, e pertanto vengono definite DNMT *de novo* (18).

Nei mammiferi la metilazione avviene, prevalentemente, sulle citosine dei dinucleotidi CpG, comuni nelle regioni promotrici dei geni. Recenti evidenze hanno però rivelato che la metilazione del DNA si verifica anche in siti diversi dalle sequenze CpG (la cosiddetta metilazione non-CpG). Questo tipo di metilazione è prevalente nelle cellule staminali embrionali umane e nel cervello. Tuttavia, il suo significato funzionale nel genoma dei mammiferi è scarsamente compreso e non sarà ulteriormente discusso nel presente articolo (19).

La metilazione del DNA induce, spesso, silenziamento genico e formazione di eterocromatina (20). Essa può interferire con l'espressione genica attraverso due modalità. Questa modifica, infatti, può direttamente alterare il legame di fattori di trascrizione alla sequenza nucleotidica metilata o reclutare specifiche proteine che riconoscono e legano le citosine metilate (21).

Figura 1 ♦ **Disordini nutrizionali nel corso della vita sono associati a persistenti cambiamenti nella metilazione del DNA, che contribuiscono ad un aumento della suscettibilità all'obesità e al DT2**



A) La malnutrizione paterna altera l'epigenoma degli spermatozoi. Ciò potrebbe indurre una riprogrammazione della linea germinale che influenza il rischio di sviluppare disturbi metabolici nella progenie. B) Le prime fasi dell'ontogenesi sono finestre temporali particolarmente sensibili agli squilibri nutrizionali, i quali perturbano la corretta allocazione dei tratti epigenetici, predisponendo l'organismo alla malattia metabolica. C) L'esposizione, nel corso della vita, a periodi prolungati di malnutrizione causa alterazioni nella regolazione epigenetica dell'espressione genica, contribuendo all'insorgenza dell'obesità e del DT2

La metilazione del DNA è essenziale per lo sviluppo dei mammiferi e gioca un ruolo importante nella regolazione dell'espressione genica, nell'imprinting genomico, nell'inattivazione del cromosoma X, nello sviluppo embrionale e nel differenziamento cellulare (22). Pertanto, alterazioni nel pattern di metilazione del DNA possono attivare programmi di espressione genica aberranti, alterare l'omeostasi cellulare e contribuire allo sviluppo di una serie di gravi patologie, come il cancro, malattie autoimmuni, difetti neurologici e disordini metabolici (23-24).

La S-adenosil-L-metionina (SAM) è il principale donatore dei gruppi metilici attivi dei tessuti umani e degli altri mammiferi (25). La SAM è sintetizzata dalla metionina adenosiltransferasi a partire da adenosina trifosfato (ATP) e metionina e da svariati altri precursori presenti nella dieta, inclusi folati, colina, betaina e alcune vitamine del gruppo B (B2, B6 e B12). Carenze o cambiamenti nella disponibilità di questi substrati possono influenzare la sintesi della SAM, alterare l'azione delle DNMT e quindi contribuire ad attivare pattern di metilazione del DNA aberranti. La formazione e il mantenimento del *Metiloma* sono pertanto sensibili ai fattori nutrizionali. Infatti, gli squilibri nutrizionali che si verificano nel corso della vita di un individuo potrebbero impattare in maniera importante sulla costituzione del *Metiloma*, e quindi sullo stato di salute.

PLASTICITÀ DELL'EPIGENOMA

Regimi dietetici differenti sono potenzialmente in grado di alterare i processi epigenetici e contribuire all'aumentata suscettibilità individuale ai disturbi metabolici. Un ulteriore aspetto che deve essere affrontato riguarda i momenti temporali (*time points*), nel corso della vita, durante i quali l'epigenoma è più sensibile ai fattori nutrizionali. Numerose evidenze indicano che, nei mammiferi, le prime fasi dello sviluppo (es. sviluppo fetale e neonatale) costituiscono il periodo più critico per la definizione dei profili epigenetici. Ogni singolo squilibrio (*mismatches*) durante questo periodo di eccezionale "plasticità epigenetica" può indurre modifiche epigenetiche svantaggiose che si associano a letalità embrionale, malformazioni dello sviluppo e a un maggior rischio di patologie metaboliche (13). Questo periodo critico dello sviluppo è caratterizzato da processi di differenziamento cellulare eccezionalmente rapidi e da un complesso rimodellamento epigenetico, che rendono il processo di ontogenesi particolarmente vulnerabile agli insulti nutrizionali, che possono alterare la corretta programmazione dei *marker* epigenetici i quali, una volta fissati, rimangono

altamente stabili (26). È evidente, quindi, che le fasi iniziali dell'ontogenesi sono finestre temporali di straordinaria "plasticità epigenetica", e rappresentano un momento in cui gli errori epigenetici indotti dalla nutrizione potrebbero avere conseguenze importanti per la salute.

Tuttavia, evidenze relativamente recenti hanno messo in luce che gli effetti nutrizionali sull'epigenoma possono verificarsi nel corso dell'intera vita di un individuo, in particolare durante le cosiddette "transizioni alimentari" (27). Le transizioni alimentari sono periodi di tempo prolungati (che variano da settimane a mesi nei modelli animali, fino ad arrivare ad alcuni anni nei soggetti umani) durante i quali gli individui sono esposti a regimi alimentari caratterizzati da malnutrizione. Condizioni del genere potrebbero determinare alterazioni sofisticate e persistenti nell'espressione genica. Alcune di queste alterazioni sono mediate da meccanismi epigenetici che, pur essendo potenzialmente reversibili, potrebbero rimanere stabili e danneggiare gravemente il fenotipo metabolico di un individuo.

Pertanto, le esposizioni nutrizionali che si verificano durante tutte le fasi della vita possono avere conseguenze persistenti sulla salute o sul rischio di ammalarsi. In questa rassegna illustreremo recenti studi che evidenziano l'impatto di diversi regimi alimentari (es. restrizione calorica e consumo eccessivo di grassi) sulla determinazione dei profili di metilazione del DNA e su come queste interazioni contribuiscono al fenotipo di patologia metabolica (Fig. 1).

FATTORI NUTRIZIONALI CHE INFLUENZANO LA METILAZIONE DEL DNA

Restrizione calorica

Probabilmente le evidenze più esemplificative sull'impatto che l'alimentazione esercita nella definizione del profilo epigenetico individuale sono quelle fornite da studi effettuati sulle donne gravide sottoposte a restrizione calorica durante la carestia olandese del 1944 (il cosiddetto *Dutch Hunger Winter*), nel corso della seconda guerra mondiale. Emblematico, a questo proposito, è lo studio effettuato da Heijmans et al. (28) in cui hanno riportato che individui esposti a restrizione calorica (RC) durante il periodo prenatale mostravano una riduzione della metilazione a carico del gene *IGF2* (*Insulin Like Growth Factor 2*) rispetto ai soggetti non esposti. Studi successivi hanno poi descritto, in maniera indipendente, nel gruppo dei soggetti esposti alla carestia, alterazioni della metilazione del DNA in altri geni importanti per il metabolismo energetico, tra cui *INSIGF2*, *GNASAS1*, *MEG3*, *IL-10* e *LEP* (29). Questi studi avvalorano la tesi che la RC durante le prime fasi della vita induce variazioni del *Metiloma*, le quali contribuiscono allo sviluppo di patologie metaboliche nelle fasi adulte della vita (Fig. 1).

La RC ha suscitato enorme interesse da parte della comunità scientifica per i suoi effetti benefici sulla salute. La RC, per il momento, sembra essere una delle strategie nutrizionali più efficaci in grado di contrastare l'invecchiamento, migliorare la qualità della vita e, cosa importante, ritardare l'insorgenza delle malattie croniche non diffusibili, tra cui l'obesità ed il DT2 (Fig. 1; 30). Recenti evidenze suggeriscono che la RC può esercitare i suoi effetti benefici mediante meccanismi epigenetici. A questo proposito, in una coorte di soggetti obesi, la RC a breve termine è in grado di correggere profili di metilazione aberranti in geni obesogenici, tra cui *WT1* e *TNF-α* (31-32). In un altro studio, Bouchard et al. (33) hanno riportato differenze rilevanti nel profilo di metilazione del DNA e nel *Trascrittoma* a livello del tessuto adiposo di soggetti che rispondevano con successo (*high-responders*) alla riduzione dell'apporto calorico rispetto ai cosiddetti *non-responders* (o *low-responders*).

Parimenti alla RC, anche i periodi di digiuno potrebbero influenzare lo stato di salute e il rischio di malattia attraverso cambiamenti della metilazione del DNA. Ad esempio, gli individui con basso peso alla nascita (*Low Birth Weight*) presentano un maggiore rischio di sviluppare insulino-resistenza e DT2 durante la vita adulta, e rispondono in maniera significativamente differente al digiuno prolungato rispetto ai soggetti che avevano un peso alla nascita nella norma (*Normal Birth Weight*). Gli autori attribuiscono ciò all'aumento della metilazione a carico del gene *PPARGC1A* nel muscolo dei soggetti LBW (34). In uno studio più recente (35) gli stessi soggetti quando sottoposti a un periodo di digiuno di 36 ore mostravano differenze, a livello del grasso sottocutaneo, nel profilo di metilazione e di espressione di geni chiave del metabolismo, quali *ADIPOQ* e *LEP*. In particolare, i livelli di metilazione di *LEP* e *ADIPOQ* risultavano aumentati solo nei soggetti NBW, mentre nessuna differenza significativa si riscontrava nel grasso dei soggetti LBW. Questi dati supportano l'ipotesi secondo cui i soggetti con basso peso alla nascita mostrano una ridotta o minore capacità di adatta-

mento nel modificare il proprio assetto epigenetico quando sottoposti a *stress* metabolici. Ciò li esporrebbe a un rischio maggiore di sviluppare disturbi metabolici.

Alimentazione ad alto contenuto di grassi

Diversi sono anche gli studi, condotti sull'uomo e su modelli animali, che dimostrano come diete ad alto contenuto di grassi potrebbero innescare cambiamenti della metilazione del DNA a carico di geni coinvolti nel metabolismo energetico, i quali, una volta *disregolati*, predispongono all'insorgenza di disfunzioni metaboliche (Fig. 1; 36).

Soggetti umani, ad esempio, ipernutriti per cinque giorni con una dieta ricca di grassi sviluppavano alterazioni nel *Trascrittoma* e nel *Metiloma* sia a livello del tessuto adiposo che del muscolo scheletrico (11, 37-38). È molto interessante notare che, negli stessi soggetti, la sostituzione della dieta grassa con un regime alimentare normocalorico non era in grado di ripristinare profili epigenetici più favorevoli, suggerendo che cambiamenti nel pattern di metilazione in determinati *loci* possono accumularsi nel tempo rimanendo stabili. In un altro studio, la metilazione a carico del promotore del gene *PPARGC1A* nel muscolo scheletrico aumentava dopo cinque giorni di sovralimentazione da grassi (39). In questo caso, tuttavia, l'introduzione di una dieta a basso contenuto calorico ripristinava livelli normali di metilazione del gene *PPARGC1A*.

Numerosi altri studi hanno dimostrato che non solo la quantità, ma anche la composizione del grasso alimentare potrebbe avere profondi effetti sul rischio di sviluppare disturbi metabolici (40). A questo proposito, in uno studio controllato randomizzato Perfielyev et al. hanno confrontato gli effetti di una dieta ad alto contenuto di grassi saturi con quella ricca in grassi polinsaturi sui livelli globali di metilazione del DNA. Entrambi i trattamenti alimentari inducevano un aumento del peso corporeo accompagnato da un incremento dei livelli globali di metilazione del DNA a livello del tessuto adiposo. Tuttavia, in maniera sorprendente, i profili di metilazione del DNA a livello dei singoli geni mostravano una diversa regolazione a seconda del tipo di grasso somministrato. I geni implicati nel metabolismo dei carboidrati e dei lipidi risultavano particolarmente interessati da questi interventi nutrizionali (3, 41). Infine, Tobi et al. hanno dimostrato che l'esposizione in vitro di isole pancreatiche umane al palmitato causava profondi cambiamenti nel profilo di metilazione e di espressione di diversi geni, la cui alterata funzione comprometteva la secrezione insulinica osservata in questi studi (42).

METILAZIONE DEL DNA E MEDICINA DI PRECISIONE

Come illustrato nei paragrafi precedenti di questa rassegna, i cambiamenti nella metilazione del DNA nei tessuti metabolicamente rilevanti svolgono un ruolo importante nella patogenesi dell'obesità e del DT2. Queste evidenze hanno affascinato molti scienziati i cui sforzi, negli ultimi anni, sono stati finalizzati all'identificazione di biomarcatori epigenetici predittivi di suscettibilità all'insorgenza della malattia metabolica. Per conseguire tale obiettivo, la maggior parte degli studi si è concentrata sui tessuti facilmente accessibili, come ad esempio il sangue periferico e il cordone ombelicale (43). Ricerche recenti hanno infatti dimostrato che il sangue è un surrogato promettente per rilevare le modifiche epigenetiche che avvengono nei tessuti metabolicamente attivi e poco accessibili per le analisi (es. cellule β pancreatiche, tessuto adiposo, fegato e muscoli), quindi sembra rappresentare una fonte ideale e valida per l'individuazione di epibiomarcatori utilizzabili nella pratica clinica (43). A questo proposito, studi condotti su pazienti affetti da cancro hanno già dimostrato l'efficacia e l'accuratezza diagnostica dei marcatori molecolari basati sulla metilazione del DNA (44).

Numerosi sono anche gli studi prospettici che hanno indagato il potenziale utilizzo degli epigenotipi come biomarcatori per identificare soggetti che hanno maggior rischio di sviluppare obesità e DT2 (45). Significativo, a questo proposito, è lo studio prospettico effettuato da Godfrey et al. (46) su due coorti indipendenti. Esso ha dimostrato che, nel tessuto del cordone ombelicale, lo stato di metilazione del DNA nel promotore del gene che codifica per il recettore nucleare dei retinoidi (*RXRA*) è predittivo del grado di adiposità in età pediatrica e del rischio di DT2. In particolare, da questo studio è emerso che alti livelli di metilazione di uno specifico sito CpG nella regione promotrice del gene *RXRA* predico-

no una maggiore adiposità a 6 e a 9 anni. Parimenti importante è l'osservazione che una riduzione della metilazione a carico del gene *FTO* (*fat mass and obesity associated*) rappresenta un marcatore di rischio precoce per il DT2. *FTO* è un gene di rischio noto per lo sviluppo di obesità e DT2 (47). È interessante notare che il potere predittivo del pattern di metilazione dei loci *RXRA* e *FTO*, considerati nel loro insieme, è significativamente maggiore di quello di qualsiasi altra variante genetica finora descritta. Questi dati suggeriscono che le analisi epigenetiche nelle prime fasi della vita potrebbero identificare il rischio di sviluppo futuro di disturbi metabolici con un potere e un'accuratezza senza precedenti.

Più recentemente, altri studi hanno dimostrato un'associazione suggestiva tra alterazioni nella metilazione del DNA, adiposità e rischio di DT2. Infatti, il nostro gruppo ha dimostrato che la metilazione del gene *PTPRD*, già noto come locus di suscettibilità per il DT2, è alterata a livello dei preadipociti e nel sangue di individui con familiarità per il DT2. Il pattern di metilazione di *PTPRD* correlava in maniera significativa con l'aumentata ipertrofia adipocitaria a livello del grasso sottocutaneo degli individui analizzati. L'ipertrofia adipocitaria rappresenta un fattore di rischio per l'insorgenza di DT2 (48). Sempre nel nostro laboratorio, Desiderio et al. hanno evidenziato l'esistenza di una correlazione inversa tra l'espressione di *ANKRD26*, gene associato allo sviluppo di obesità, e i suoi livelli di metilazione nei leucociti isolati da individui obesi (49). Da notare, il profilo epigenetico di *ANKRD26*, nei soggetti obesi, si associava ad un aumento di citochine pro-infiammatorie e ad un alterato metabolismo lipidico. In un altro studio, Sharp GC e collaboratori (50) hanno riportato che i figli di donne obese mostravano una serie di siti CpG differenzialmente metilati nel sangue del cordone ombelicale quando confrontati con i nati da madri normopeso. Coerentemente, come riportato in maniera elegante da Dalgaard et al., cambiamenti nella metilazione di geni appartenenti al *signaling* del gene *imprinato Trim28* nelle madri influenza in maniera significativa il rischio per la progenie di sviluppare malattie metaboliche (51). Senza dimenticare che il *Metiloma* nelle cellule ematiche è distinto tra obesi e individui di controllo, già in età pediatrica (52). In un altro studio, Dick KJ e collaboratori (53) hanno evidenziato l'esistenza di una correlazione diretta tra aumento dell'IMC (Indice di Massa Corporea) e un incremento della metilazione a carico del gene *HIF3A* (*Hypoxia Inducible Factor 3A*) nelle cellule ematiche e nel tessuto adiposo degli stessi soggetti precedentemente analizzati (52). Ciò suggerisce che la perturbazione nella metilazione del DNA che coinvolge il network molecolare del gene *HIF3A* potrebbe rappresentare un marker di aumentata adiposità.

Altri studi hanno dimostrato che i cambiamenti nella metilazione del DNA potrebbero predire lo sviluppo futuro del DT2. Chambers et al. (54) ad esempio hanno analizzato i cambiamenti di metilazione del DNA associate al DT2 in campioni di sangue di 2664 indiani ed hanno replicato, in maniera sorprendente, i risultati dello studio in una popolazione indipendente di 1141 europei. Questi autori hanno evidenziato che le variazioni nella metilazione del DNA a carico dei loci *ABCG1*, *PHOSPHO1*, *SOCS3*, *SREBF1* e *TXNIP* erano fortemente associate allo sviluppo futuro di DT2. Da notare, i livelli di metilazione a carico di questi geni quando considerati nel loro insieme sono in grado di predire il rischio futuro di DT2 indipendentemente dai fattori di rischio tradizionali per la malattia, tra cui la familiarità per il DT2, l'IMC e l'esercizio fisico. Questi epimarker di metilazione sono stati ulteriormente analizzati in un'altra coorte prospettica (*Botnia cohort*), dove è stata confermata solo l'associazione tra alterata metilazione dei geni *ABCG1* e *PHOSPHO1* e il rischio futuro di sviluppare DT2 (55). In particolare, questo studio ha evidenziato che il pattern di metilazione relativo al locus *ABCG1* è associato a un aumento del rischio, mentre i livelli di metilazione del gene *PHOSPHO1* si accompagnano a una riduzione del rischio di sviluppare DT2 in futuro. L'associazione tra i livelli di metilazione del gene *ABCG1* e l'incidenza di DT2 è stata riportata di recente anche in altri studi indipendenti (56-57). *ABCG1* gioca un ruolo importante nel trasporto del colesterolo e dei fosfolipidi (58). Da notare, le anomalie/alterazioni del metabolismo del colesterolo sono segni distintivi del DT2. Pertanto, un profilo di metilazione aberrante nel locus *ABCG1* potrebbe influenzare i livelli di colesterolo in circolo e contribuire così all'insorgenza e alla progressione del DT2 e di altri disturbi metabolici.

Anche l'invecchiamento è associato ad un maggiore rischio di sviluppare il DT2. A questo proposito, un recente EWAS (*Epigenome Wide Association Studies*) su profili di metilazione associati ad invecchiamento ha identificato siti CpG nei leucociti i cui livelli di metilazione rispecchiano quelli rilevati nelle isole pancreatiche umane. Alcune di queste alterazioni si associano a una compromessa capacità futura di secrezione insulinica e quindi al rischio futuro di sviluppare DT2 (59). Infine, in un altro studio EWAS, Wahl et al. (60) hanno identificato, in campioni di sangue intero ottenuti da circa

10.000 individui, 187 siti CpG significativamente associati all'obesità. Da notare, le variazioni di metilazione del DNA a carico di alcuni di questi siti predicevano il rischio futuro di ammalarsi di DT2.

La metilazione del DNA può essere utilizzata anche come biomarcatore predittivo di risposta al trattamento nutrizionale. Ad esempio, nello studio di intervento pubblicato da Cordero e collaboratori (61), 27 individui affetti da obesità sono stati sottoposti ad una dieta ipocalorica per 8 settimane. Al termine del trattamento, 21 soggetti manifestavano una risposta positiva all'intervento dietetico (calo ponderale maggiore del 5%), mentre i soggetti rimanenti sono stati considerati *non-responders*, dal momento che mostravano un calo ponderale inferiore al 5%. Da sottolineare che i soggetti che rispondevano al trattamento dietetico mostravano, al basale, una riduzione di metilazione nel promotore dei geni *LEP* e *TNF α* rispetto ai *non-responders*. Questi risultati suggeriscono che i livelli di metilazione di questi geni possono essere usati per predire la predisposizione al calo ponderale in seguito ad intervento nutrizionale. Inoltre, i soggetti definiti *responders*, che hanno mantenuto la riduzione del peso corporeo per i tre anni successivi dall'inizio del trattamento nutrizionale, mostravano livelli di metilazione del DNA simili ai soggetti normopeso, ma diversi rispetto alla loro controparte obesa (62).

Allo stesso modo, un intervento nutrizionale educativo per la perdita di peso in adolescenti sovrappeso e obesi ha evidenziato, in maniera interessante, che alterazioni dello stato di metilazione di geni correlati al metabolismo del glucosio, all'insulino-resistenza e all'infiammazione si associavano a disregolazione nel controllo del peso e a un alterato metabolismo glucidico e lipidico (63-64). Infine, Perfilyev et al. (41) hanno evidenziato un'associazione significativa tra la metilazione del DNA nel tessuto adiposo al basale e l'aumento di peso in risposta a un'assunzione di calorie in eccesso.

Molti marcatori epigenetici sono teoricamente reversibili, suggerendo che possibili terapie con molecole bioattive potrebbero favorire il ripristino di profili epigenetici più favorevoli. Quindi lo sviluppo di farmaci o il riconoscimento di componenti della dieta che possano modificare l'espressione genica mediante meccanismi epigenetici rappresentano una delle principali sfide dell'epigenetica. Finora sono stati identificati diversi agenti in grado di modificare i tratti epigenetici, inclusi gli inibitori delle *DNMT* (ad esempio l'azacitidina) e gli inibitori dell'istone deacetilasi, *HDACi*, (es. l'acido valproico, *VPA*) e la tricostatina A (*TSA*). I farmaci in grado di modulare i meccanismi epigenetici sono stati usati con successo e per lungo tempo in oncologia (65). Pertanto è ipotizzabile che taluni farmaci epigenetici possano avere effetti vantaggiosi o essere efficaci anche nel trattare le patologie metaboliche. Diverse sono infatti le evidenze che mostrano come gli *HDACi* regolano l'omeostasi del glucosio e la funzionalità delle isole pancreatiche umane (66). Ad esempio, l'*MC1568*, un inibitore selettivo di classe I delle *HDACs*, migliora la secrezione insulinica nelle isole pancreatiche di pazienti diabetici (67). L'*MC1568* inibisce la *HDAC7*, la cui sovra-espressione nelle isole pancreatiche causa una compromissione della secrezione insulinica stimolata da glucosio che si accompagna ad una disfunzione mitocondriale (68). Uno degli epi-farmaci testati per il DT2 è il *VPA*, tuttavia i risultati dei test sinora ottenuti non hanno dato i risultati sperati (69-70). Di recente, invece, Bridgeman et al. hanno riesaminato gli effetti sulle modifiche epigenetiche della metformina (71). La metformina, noto agente antidiabetico, è in grado di modulare l'attività di numerosi enzimi modificatori dell'epigenoma come gli *HDACi*, l'istone acetiltransferasi (*HAT*) e le *DNMTs*, influenzando così la regolazione epigenetica dell'espressione genica. È stato suggerito che questi effetti possano essere alla base delle proprietà antidiabetiche della metformina. Nonostante i meccanismi molecolari responsabili dell'azione della metformina sull'epigenoma non sono stati completamente chiariti, l'utilizzo di questo farmaco appare molto promettente nel "targettare" l'epigenoma per trattare il DT2 e altri disturbi metabolici.

È bene ricordare che l'utilizzo dei farmaci epigenetici nella pratica clinica è fortemente influenzato dalla scarsa, o addirittura mancanza di specificità di azione che porterebbe all'insorgenza di effetti sistemici o globali avversi. Inoltre, il numero o la quantità di tratti epigenetici da correggere non è ad oggi noto. Tale problematica potrebbe non porsi nel trattamento del cancro, in quanto la metilazione del DNA è, nelle cellule cancerose rispetto a quelle normali, fortemente modificata e coinvolge aree genomiche più ampie; condizioni che permetterebbero di usare gli epifarmaci a dosi relativamente alte (72). Nei disturbi metabolici, invece, le differenze nella metilazione del DNA tra individui affetti e sani sono più modeste (circa il 10-20% al massimo), e principalmente avvengono in *loci* specifici (73). Pertanto,

lo sviluppo oppure il riconoscimento di molecole con un'azione modulatoria maggiormente selettiva sui processi epigenetici rappresenterebbe la strategia più efficace per sviluppare terapie di successo. Ad esempio, la ricerca di nutrienti e molecole presenti nel cibo in grado di modificare in maniera specifica l'epigenoma nei tessuti rilevanti per lo sviluppo dell'obesità e del DT2 potrebbe essere un approccio promettente per prevenire o trattare queste patologie.

CONCLUSIONI

In questa rassegna abbiamo citato numerosi studi che evidenziano una stretta connessione tra i fattori nutrizionali e cambiamenti nella metilazione del DNA nel contesto delle patologie metaboliche, in particolare l'obesità ed il DT2. Una migliore e profonda comprensione delle dinamiche molecolari che orchestrano la risposta epigenetica ai diversi regimi nutrizionali offrirà una nuova opportunità di indentificare predittori utili di rischio di DT2 e obesità, e di attuare una medicina preventiva, efficace e personalizzata. Tuttavia, molto rimane da risolvere poiché è necessario chiarire nel dettaglio i meccanismi di plasticità dell'epigenoma e come ciò determini lo sviluppo dei disordini metabolici.

BIBLIOGRAFIA

1. Locke AE, Kahali B, Berndt SI, Justice AE, Pers TH, Day FR, Powell C, Vedantam S, Buchkovich ML, Yang J, et al. Genetic studies of body mass index yield new insights for obesity biology. *Nature* 518: 197-206, 2015.
2. Raciti GA, Longo M, Parrillo L, Ciccarelli M, Mirra P, Ungaro P, Formisano P, Miele C, Béguinot F. Understanding type 2 diabetes: From genetics to epigenetics. *Acta Diabetol* 52: 821-827, 2015.
3. Cheng Z, Zheng L, Almeida FA. Epigenetic reprogramming in metabolic disorders: Nutritional factors and beyond. *J Nutr Biochem* 54: 1-10, 2018.
4. Desiderio A, Spinelli R, Ciccarelli M, Nigro C, Miele C, Béguinot F, Raciti, GA. Epigenetics: Spotlight on type 2 diabetes and obesity. *J Endocrinol Invest* 39: 1095-1103, 2016.
5. Multhaup ML, Seldin MM, Jaffe AE, Lei X, Kirchner H, Mondal P, Li Y, Rodriguez V, Drong A, Hussain M, et al. Mouse-human experimental epigenetic analysis unmasks dietary targets and genetic liability for diabetic phenotypes. *Cell Metab* 21: 138-149, 2015.
6. Szabó M, Máte B, Csépe K, Benedek T. Epigenetic modification linked to T2D, the heritability gap, and potential targets. *Biochem Genet* 56: 553-574, 2018.
7. Cheng Z, Almeida FA. Mitochondrial alteration in type 2 diabetes and obesity: An epigenetic link. *Cell Cycle* 13: 890-897, 2014.
8. Van Dijk SJ, Tellam RL, Morrison JL, Muhlhausler BS, Molloy PL. Recent developments on the role of epigenetics in obesity and metabolic disease. *Clin Epigenetics* 7(66), 2015.
9. Leung A, Parks BW, Du J, Trac C, Setten R, Chen Y, Brown K, Lusic AJ, Natarajan R, Schones, DE. Open chromatin profiling in mice livers reveals unique chromatin variations induced by high fat diet. *J Biol Chem* 289: 23557-23567, 2014.
10. De Castro Barbosa T, Ingerslev LR, Alm PS, Versteyhe S, Massart J, Rasmussen M, Donkin I, Sjögren R, Mudry JM, Vetterli L, et al. High-fat diet reprograms the epigenome of rat spermatozoa and transgenerationally affects metabolism of the offspring. *Mol Metab* 5: 184-197, 2015.
11. Jacobsen SC, Gillberg L, Bork-Jensen J, Ribel-Madsen R, Lara E, Calvanese V, Ling C, Fernandez AF, Fraga MF, Poulsen P, et al. Young men with low birthweight exhibit decreased plasticity of genome-wide muscle DNA methylation by high-fat overfeeding. *Diabetologia* 57: 1154-1158, 2014.
12. Vickers MH. Early life nutrition, epigenetics and programming of later life disease. *Nutrients* 6: 2165-2178, 2014.
13. Li Y. Epigenetic mechanism link maternal diets and gut microbiome to obesity in the offspring. *Front Genet* 9(342), 2018.
14. Zhang Y, Kutateladze TG. Diet and the epigenome. *Nat Commun* 9(3375), 2018.

15. Parrillo L, Costa V, Raciti GA, Longo M, Spinelli R, Esposito R, Nigro C, Vastolo V, Desiderio A, Zatterale F, et al. *Hoxa5* undergoes dynamic DNA methylation and transcriptional repression in the adipose tissue of mice exposed to high-fat diet. *Int J Obes* 40: 929-937, 2016.
16. Raciti GA, Nigro C, Longo M, Parrillo L, Miele C, Formisano P, Béguinot F. Personalized medicine and type 2 diabetes: Lesson from epigenetics. *Epigenomics* 6: 229-238, 2014.
17. Xiao FH, Wang HT, Kong QP. Dynamic DNA methylation during aging: A “prophet” of age-related outcomes. *Front Genet* 10(107), 2019.
18. Jeltsch A, Jurkowska RZ. New concepts in DNA methylation. *Trends Biochem Sci* 39: 310-318, 2014.
19. Jang HS, Shin WJ, Lee JE, Do JT. CpG and non-CpG methylation in epigenetic gene regulation and brain function. *Genes* 8(148), 2017.
20. Longo M, Raciti GA, Zatterale F, Parrillo L, Desiderio A, Spinelli R, Hammarstedt A, Hedjazifar S, Hoffmann JM, Nigro C, et al. Epigenetic modifications of the *Zfp/ZNF423* gene control murine adipogenic commitment and are dysregulated in human hypertrophic obesity. *Diabetologia* 61: 369-380, 2018.
21. Fuks F, Hur, PJ, Wolf D, Nan X, Bird AP, Kouzarides T. The methyl-CpG-binding protein MeCP2 links DNA methylation to histone methylation. *J Biol Chem* 278: 4035-4040, 2003.
22. Robertson, KD. DNA methylation and human disease. *Nat Rev Genet* 6: 597-610, 2005.
23. Côté S, Gagné-Ouellet V, Guay SP, Allard C, Houde AA, Perron P, Baillargeon JP, Gaudet D, Guérin R, Brisson D, et al. *PPARGC1α* gene DNA methylation variations in human placenta mediate the link between maternal hyperglycemia and leptin levels in newborns. *Clin Epigenetics* 8 (72), 2016.
24. Andrews SV, Sheppard B, Windham GC, Schieve LA, Schendel DE, Croen LA, Chopra P, Alisch RS, Newschaffer CJ, Warren ST, et al. Case-control meta-analysis of blood DNA methylation and autism spectrum disorder. *Mol Autism* 9(40), 2018.
25. Ducker GS, Rabinowitz JD. One-carbon metabolism in health and disease. *Cell Metab* 25: 27-42, 2017.
26. Langley-Evans SC. Nutrition in early life and the programming of adult disease: A review. *J Hum Nutr Diet* 28: 1-14, 2015.
27. Jiménez-Chillarón JC, Díaz R, Martínez D, Pentinat T, Ramón-Krauel M, Ribó S, Plösch T. The role of nutrition on epigenetic modifications and their implications on health. *Biochimie* 94: 2242-2263, 2012.
28. Heijmans BT, Tobi EW, Stein AD, Putter H, Blauw GJ, Susser ES, Slagboom PE, Lumey LH. Persistent epigenetic differences associated with prenatal exposure to famine in humans. *Proc Natl Acad Sci USA* 105: 17046-17049, 2008.
29. Tobi EW, Lumey LH, Talens RP, Kremer D, Putter H, Stein AD, Slagboom PE, Heijmans BT. DNA methylation differences after exposure to prenatal famine are common and timing- and sex-specific. *Hum Mol Genet* 18: 4046-4053, 2009.
30. Di Francesco A, Di Germanio C, Bernier M, de Cabo R. A time to fast. *Science* 362: 770-775, 2018.
31. Campiñón J, Milagro FI, Goyenechea E, Martínez JA. TNF- α promoter methylation as a predictive biomarker for weight-loss response. *Obesity* 17: 1293-1297, 2009.
32. Milagro FI, Mansego ML, De Miguel C, Martínez JA. Dietary factors, epigenetic modifications and obesity outcomes: Progresses and perspectives. *Mol Asp Med* 34: 782-812, 2013.
33. Bouchard L, Rabasa-Lhoret R, Faraj M, Lavoie ME, Mill J, Pérusse L, Vohl MC. Differential epigenomic and transcriptomic responses in subcutaneous adipose tissue between low and high responders to caloric restriction. *Am J Clin Nutr* 91: 309-320, 2010.
34. Jørgensen SW, Brøns C, Bluck L, Hjort L, Færch K, Thankamony A, Gillberg L, Friedrichsen M, Dunger D.B, Vaag AA. Metabolic response to 36 hours of fasting in young men born small vs. appropriate for gestational age. *Diabetologia* 58: 178-187, 2015.
35. Hjort L, Jørgensen SW, Gillberg L, Hall E, Brøns C, Frystyk J, Vaag AA, Ling C. 36 h fasting of young men influences adipose tissue DNA methylation of *LEP* and *ADIPOQ* in a birth weight-dependent manner. *Clin Epigenetics* 9(40), 2017.

36. Samblas M, Milagro FI, Martíne, A. DNA methylation markers in obesity, metabolic syndrome, and weight loss. *Epigenetics* 14: 421-444, 2019.
37. Gillberg L, Perfilyev A, Brøns C, Thomasen M, Grunnet LG, Volkov P, Rosqvist F, Iggman D, Dahlman I, Risérus U, et al. Adipose tissue transcriptomics and epigenomics in low birthweight men and controls: Role of high-fat overfeeding. *Diabetologia* 59: 799-812, 2016.
38. Jacobsen SC, Brøns C, Bork-Jensen J, Ribel-Madsen R, Yang B, Lara E, Hall E, Calvanese V, Nilsson E, Jørgensen SW, et al. Effects of short-term high-fat overfeeding on genome-wide DNA methylation in the skeletal muscle of healthy young men. *Diabetologia* 55: 3341-3349, 2012.
39. Brøns C, Jacobsen SC, Nilsson E, Ronn T, Jensen CB, Storgaard H, Poulsen P, Groop L, Ling C, Asturp A, et al. Deoxyribonucleic acid methylation and gene expression of PPARGC1A in human muscle is influenced by high-fat overfeeding in a birth-weight-dependent manner. *J Clin Endocrinol Metab* 95: 3048-3056, 2010.
40. Ludwig DS, Willett WC, Volek JS, Neuhouser ML. Dietary fat: From foe to friend? *Science* 362: 764-770, 2018.
41. Perfilyev A, Dahlman I, Gillberg L, Rosqvist F, Iggman D, Volkov P, Nilsson E, Risérus U, Ling C. Impact of polyunsaturated and saturated fat overfeeding on the DNA-methylation pattern in human adipose tissue: A randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr* 105: 991-1000, 2017.
42. Hall E, Volkov P, Dayeh T, Bacos K, Rönn T, Nitert MD, Ling C. Effects of palmitate on genome-wide mRNA expression and DNA methylation patterns in human pancreatic islets. *BMC Med* 12(103), 2014.
43. Willmer T, Johnson R, Louw J, Pheiffer C. Blood-based DNA methylation biomarkers for type 2 diabetes: Potential for clinical applications. *Front Endocrinol* 9(744), 2018.
44. Oussalah A, Rischer S, Bensenane M, Conroy G, Filhine-Tresarrieu P, Debard R, Forest-Tramoy D, Josse T, Reinicke D, Garcia M, et al. Plasma mSEPT9: A novel circulating cell-free DNA-based epigenetic biomarker to diagnose hepatocellular carcinoma. *EBioMedicine* 30: 138-147, 2018.
45. Gillberg L, Ling C. The potential use of DNA methylation biomarkers to identify risk and progression of type 2 diabetes. *Front Endocrinol* 6(43), 2015.
46. Godfrey KM, Sheppard A, Gluckman PD, Lillycrop KA, Burdge GC, McLean C, Rodford J, Slater-Jefferies JL, Garratt E, Crozier SR, et al. Epigenetic gene promoter methylation at birth is associated with child's later adiposity. *Diabetes* 60: 1528-1534, 2011.
47. Smemo S, Tena JJ, Kim KH, Gamazon ER, Sakabe NJ, Gómez-Marín C, Aneas I, Credidio FL, Sobreira DR, Wasserman NF, et al. Obesity-associated variants within FTO form long-range functional connections with IRX3. *Nature* 20: 371-375, 2014.
48. Parrillo L, Spinelli R, Longo M, Desiderio A, Mirra P, Nigro C, Fiory F, Hedjazifar S, Mutarelli M, Carissimo A, Formisano P, Miele C, Smith U, Raciti GA, Beguinot F. Altered PTPRD DNA methylation associates with restricted adipogenesis in healthy first-degree relatives of Type 2 diabetes subjects. *Epigenomics* 2020 May; 12(10): 873-888. doi: 10.2217/epi-2019-0267. Epub 2020 Jun 2. PMID: 32483983.
49. Desiderio A, Longo M, Parrillo L, Campitelli M, Cacace G, de Simone S, Spinelli R, Zatterale F, Cabaro S, Dolce P, Formisano P, Milone M, Miele C, Beguinot F, Raciti GA. Epigenetic silencing of the ANKRD26 gene correlates to the pro-inflammatory profile and increased cardio-metabolic risk factors in human obesity. *Clin Epigenetics* 2019 Dec 4; 11(1): 181. doi: 10.1186/s13148-019-0768-0. PMID: 31801613; PMCID: PMC6894277.
50. Sharp GC, Lawlor DA, Richmond RC, Fraser A, Simpkin A, Suderman M, Shihab HA, Lyttleton O, McArdle W, Ring SM, et al. Maternal pre-pregnancy BMI and gestational weight gain, offspring DNA methylation and later offspring adiposity: Findings from the Avon longitudinal study of parents and children. *Int J Epidemiol* 44: 1288-1304, 2015.
51. Dalgaard K, Landgraf K, Heyne S, Lempradl A, Longinotto J, Gossens K, Ruf M, Orthofer M, Strogantsev R, Selvaraj M, et al. Trim28 haploinsufficiency triggers bi-stable epigenetic obesity. *Cell* 164: 353-364, 2016.
52. Rhee JK, Lee JH, Yang HK, Kim TM, Yoon KH. DNA Methylation profiles of blood cells are distinct between early-onset obese and control individuals. *Genom Inf* 15: 28-37, 2017.

53. Dick, KJ, Nelson CP, Tsaprouni L, Sandling JK, Aïssi D, Wahl S, Medur, E, Morange PE, Gagnon F, Crallert H, et al. DNA methylation and body-mass index: A genome-wide analysis. *Lancet* 383: 1990-1998, 2014.
54. Chambers JC, Loh M, Lehne B, Drong A, Kriebel J, Motta V, Wahl S, Elliott HR, Rota F, Scott WR, et al. Epigenome-wide association of DNA methylation markers in peripheral blood from Indian Asians and Europeans with incident type 2 diabetes: A nested case-control study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 3: 526-534, 2015.
55. Dayeh T, Tuomi T, Almgren P, Perflyev A, Jansson PA, de Mello VD, Pihlajamäki J, Vaag A, Groop L, Nilsson E, et al. DNA methylation of *loci* within ABCG1 and PHOSPHO1 in blood DNA is associated with future type 2 diabetes risk. *Epigenetics* 11: 482-488, 2016.
56. Kriebel J, Herder C, Rathmann W, Wahl S, Kunze S, Molnos S, Volkova N, Schramm K, Carstensen-Kirberg M, Waldenberger M, et al. Association between DNA methylation in whole blood and measures of glucose metabolism: KORA F4 study. *PLoS ONE* 11: e0152314, 2016.
57. Walaszczyk E, Luijten M, Spijkerman AMW, Bonder MJ, Lutgers HL, Snieder H, Wolffenbuttel BHR, van Vliet-Ostapchouk JV. DNA methylation markers associated with type 2 diabetes, fasting glucose and HbA1c levels: A systematic review and replication in a case-control sample of the lifelines study. *Diabetologia* 61: 354-368, 2018.
58. Yvan-Charvet L, Wang N, Tall AR. Role of HDL, ABCA1, and ABCG1 transporters in cholesterol efflux and immune responses. *Arter Thromb Vasc Biol* 30: 139-143, 2010.
59. Bacos K, Gillberg L, Volkov P, Olsson AH, Hansen T, Pedersen O, Gjesing AP, Eiberg H, Tuomi T, Almgren P, et al. Blood-based biomarkers of age-associated epigenetic changes in human islets associate with insulin secretion and diabetes. *Nat Commun* 7(11089), 2016.
60. Wahl S, Drong A, Lehne B, Loh M, Scott WR, Kunze S, Tsai P.-C, Ried JS, Zhang W, Yang Y, et al. Epigenome-wide association study of body mass index, and the adverse outcomes of adiposity. *Nature* 541: 81-86, 2017.
61. Cordero P, Campion J, Milagro FI, Goyenechea E, Steemburgo T, Javierre BM, Martinez JA. Leptin and TNF- α promoter methylation levels measured by MSP could predict the response to a low-calorie diet. *J Physiol Biochem* 67: 463-470, 2011.
62. Huang YT, Maccani JZJ, Hawley NL, Wing RR, Kelsey KT, McCaffery JM. Epigenetic patterns in successful weight loss maintainers: A pilot study. *Int J Obes* 39: 865-868, 2015.
63. Nicoletti CF, Nonino CB, de Oliveira, BA, Pinhel MA, Mansego ML, Milagro FI, Zulet MA, Martinez JA. DNA methylation and hydroxymethylation levels in relation to two weight loss strategies: Energy-restricted diet or bariatric surgery. *Obes Surg* 26: 603-611, 2016.
64. McEwen LM, Gatev EG, Jones MJ, MacIsaac JL, McAllister MM, Goulding RE, Madden KM, Dawes MG, Kobor MS, Ashe MC. DNA methylation signatures in peripheral blood mononuclear cells from a lifestyle intervention for women at midlife: A pilot randomized controlled trial. *Appl Physiol Nutr Metab* 43: 233-239, 2018.
65. Stathis A, Hotte SJ, Chen EX, Hirte HW, Oza AM, Moretto P, Webster S, Laughlin A, Stayner LA, McGill S, et al. Phase I study of decitabine in combination with vorinostat in patients with advanced solid tumors and non-Hodgkin's lymphomas. *Clin Cancer Res* 27(3528), 2009.
66. Lundh M, Galbo T, Poulsen SS, Mandrup-Poulsen T. Histone deacetylase 3 inhibition improves glycaemia and insulin secretion in obese diabetic rats. *Diabetes Obes Metab* 17: 703-707, 2015.
67. Daneshpajoo M, Eliasson L, Bacos K, Ling C. MC1568 improves insulin secretion in islets from type 2 diabetes patients and rescues β -cell dysfunction caused by Hdac7 upregulation. *Acta Diabetol* 55: 1231-1235, 2018.
68. Daneshpajoo M, Bacos K, Bysani M, Bagge A, Ottosson Laakso E, Vikman P, Eliasson L, Mulder H, Ling C. HDAC7 is overexpressed in human diabetic islets and impairs insulin secretion in rat islets and clonal beta cells. *Diabetologia* 60: 116-125, 2017.
69. Zuo S, Fries B.E, Szafara K, Regal R. Valproic Acid as a potentiator of metabolic syndrome in institutionalized residents on concomitant antipsychotics: Fat chance, or slim to none? *Pharm Ther* 40: 126-132, 2015.
70. Avery LB, Bumpus NN. Valproic acid is a novel activator of AMP-activated protein kinase and decreases liver mass, hepatic fat accumulation, and serum glucose in obese mice. *Mol Pharm* 85: 1-10, 2014.

71. Bridgeman SC, Ellison GC, Melton PE, Newsholme P, Mamotte CDS. Epigenetic effects of metformin: From molecular mechanisms to clinical implications. *Diabetes Obes Metab* 20: 1553-1562, 2018.
72. Timp W, Feinberg AP. Cancer as a dysregulated epigenome allowing cellular growth advantage at the expense of the host. *Nat Rev Cancer* 13: 497-510, 2013.
73. Kirchner H, Sinha I, Gao H, Ruby MA, Schönke M, Lindvall JM, Barrès R, Krook A, Näslund E, Dahlman-Wright K, et al. Altered DNA methylation of glycolytic and lipogenic genes in liver from obese and type 2 diabetic patients. *Mol Metab* 5: 171-183, 2016.

a cura di Gloria Formoso

Dipartimento di Medicina e Scienze dell'Invecchiamento;
Center for Advanced Studies and Technology-CAST, Università degli Studi "G. d'Annunzio", Chieti-Pescara

La tecnologia nella gestione della terapia nutrizionale: considerazioni attuali e prospettive future

Giorgia Centorame¹⁻³, Maria Pompea Antonia Baldassarre¹⁻³, Natalia Di Pietro²⁻³, Gloria Formoso¹⁻³

¹Dipartimento di Medicina e Scienze dell'Invecchiamento; ²Dipartimento di Scienze Mediche, Orali e Biotecnologiche; ³Center for Advanced Studies and Technology-CAST, Università degli Studi "G. d'Annunzio", Chieti-Pescara

DOI: <https://doi.org/10.30682/ildiaz103g>

INTRODUZIONE

La consulenza fornita dai professionisti della nutrizione per una corretta alimentazione è una componente fondamentale per promuovere uno stile di vita sano con lo scopo di prevenire e gestire malattie croniche come obesità, diabete e altre malattie non trasmissibili (1-4).

La tecnologia potrebbe rappresentare un valido supporto per gli specialisti della nutrizione al fine di migliorare la caratterizzazione e l'individualizzazione dei percorsi nutrizionali (5).

Secondo la definizione della World Health Organization (WHO), l'eHealth (digital health, o salute digitale) consiste nell'insieme delle tecnologie informatiche e di telecomunicazione a vantaggio della salute umana.

L'utilizzo della eHealth consentirebbe di potenziare i servizi del sistema sanitario nazionale in termini di qualità, sicurezza e possibilità di accesso alle cure per migliorare la prevenzione, la diagnosi e le terapie, nonché il monitoraggio e la gestione della salute e dei corretti stili di vita con una ricaduta positiva in termini di riduzione dei costi sociali ed economici (6).

Nell'ambito della eHealth, la tecnologia per la salute mobile (mHealth), che si avvale di servizi come le applicazioni per smartphone (App), ha visto una rapida e ampia diffusione portando ad una crescita esponenziale della richiesta. Infatti, sono disponibili oltre 259.000 App che

si occupano di mHealth. Le App connesse al fitness e alla nutrizione sono tra le più scaricate (7), negli USA ad esempio il 58% dei possessori di smartphone ha scaricato almeno una volta una App della salute (8).

Il 2020 è stato sicuramente l'anno in cui le App per il monitoraggio della salute hanno acquisito maggiore popolarità. Prendersi cura della propria salute fisica è indubbiamente diventato più difficile da quando sono state introdotte le nuove misure di isolamento anti-COVID. La possibilità di poter facilmente accedere a consigli sullo stile di vita durante i periodi di lock-down ha reso possibile iniziare e/o mantenere uno stile di vita sano in un'ampia fetta della popolazione.

Una domanda sorge spontanea: la larga diffusione e il basso costo di molte App nutrizionali potrebbero ridimensionare o influenzare i servizi normalmente erogati dai professionisti della nutrizione? Le numerose App disponibili di mHealth, se utilizzate in modo appropriato seguendo protocolli standardizzati consentirebbero di migliorare tutte le fasi dell'approccio "classico" al paziente: 1) la valutazione dello stile di vita 2) l'identificazione dell'eziologia, dei segni e dei sintomi relativi ai problemi nutrizionali per poter porre una diagnosi accurata, 3) la scelta dell'intervento nutrizionale adeguato e infine 4) la valutazione dell'efficacia e dell'impatto della terapia (9-11). Nei paragrafi successivi verranno approfonditi questi possibili ambiti di utilizzo.

VALUTAZIONE NUTRIZIONALE

Una approfondita caratterizzazione del paziente include la raccolta dei parametri clinici, antropometrici e biochimici, ed una precisa valutazione anamnestica sociale e alimentare (10).

L'anamnesi alimentare è fondamentale per stimare l'apporto nutrizionale e i modelli alimentari seguiti dal paziente; a questa solitamente è utile associare un diario alimentare compilato prima della valutazione nutrizionale. Tuttavia, i diari alimentari cartacei sono impegnativi da compilare per i pazienti e laboriosi da analizzare per i professionisti (12). Le App mHealth possono essere considerate un mezzo pratico per registrare il diario alimentare in modo semplice, rapido ed in tempo reale. Tale soluzione appare facile da applicare e maggiormente accettata rispetto al diario alimentare cartaceo considerando che l'83% degli adulti statunitensi utilizza il proprio smartphone durante i pasti (13-14).

La maggior parte delle App nutrizionali è in grado di eseguire una completa analisi bromatologica degli alimenti (15-17). Una analisi relativa ad un campione di 23 App nutrizionali scaricate dagli utenti come supporto al calo ponderale ha mostrato che, di queste, 17 erano affidabili nel fornire valori precisi sulla composizione bromatologica ed energetica con uno scarto massimo di 100 kcal (18). Una ulteriore praticità nella compilazione e valutazione del diario alimentare tramite mHealth deriva dalla possibilità di attingere a database di immagini. Queste permettono di rendere più realistico il quantitativo di cibo assunto dal paziente e di ottenere un dato dietetico digitale più corretto (18-19). Le App nutrizionali basate solo sull'inserimento dei dati per immagini permettono di ridurre sensibilmente il tempo dedicato alla compilazione del diario alimentare da parte del paziente e all'interpretazione da parte del professionista. Tuttavia, questa modalità resta ancora limitata ad un gruppo ristretto di alimenti e deve essere implementata con una più vasta selezione di cibi (20-21).

La valutazione nutrizionale e il relativo monitoraggio non possono prescindere dalla raccolta dei dati antropometrici. L'utilizzo diffuso di App connesse a bilance tramite bluetooth/wireless potrebbe fornire un metodo semplice per condividere, monitorare e visualizzare l'andamento del peso (18).

Anche i dispositivi indossabili per il fitness e l'esercizio fisico, come Fitbit® o altri tipi di orologi intelligenti, possono supportare la valutazione dell'attività fisica attiva e passiva, con stime valide del conteggio dei passi e del dispendio energetico giornaliero (22-23).

DIAGNOSI NUTRIZIONALE

Successivamente alla raccolta dell'anamnesi nutrizionale, è possibile identificare l'eziologia, i segni e i sintomi del problema alimentare individuato, che possono essere oggetto di un intervento mirato sullo stile di vita (10).

Numerosi software sono emersi come strumenti utili per guidare i professionisti della nutrizione verso una diagnosi pertinente e appropriata (24-26).

La registrazione continua dei dati inseriti dai pazienti e la loro analisi tramite le App consentono di ottenere numerose informazioni, che potrebbero non emergere e quindi andare perse con la classica consulenza in presenza (dettagli sulla predilezione di determinati cibi, sulla preferenza nell'ambito di cibi vegetariani o vegani, preferenze dettate dalla cultura di provenienza o dalla religione).

INTERVENTO NUTRIZIONALE

In numerosi studi è stato osservato l'impatto positivo delle App come supporto al cambiamento dello stile di vita (27-28), alla perdita di peso (28-29) e alla gestione delle malattie croniche (30-32). È importante sottolineare che tale supporto risulta maggiormente efficace se integrato con un approccio che coinvolge un professionista della nutrizione insieme ad altre tecnologie di mHealth rispetto ad un utilizzo autonomo da parte del paziente (27, 33-34). Questo perché risulta importante l'automonitoraggio degli obiettivi integrato con altre forme di supervisione con feedback sui progressi e la revisione continua degli traguardi da raggiungere (35-36).

La definizione degli obiettivi resta un momento fondamentale per determinare il successo di una terapia nutrizionale; gli obiettivi devono essere fattibili, accettabili e personalizzati per ogni singolo paziente.

Purtroppo, la maggior parte delle App consente l'impostazione di obiettivi generici (18, 37-44), che possono essere resi personalizzabili solo nelle versioni a pagamento. Dai dati disponibili emerge che le probabilità di successo

nella perdita di peso sono maggiori con le App che consentono una scelta più ampia di funzioni personalizzabili (45-47).

È importante sottolineare il ruolo cruciale del professionista della nutrizione, cioè di una figura specializzata che abbia le competenze adeguate per offrire la consulenza nutrizionale integrata e supportata dall'mHealth, come dimostrato dall'insuccesso ottenuto da altre figure professionali sanitarie che hanno tentato di fornire lo stesso tipo di supporto senza raggiungere risultati significativi (34, 48-51).

Mettere in atto le indicazioni fornite dal professionista della nutrizione è il momento più delicato in quanto completamente dipendente dalla volontà del paziente. Il 63% degli utenti di smartphone statunitensi sceglie l'aiuto delle App mHealth per rispettare le prescrizioni ricevute (52). Infatti, le informazioni sull'apporto calorico e il quantitativo di nutrienti del pasto suggeriti da molte App durante la terapia nutrizionale sono percepite come molto utili (53).

Un valido aiuto è fornito dalle App che istruiscono alla corretta lettura delle etichette alimentari (44), che "leggono" integralmente i nutrienti e gli ingredienti degli alimenti semplicemente scansando i codici a barre o QR delle etichette apposte sulle confezioni (54-55), o che sono in grado di consigliare gli alimenti in base alle preferenze dietetiche individuali (56-57). Sono disponibili anche App che guidano il consumatore nella scelta dei cibi durante la spesa utilizzando un sistema a semaforo per classificare gli alimenti confezionati in sani o meno sani (58).

MONITORAGGIO E VALUTAZIONE DELL'EFFICACIA DELLA TERAPIA

L'automonitoraggio costante dei risultati raggiunti rappresenta un'altra componente fondamentale nel controllo del peso (59). L'utilizzo delle App migliora in modo sensibile l'aderenza all'automonitoraggio da parte del paziente rispetto ai tradizionali documenti cartacei (29, 60-62) migliorando così la compliance del paziente con risultati migliori in termini di calo ponderale ed aderenza ad un'alimentazione corretta (47, 62-65). Inoltre, l'automonitoraggio consente una maggiore consapevolezza da parte del paziente dei comportamenti alimentari messi

in atto e della capacità di gestire correttamente la propria salute (32).

L'utilizzo di una qualsiasi App per il monitoraggio della dieta, indipendentemente da quella scelta, si associa a successo nella perdita di peso (61). Va detto tuttavia che l'utilizzo delle App per l'automonitoraggio alimentare è difficile da mantenere nel lungo periodo e l'aderenza iniziale diminuisce rapidamente nel tempo (49, 60, 66). Resta compito del professionista incentivare periodicamente i pazienti all'uso delle App (67). I tassi di insuccesso con le App mHealth sono più alti quando i professionisti le consigliano come unico approccio, e al contrario risultato molto efficaci quando vengono inserite nel contesto di una consulenza con raccomandazioni personalizzate (7). Per questo motivo il ruolo del professionista resta cruciale nel supportare il paziente e indicare una corretta gestione dell'automonitoraggio con l'ausilio delle App.

Anche l'automonitoraggio deve essere ben calibrato per ogni singolo paziente perché se continuo e costante può rivelarsi controproducente; infatti, numerose sono le evidenze che dimostrano come un automonitoraggio intermittente a lungo termine abbia più alte probabilità di successo, in termini di maggiore calo ponderale, rispetto all'automonitoraggio costante (46).

Diversamente, il monitoraggio dell'attività fisica può essere eseguito per periodi prolungati con costanza e senza troppe difficoltà, grazie ai dispositivi indossabili (ad esempio Fitbit®) capaci di effettuare le misurazioni anche in modo passivo e con la possibilità di una sincronizzazione automatica con le App.

La capacità delle App di consentire il monitoraggio da remoto, quasi in tempo reale, delle informazioni relative ai parametri antropometrici, all'alimentazione e all'attività fisica, può contribuire ad aumentare la frequenza delle interazioni paziente-professionista e consentire l'adeguamento dell'intervento nutrizionale in modo più tempestivo. Generalmente le consulenze paziente-professionista sono limitate a incontri in presenza quindi settimanali o mensili e questo potrebbe attenuare il livello di motivazione del paziente e l'aderenza agli schemi alimentari e alle nuove abitudini proposte che facilmente si riduce tra una visita e l'altra. Una consulenza telematica intermedia potrebbe quindi aiutare a mantenere alta la motivazione del paziente nel periodo che intercorre tra le visite in presenza (68-69).

Figura 1 ♦ **Progetto SANI.** Le etichette SANI aiutano a selezionare i prodotti più adeguati alle necessità del paziente al fine di riempire il carrello in modo intelligente per supportare una dieta equilibrata, sana, completa e sostenibile



In effetti, una elevata compliance all'automonitoraggio tramite App consente facilmente di individuare eventuali errori alimentari e comportamentali e quindi identificare i fattori che aiutano o al contrario ostacolano il raggiungimento degli obiettivi fissati. Sarebbe ad esempio utile individuare la frequenza dei pasti o degli spuntini, i pasti fuori casa, l'inattività fisica, la ricerca di cibo o persino la presenza di episodi di alimentazione emotiva nei pazienti con disturbi alimentari (70). Ciò consentirebbe ai professionisti di elaborare e discutere nuove strategie per superare le difficoltà incontrate.

Nella pratica clinica attuale, la revisione dei dati inseriti nelle App durante la consulenza in presenza è poco frequente. Più comunemente i progressi registrati vengono segnalati dal paziente stesso senza un'analisi diretta ai dati riportati (53).

Le App che si integrano in modo diretto sulle piattaforme delle cartelle cliniche (71-74) rappresentano una buona opportunità per rendere le informazioni facilmente accessibili e consultabili (75).

Sebbene non sia facile per i professionisti monitorare tutti i pazienti in tempo reale per fornire un feedback istantaneo, le App e i sistemi di monitoraggio da remoto si stanno evolvendo per facilitare questo processo (76-77).

mHealth: UN ESEMPIO ITALIANO

Un esempio di come il corretto uso delle App possa guidare il consumatore ad una scelta consapevole degli alimenti che compongono la dieta mediterranea, nota per le sue qualità protettive sul sistema cardiovascolare, deriva da un'esperienza italiana realizzata in Abruzzo (78). Con l'obiettivo principale di educare al consumo consapevole di prodotti locali, sani e sostenibili è stato sviluppato il progetto pilota dal titolo SANI. Il progetto si è avvalso della combinazione di diverse competenze nel campo dell'agricoltura, del mondo accademico, del marketing, della comunicazione e della tecnologia al fine di caratterizzare alcuni prodotti agroalimentari locali, tipici della dieta mediterranea, in termini di composizione bromatologica, contaminanti chimici alimentari ed impatto ambientale. Infine, il progetto si proponeva di promuovere gli stessi prodotti attraverso la diffusione dei risultati mediante canali di commercializzazione innovativi. Sono stati analizzati due prodotti agroalimentari tipici dell'area abruzzese, la salsa di pomodoro pera d'Abruzzo e l'olio extravergine di oliva. Le analisi cromatografiche, spettrometriche e di risonanza magnetica hanno rilevato una elevata qualità dei prodotti in termini di contenuto nutrizionale e assenza di contaminanti chimici.

La qualità degli stessi prodotti risultava ottima anche in termini di impatto ecologico, in particolare riguardo al carbon footprint.

La promozione del consumo dei suddetti prodotti è stata effettuata prestando la massima attenzione ai diversi aspetti del sistema alimentare (produzione, trasformazione, distribuzione ed etichettatura) attraverso strategie di marketing e attività di diffusione.

In particolare, per i consumatori, l'etichettatura si è rivelata un prezioso strumento nella scelta/consumo consapevole dei prodotti. Le etichette SANI sono state create in linea con le norme che disciplinano il settore delle indicazioni nutrizionali e sulla salute (79), in modo da riportare sia le caratteristiche nutrizionali sia la loro sostenibilità in termini di carbon footprint. Sono stati scelti colori e icone leggibili e facilmente comprensibili grazie alla collaborazione con esperti designer e professionisti della nutrizione. L'etichetta indicante il carbon footprint è stata progettata con le stesse caratteristiche di quelle già disponibili sul web (il disegno di un piede su fondo verde, con il simbolo dell'anidride carbonica per indicare le emissioni di gas serra - greenhouse gas emissions). Le etichette per le indicazioni dei valori nutrizionali sono state progettate sulla base delle seguenti caratteristiche: a) trasparenza (con informazioni complete e di facile lettura) e b) etichetta "social" (un'etichetta al servizio di persone interessate alla qualità dell'alimento acquistato tracciando l'intera filiera produttiva). Per consentire la completezza dei dati e la loro facile fruibilità, i prodotti erano etichettati come illustrato in figura 1. In particolare, il QR code, scansionabile con qualsiasi cellulare, è stato inserito per poter fornire informazioni in tempo reale ai consumatori.

Sulla base delle informazioni nutrizionali ottenute con il QR code il consumatore era in grado di avere l'esatta percezione dalla qualità del cibo inserito nel carrello della spesa sia in termini di potere nutrizionale sia in termini di filiera produttiva potendo così selezionare alimenti "sani" che rispecchiassero i rapporti della classica piramide alimentare tipica della dieta mediterranea.

NOTE DI NORMATIVA SULLE APP

Recenti report indicano che molti professionisti della nutrizione utilizzano App per la salute nella loro pratica clinica. L'83% dei dietisti statunitensi consiglia diverse App

per supportare il percorso nutrizionale prescritto (80). Dati molto simili derivano dal Canada, Australia, Nuova Zelanda e Gran Bretagna (53) mentre ad oggi non sembra disponibile un report italiano sull'utilizzo delle App di mHealth nel campo della nutrizione.

Come emerso dalla VIII Conferenza Nazionale sui Dispositivi Medici (DM) del Ministero della Salute italiano, le App utilizzate in ambito sanitario possono essere distinte fondamentalmente in due categorie: quelle che soddisfano e quelle che non soddisfano la definizione di DM contenuta nelle direttive europee (avere pertanto il marchio CE) (81).

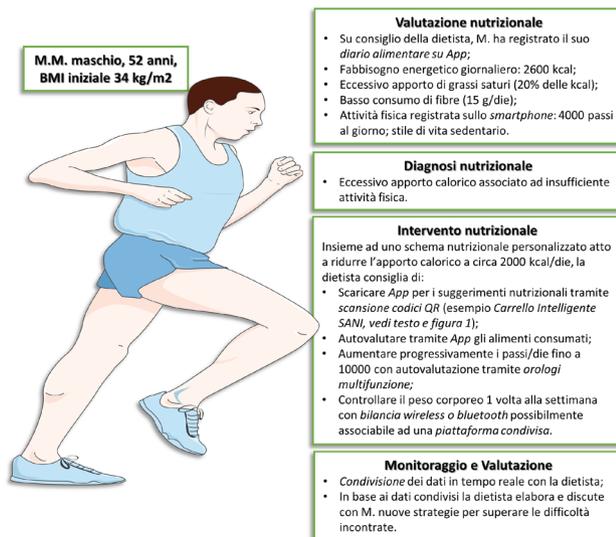
I software che possono essere utilizzati anche in un contesto sanitario, ma che non soddisfano la definizione di DM in quanto non contribuiscono all'esecuzione di un atto medico, ricadono nel quadro più generale della direttiva della Unione Europea sui diritti dei consumatori. Le App che corrispondono alla definizione di DM sono considerate dispositivi attivi per l'esecuzione di un atto medico. Tuttavia, secondo il Ministero, presentano ancora diverse criticità che riguardano soprattutto la tutela della privacy ma anche: a) l'elevato numero di App reperibili autonomamente tramite web; b) l'eccessiva facilità di accesso e utilizzo con scarsa possibilità di controllo da parte del professionista della nutrizione dei processi successivi al download; c) il possibile utilizzo improprio delle App; d) le diversità strutturali con il settore di DM 'classici' e infine e) la assenza di protocolli di verifica e validazione specifici (81).

CONCLUSIONI

Dal momento che il mercato si sta adoperando sempre più per soddisfare le aspettative dei consumatori nell'ottenere dei servizi sanitari di alta qualità, convenienti e accessibili, le App e le altre tecnologie mHealth rappresentano un'opportunità per supportare i professionisti della nutrizione senza importanti costi aggiuntivi.

Sono necessarie istruzione e formazione continue dei professionisti da parte degli albi di appartenenza per uniformare e migliorare la loro capacità e la loro motivazione nell'utilizzare le tecnologie della salute, e quindi guardare alle App come strumenti di supporto alla normale pratica clinica (Fig. 2) che aggiungono valore piuttosto che rappresentare una minaccia per la loro professione (5, 53). Al contrario, l'integrazione di alcune App nella rou-

Figura 2 ♦ Esempio pratico di come le applicazioni per smartphone (App) possano migliorare tutte le fasi dell'approccio "classico" al paziente da parte dei professionisti della nutrizione



tine ambulatoriale potrebbe consentire al professionista di dedicare più tempo all'educazione comportamentale e alimentare. Dopo una attenta valutazione dell'idoneità dei propri pazienti all'utilizzo della tecnologia (82), queste App potrebbero essere consigliate come supporto per fornire maggiori informazioni sui consigli nutrizionali e per una migliore aderenza al cambiamento dello stile di vita. Inoltre, permetterebbero una migliore comunicazione paziente-professionista grazie al monitoraggio e alla valutazione in tempo reale dei progressi ottenuti.

BIBLIOGRAFIA

1. Fitzgerald N, Morgan KT, Slawson DL. Practice Paper of the Academy of Nutrition and Dietetics Abstract: The Role of Nutrition in Health Promotion and Chronic Disease Prevention. *J Acad Nutr Diet* 113: 983, 2013. doi: 10.1016/j.jand.2013.05.007.
2. Di Cesare M, Bentham J, Stevens GA, Zhou B, Danaei G, Lu Y, et al. Trends in adult body-mass index in 200 countries from 1975 to 2014: a pooled analysis of 1698 population-based measurement studies with 19.2 million participants. *Lancet* 387: 1377-1396, 2016. doi: 10.1016/S0140-6736(16)30054-X.
3. Ng M, Fleming T, Robinson M, Thomson B, Graetz N, Margono C, et al. Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980-2013: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet* 384 :766-781, 2014. doi: 10.1016/S0140-6736(14)60460-8.
4. GLOBAL STATUS REPORT on noncommunicable diseases 2014 "Attaining the nine global noncommunicable diseases targets; a shared responsibility" n.d.
5. Rhea M, Bettles C. Future changes driving dietetics workforce supply and demand: future scan 2012-2022. *J Acad Nutr Diet* 112(Suppl 1), 2012.
6. Digital health n.d. <https://www.who.int/reproductive-health/publications/mhealth/en/>.
7. MS Institute for Healthcare Informatics, Patient Adoption of mHealth: Use, Evidence and Remaining Barriers to Mainstream Acceptance, 2015. <http://www.imshealth.com/portal/site/imshealth/menuitem.762a961826aad98f53c753c71ad8c22a/?vgnnextoid=365656f1603bf4> n.d.
8. Paul, Duncan DT. Health App Use Among US Mobile Phone Owners: A National Survey. *JMIR Mhealth Uhealth* 3(4): E101, 2015. doi: 10.1016/S0140-6736(14)60460-8.
9. Lacey K, Pritchett E. Nutrition Care Process and Model: ADA adopts road map to quality care and outcomes management. *J Am Diet Assoc* 103: 1061-1072, 2003. doi: 10.1016/S0002-8223(03)00971-4.
10. Academy of Nutrition and Dietetics, Nutrition Terminology Reference Manual (eNCPT): Dietetics Language for Nutrition Care, 2016. <http://ncpt.webauthor.com>.
11. ICHIMASA A. Review of the Effectiveness of the Nutrition Care Process. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)* 61: S41-3, 2015. doi: 10.3177/JNSV.61.S41.
12. Gibson RS. Measuring Food Consumption of Individuals, Principles of Nutritional Assessment. Oxford University Press, New York, 2005.
13. Deloitte, 2016 Global Mobile Consumer Survey: US edition The market creating power of mobile, 2016. <http://www.deloitte.com/us/mobileconsumer>.
14. Hutchesson MJ, Rollo ME, Callister R, Collins CE. Self-Monitoring of Dietary Intake by Young Women: Online Food Records Completed on Computer or Smartphone Are as Accurate as Paper-Based Food Records but More Acceptable. *J Acad Nutr Diet* 115: 87-94, 2015. doi: 10.1016/j.jand.2014.07.036.
15. Carter MC, Burley VJ, Nykjaer C, Cade JE. My Meal Mate (MMM): Validation of the diet measures captured on a

- smartphone application to facilitate weight loss. *Br J Nutr* 109: 539-546, 2013. doi: 10.1017/S0007114512001353.
16. Rangan AM, O'Connor S, Giannelli V, Yap ML, Tang LM, Roy R, et al. Electronic Dietary Intake Assessment (e-DIA): Comparison of a Mobile Phone Digital Entry App for Dietary Data Collection With 24-Hour Dietary Recalls. *JMIR Mhealth Uhealth* 3(4): E98, 2015. doi: 10.2196/MHEALTH.4613.
 17. Rangan AM, Tieleman L, Louie JCY, Tang LM, Hebden L, Roy R, et al. Electronic Dietary Intake Assessment (e-DIA): relative validity of a mobile phone application to measure intake of food groups. *Br J Nutr* 115: 2219-2226, 2016. doi: 10.1017/S0007114516001525.
 18. Juliana, Cade JE, Allman-Farinelli M. The Most Popular Smartphone Apps for Weight Loss: A Quality Assessment. *JMIR Mhealth Uhealth* 3(4): E104, 2015. doi: 10.2196/MHEALTH.4334.
 19. Hales S, Dunn C, Wilcox S, Turner-McGrievy GM. Is a Picture Worth a Thousand Words? Few Evidence-Based Features of Dietary Interventions Included in Photo Diet Tracking Mobile Apps for Weight Loss. doi: 10.1177/1932296816651451.
 20. Boushey CJ, Spoden M, Zhu FM, Delp EJ, Kerr DA. New mobile methods for dietary assessment: Review of image-assisted and image-based dietary assessment methods. *Proc Nutr Soc* 76: 283-294, 2017. doi: 10.1017/S0029665116002913.
 21. Photocarb | Portale Medtronic operatori sanitari | Medtronic HCP Portal n.d. <https://pro.medtronic-diabete.it/prodotti/photocarb>.
 22. Evenson KR, Goto MM, Furberg RD. Systematic review of the validity and reliability of consumer-wearable activity trackers. *Int J Behav Nutr Phys Act* 12, 2015. doi: 10.1186/s12966-015-0314-1.
 23. Lee JM, Kim Y, Welk GJ. Validity of consumer-based physical activity monitors. *Med Sci Sports Exerc* 46: 1840-1848, 2014. doi: 10.1249/MSS.0000000000000287.
 24. FC Software Solutions, IDNT App, 2014. www.IDNT.com.au.
 25. FC Software Solutions, Kalix, 2014. www.kalixhealth.com/.
 26. Metadieta, Meteda n.d. <https://www.metadieta.it/software/>.
 27. Schoeppe S, Alley S, Van Lippevelde W, Bray NA, Williams SL, Duncan MJ, et al. Efficacy of interventions that use apps to improve diet, physical activity and sedentary behaviour: A systematic review. *Int J Behav Nutr Phys Act* 13, 2016. doi: 10.1186/s12966-016-0454-y.
 28. Coughlin SS, Whitehead M, Sheats JQ, Mastromonico J, Hardy D, Smith SA. Smartphone Applications for Promoting Healthy Diet and Nutrition: A Literature Review. *Jacobs J Food Nutr* 2(3): 021, 2015.
 29. Semper HM, Povey R, Clark-Carter D. A systematic review of the effectiveness of smartphone applications that encourage dietary self-regulatory strategies for weight loss in overweight and obese adults. *Obes Rev* 17: 895-906, 2016. doi: 10.1111/obr.12428.
 30. Kelli, Capra S, Bauer J. A Framework to Assist Health Professionals in Recommending High-Quality Apps for Supporting Chronic Disease Self-Management: Illustrative Assessment of Type 2 Diabetes Apps. *JMIR Mhealth Uhealth* 3(3): E87, 2015. doi: 10.2196/MHEALTH.4532.
 31. Campbell J, Porter J. Dietary mobile apps and their effect on nutritional indicators in chronic renal disease: A systematic review. *Nephrology* 20: 744-751, 2015. doi: 10.1111/NEP.12500.
 32. Cezar B, Araújo VE de, Godói IP, Lemos LLP de, Godman B, Bennie M, et al. Efficacy of Mobile Apps to Support the Care of Patients With Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *JMIR Mhealth Uhealth* 5(3): E4, 2017. doi: 10.2196/MHEALTH.6309.
 33. Garabedian LF, Ross-Degnan D, Wharam JF. Mobile Phone and Smartphone Technologies for Diabetes Care and Self-Management. *Curr Diab Rep* 15, 2015. doi: 10.1007/s11892-015-0680-8.
 34. Svetkey LP, Batch BC, Lin P-H, Intille SS, Corsino L, Tyson CC, et al. Cell phone intervention for you (CITY): A randomized, controlled trial of behavioral weight loss intervention for young adults using mobile technology. *Obesity* 23: 2133-2141, 2015. doi: 10.1002/OBY.21226.
 35. Michie S, Abraham C, Whittington C, McAteer J, Gupta S. Effective Techniques in Healthy Eating and Physical Activity Interventions: A Meta-Regression. *Heal Psychol* 28: 690-701, 2009. doi: 10.1037/A0016136.
 36. Carver CS, Scheier MF. Control theory: A useful conceptual framework for personality-social, clinical, and health psychology. *Psychol Bull* 92: 111-135, 1982. doi: 10.1037/0033-2909.92.1.111.
 37. Bardus M, van Beurden SB, Smith JR, Abraham C. A review and content analysis of engagement, functionality, aesthetics, information quality, and change tech-

- niques in the most popular commercial apps for weight management. *Int J Behav Nutr Phys Act* 13, 2016. doi: 10.1186/s12966-016-0359-9.
38. Jordan, McPherson A, Hamilton J, Birken C, Coons M, Iyer S, et al. Mobile Apps for Weight Management: A Scoping Review. *JMIR Mhealth Uhealth* 4(3): E87, 2016. doi: 10.2196/MHEALTH.5115.
 39. Hoppe CD, Cade JE, Carter M. An evaluation of diabetes targeted apps for Android smartphone in relation to behaviour change techniques. *J Hum Nutr Diet* 30: 326-338, 2017. doi: 10.1111/JHN.12424.
 40. Azar KMJ, Lesser LI, Laing BY, Stephens J, Aurora MS, Burke LE, et al. Mobile Applications for Weight Management: Theory-Based Content Analysis. *Am J Prev Med* 45: 583-589, 2013. doi: 10.1016/J.AMEPRE.2013.07.005.
 41. Conroy DE, Yang CH, Maher JP. Behavior Change Techniques in Top-Ranked Mobile Apps for Physical Activity. *Am J Prev Med* 46: 649-652, 2014. doi: 10.1016/J.AMEPRE.2014.01.010.
 42. Direito A, Pfaeffli Dale L, Shields E, Dobson R, Whitaker R, Maddison R. Do physical activity and dietary smartphone applications incorporate evidence-based behaviour change techniques? *BMC Public Heal* 14(646): 1-7, 2014. doi: 10.1186/1471-2458-14-646.
 43. Zahry NR, Cheng Y, Peng W. Content Analysis of Diet-Related Mobile Apps: A Self-Regulation Perspective 31(10): 1301-1310, 2016. doi: 10.1080/10410236.2015.1072123.
 44. Hood M, Wilson R, Corsica J, Bradley L, Chirinos D, Vivo A. What do we know about mobile applications for diabetes self-management? A review of reviews. *J Behav Med* 39: 981-994, 2016. doi: 10.1007/S10865-016-9765-3.
 45. Dietitians of Canada, eaTracker.ca - Scientific basis of eaTracker 2016.
 46. Lieffers JRL, Haresign H, Mehling C, Hanning RM. A retrospective analysis of real-world use of the eaTracker® My Goals website by adults from Ontario and Alberta, Canada 2016. doi: 10.1186/s12889-016-3640-6.
 47. Serrano KJ, Yu M, Coa KI, Collins LM, Atienza AA. Mining health app data to find more and less successful weight loss subgroups. *J Med Internet Res* 18: e5473, 2016. doi: 10.2196/jmir.5473.
 48. Allen JK, Stephens J, Dennison Himmelfarb CR, Stewart KJ, Hauck S. Randomized controlled pilot study testing use of smartphone technology for obesity treatment. *J Obes* 2013; 2013. doi: 10.1155/2013/151597.
 49. Laing BY, Mangione CM, Tseng CH, Leng M, Vaisberg E, Mahida M, et al. Effectiveness of a smartphone application for weight loss compared with usual care in overweight primary care patients. *Ann Intern Med* 161: S5-12, 2014. doi: 10.7326/M13-3005.
 50. I J, Agudo-Conde C, Martin-Cantera C, González-Viejo MN, Fernandez-Alonso MC, Arieteleanizbeaskoa MS, et al. Short-Term Effectiveness of a Mobile Phone App for Increasing Physical Activity and Adherence to the Mediterranean Diet in Primary Care: A Randomized Controlled Trial (EVIDENT II Study). *J Med Internet Res* 18(12): E331, 2016. doi: 10.2196/JMIR.6814.
 51. Heidi, Torbjørnsen A, Wahl AK, Jennum AK, Småstuen MC, Årsand E, et al. A Mobile Health Intervention for Self-Management and Lifestyle Change for Persons With Type 2 Diabetes, Part 2: One-Year Results From the Norwegian Randomized Controlled Trial RENEWING HEALTH. *JMIR Mhealth Uhealth* 2(4): E57, 2014. doi: 10.2196/MHEALTH.3882.
 52. Smith A, U.S. Smartphone Use in 2015, 2015. http://www.pewinternet.org/files/2015/03/PI_Smartphones_0401151.pdf.
 53. Chen J, Lieffers J, Bauman A, Hanning R, Allman-Farinelli M. The use of smartphone health apps and other mobile health (mHealth) technologies in dietetic practice: a three country study. *J Hum Nutr Diet* 30: 439-452, 2017. doi: 10.1111/JHN.12446.
 54. Fooducate Ltd., Fooducate Lose Weight, Eat Healthy, Get Motivated, 2010. <https://itunes.apple.com/us/app/fooducate-lose-weight-eat-healthy-get-motivated/id398436747?mt=8>.
 55. Academy of Nutrition and Dietetics, Fooducate, 2012. <http://www.foodandnutrition.org/Winter-2012/APP-REVIEW-Fooducate/>.
 56. YottaMark Inc., ShopWell Healthy Diet & Grocery Food Scanner, 2010. <https://itunes.apple.com/us/app/shopwell-healthy-diet-grocery-food-scanner/id393422300?mt=8>.
 57. Academy of Nutrition and Dietetics, ShopWell, 2013. <http://www.foodandnutrition.org/July-August-2013/ShopWell/>. n.d.
 58. Debédát J, Clément K, Aron-Wisnewsy J. Gut Microbiota Dysbiosis in Human Obesity: Impact of Bariatric Surgery. *Curr Obes Rep* 8: 229-242, 2019. doi: 10.1007/s13679-019-00351-3.

59. Burke LE, Wang J, Sevick MA. Self-Monitoring in Weight Loss: A Systematic Review of the Literature. *J Am Diet Assoc* 111: 92-102, 2011. doi: 10.1016/J.JADA.2010.10.008.
60. Clare M, Burley VJ, Nykjaer C, Cade JE. Adherence to a Smartphone Application for Weight Loss Compared to Website and Paper Diary: Pilot Randomized Controlled Trial. *J Med Internet Res* 15(4): E32, 2013. doi: 10.2196/JMIR.2283.
61. Thompson-Felty C, Johnston CS. Adherence to Diet Applications Using a Smartphone Was Associated with Weight Loss in Healthy Overweight Adults Irrespective of the Application. *J Diabetes Sci Technol* 11: 184-185, 2017. doi: 10.1177/1932296816656209.
62. Turner-McGrievy GM, Beets MW, Moore JB, Kaczynski AT, Barr-Anderson DJ, Tate DF. Comparison of traditional versus mobile app self-monitoring of physical activity and dietary intake among overweight adults participating in an mHealth weight loss program. *J Am Med Informatics Assoc* 20: 513-518, 2013. doi: 10.1136/AMIAJNL-2012-001510.
63. Chin SO, Keum C, Woo J, Park J, Choi HJ, Woo JT, et al. Successful weight reduction and maintenance by using a smartphone application in those with overweight and obesity. *Sci Rep* 6, 2016. doi: 10.1038/srep34563.
64. Carter MC, Burley VJ, Cade JE. Weight loss associated with different patterns of self-monitoring using the mobile phone app my meal mate. *JMIR MHealth UHealth* 5: e4520, 2017. doi: 10.2196/mhealth.4520.
65. Jacobs S, Radnitz C, Hildebrandt T. Adherence as a predictor of weight loss in a commonly used smartphone application. *Obes Res Clin Pract* 11: 206-214, 2017. doi: 10.1016/J.ORCP.2016.05.001.
66. P. Farago, App engagement: The matrix reloaded, 2012. <http://furrymobile.tumblr.com/post/113379517625/app-engagement-the-matrix-reloaded>.
67. David, Cuijpers P, Lehman K. Supportive Accountability: A Model for Providing Human Support to Enhance Adherence to eHealth Interventions. *J Med Internet Res* 13(1): E30, 2011. doi: 10.2196/JMIR.1602.
68. Stein K. Remote Nutrition Counseling: Considerations in a New Channel for Client Communication. *J Acad Nutr Diet* 115: 1561-1576, 2015. doi: 10.1016/J.JAND.2015.06.375.
69. Academy of Nutrition and Dietetics N. Terminology Reference Manual (eNCPT): Dietetics Language for Nutrition Care, 2016.
70. Recovery Record Inc., Recovery Record, 2013. <https://www.recoveryrecord.com/>
71. Healthie, Healthie EHR & Telehealth for Dietitians 2016.
72. Xyris Software, Easy Diet Diary Connect 2016.
73. Barnett J, Harricharan M, Fletcher D, Gilchrist B, Coughlan J. MyPace: An integrative health platform for supporting weight loss and maintenance behaviors. *IEEE J Biomed Heal Informatics* 19: 109-116, 2015. doi: 10.1109/JBHI.2014.2366832.
74. Harricharan M, Gemen R, Celemín LF, Fletcher D, Looy AE de, Wills J, et al. Integrating mobile technology with routine dietetic practice: the case of myPace for weight management. *Proc Nutr Soc* 74: 125-129, 2015. doi: 10.1017/S0029665115000105.
75. Juliana, Lieffers J, Bauman A, Hanning R, Allman-Farinelli M. Designing Health Apps to Support Dietetic Professional Practice and Their Patients: Qualitative Results From an International Survey. *JMIR Mhealth Uhealth* 5(3): E40, 2017. doi: 10.2196/MHEALTH.6945.
76. Tate DF, Jackvony EH, Wing RR. A Randomized Trial Comparing Human e-Mail Counseling, Computer-Automated Tailored Counseling, and No Counseling in an Internet Weight Loss Program. *Arch Intern Med* 166: 1620-1625, 2006. doi: 10.1001/ARCHINTE.166.15.1620.
77. Ambeba EJ, Ye L, Sereika SM, Styn MA, Acharya SD, Sevick MA, et al. The use of mHealth to deliver tailored messages reduces reported energy and fat intake. *J Cardiovasc Nurs* 30: 35-43, 2015. doi: 10.1097/JCN.000000000000120.
78. Formoso G, Pipino C, Antonia Baldassarre MP, Del Boccio P, Zucchelli M, D'Alessandro N, et al. An Italian innovative small-scale approach to promote the conscious consumption of healthy food. *Appl Sci* 10, 2020. doi: 10.3390/app10165678.
79. Reuterswärd AL. The new EC Regulation on nutrition and health claims on foods. *Scand J Food Nutr* 51: 100, 2007. doi: 10.1080/17482970701685625.
80. Saucedo A, Frederico C, Pellechia K, Starin D. Results of the Academy of Nutrition and Dietetics' Consumer Health Informatics Work Group's 2015 Member App Technology Survey. *J Acad Nutr Diet* 2016.
81. Ministero della Salute. Tavolo di lavoro sulla m-Health 2015. <https://www.salute.gov.it/portale/temi/documenti/dispositiviMedici/conferenza/47.pdf>.

82. Bhavnani SP, Narula J, Sengupta PP. Mobile technology and the digitization of healthcare. *Eur Heart J* 37: 1428-1438, 2016. doi:10.1093/EURHEARTJ/EHV770.

Linee Guida per la terapia del diabete mellito di tipo 2

Edoardo Mannucci¹, Riccardo Candido², Lina delle Monache³, Marco Gallo⁴, Andrea Giaccari⁵, Maria Luisa Masini⁶, Angela Mazzone⁷, Gerardo Medea⁸, Basilio Pintaudi⁹, Giovanni Targher¹⁰, Marina Trento¹¹, Giuseppe Turchetti¹², Valentina Lorenzoni¹², Matteo Monami¹; for Società Italiana di Diabetologia (SID) and Associazione Medici Diabetologi (AMD)

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

SOMMARIO

275	LISTA DI ABBREVIAZIONI E ACRONIMI
276	GRUPPO DI SVILUPPO DELLA LINEA GUIDA
277	POLICY PER LA GESTIONE DEL CONFLITTO DI INTERESSE
278	DICHIARAZIONE POTENZIALI CONFLITTI DI INTERESSE
279	FINANZIAMENTO DELLA LINEA GUIDA
279	SINTESI DELLE RACCOMANDAZIONI
279	1. Obiettivi terapeutici
280	2. Terapia nutrizionale
281	3. Esercizio fisico
281	4. Terapia educativa
282	5. Terapia farmacologica
285	6. Monitoraggio glicemico
286	1. OBIETTIVI TERAPEUTICI
286	1.1. TERAPIE ASSOCIATE AD IPOGLICEMIA
286	VALUTAZIONE
289	1.2. TERAPIE NON ASSOCIATE AD IPOGLICEMIA
289	1.2.1. VALUTAZIONE PER OBIETTIVI DI HbA _{1c} <53 mmol/mol (7%)
292	1.2.2. VALUTAZIONE PER OBIETTIVI DI HbA _{1c} ≤48 mmol/mol (6,5%)
295	2. TERAPIA NUTRIZIONALE
295	2.1. TERAPIA NUTRIZIONALE STRUTTURATA
295	VALUTAZIONE
297	2.2. TIPOLOGIA DI TERAPIA NUTRIZIONALE PER IL DIABETE
297	VALUTAZIONE

300 3. ESERCIZIO FISICO

300 3.1. ESERCIZIO FISICO E DIABETE DI TIPO 2

300 VALUTAZIONE

302 3.2. DURATA DELL'ESERCIZIO FISICO AEROBIO

302 VALUTAZIONE

304 3.3. TIPOLOGIA DI ESERCIZIO FISICO

304 VALUTAZIONE

307 4. TERAPIA EDUCAZIONALE

307 4.1. TERAPIA EDUCAZIONALE STRUTTURATA

307 VALUTAZIONE

309 4.2. TERAPIA EDUCAZIONALE DI GRUPPO E INDIVIDUALE

309 VALUTAZIONE

312 5. TERAPIA FARMACOLOGICA

312 5.1. TERAPIE PER IL DIABETE IN ASSENZA DI MALATTIE CARDIOVASCOLARI

312 VALUTAZIONE

314 5.2. TERAPIE PER IL DIABETE IN PRESENZA DI MALATTIE CARDIOVASCOLARI CON O SENZA SCOMPENSO
CARDIACO

316 VALUTAZIONE (relativa ad entrambi i quesiti)

318 5.4. TERAPIA CON INSULINA BASALE

318 VALUTAZIONE

320 5.5. TERAPIA CON INSULINA PRANDIALE

320 VALUTAZIONE

322 5.6. TERAPIA INSULINICA CON MICROINFUSORI

323 VALUTAZIONE

325 6. MONITORAGGIO GLICEMICO

325 6.1. MONITORAGGIO GLICEMICO STRUTTURATO

325 VALUTAZIONE

326 6.2. MONITORAGGIO GLICEMICO IN CONTINUO

327 VALUTAZIONE

329 Bibliografia essenziale**LISTA DI ABBREVIAZIONI E ACRONIMI**

LG: Linea Guida

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

ISS: Istituto Superiore di Sanità

AMSTAR: A Measurement Tool to Assess systematic Reviews

CDI: Conflitto Di Interesse

MACE: Eventi Avversi Cardiovascolari Maggiori

OR: Odds Ratio

RR: Rischio Relativo

IMC: Indice di Massa Corporea

DM: Differenza Media (pesata)

QALY: Quality Adjusted Life Years (anni di vita aggiustati per qualità)

min: minuti

ICUR: incremental cost-utility ratio

ICER: incremental cost-effectiveness ratio

SoC: Standard of Care

GLP-1 RA: Agonisti recettoriali del Glucagon-Like Peptide-1

SGLT-2i: Inibitori del cotrasportatore sodio-glucosio-2

DPP-4i: Inibitori della DiPeptidyl Peptidase-4

SU: Sulfaniluree

BMI: Body Mass Index

CCS: Charlson Comorbidity Score

WTP: willingness to pay

GRUPPO DI SVILUPPO DELLA LINEA GUIDA

COORDINATORE

Edoardo Mannucci

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

MEMBRI DEL PANEL

Riccardo Candido	Diabetologo; Centro diabetologico - Distretto 3, Azienda Sanitaria Universitaria Integrata di Trieste, Trieste.
Lina Delle Monache	Consigliere Nazionale FAND, Milano; Italia. Presidente FederDiabete Lazio, Referente Associazioni di Pazienti del <i>Patient Advocacy Lab</i> di ALTEMS Università Cattolica del Sacro Cuore, Coordinatore del Gruppo di Partecipazione della Regione Lazio "Diabete, Malattie Metaboliche ed Endocrinologiche" e membro della Cabina di Regia della Cronicità della Regione Lazio, Roma.
Marco Gallo	Diabetologo; SC Endocrinologia e Malattie Metaboliche AO SS. Antonio e Biagio e Cesare Arrigo, Alessandria.
Andrea Giaccari	Diabetologo; Centro per le Malattie Endocrine e Metaboliche e Team Diabete, Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli IRCCS ed Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma.
Maria Luisa Masini	Dietista; Università degli Studi di Firenze, Firenze.
Angela Mazzone	Infermiera collocata a riposo; in precedenza, UOC Diabetologia, Genova.
Gerardo Medea	Medico di medicina generale; Società Italiana di Medicina Generale (SIMG).
Basilio Pintaudi	Diabetologo; Unità di Diabetologia, Ospedale Niguarda Cà Granda, Milano.
Giovanni Targher	Diabetologo; U.O.C. di Endocrinologia, Diabetologia e Malattie del Metabolismo, Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata di Verona.
Marina Trento	Pedagogista; Laboratorio di Pedagogia Clinica, Dipartimento di Scienze Mediche, Università di Torino, Torino.
Giuseppe Turchetti	Farmacoeconomista; Istituto di Management, Scuola Superiore Sant'Anna, Pisa.

EVIDENCE REVIEW TEAM

Matteo Monami	Diabetologo; SODc Diabetologia e Malattie del Metabolismo; Azienda Ospedaliero-Universitaria Careggi e Università degli Studi di Firenze, Firenze.
Valentina Lorenzoni	Farmacoeconomista; Istituto di Management, Scuola Superiore Sant'Anna, Pisa.

REVISORI ESTERNI

Gian Paolo Fadini	Dipartimento di Medicina, Università di Padova, Padova; Italia.
-------------------	---

- Gianluca Perseghin Diabetologo; UO di Medicina Metabolica Policlinico di Monza, Università degli Studi di Milano Bicocca.
- Antonio Nicolucci Center for Outcomes Research and Clinical Epidemiology - CORESEARCH, Pescara, Italia.

POLICY PER LA GESTIONE DEL CONFLITTO DI INTERESSE

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

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

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

Riguardo la tipologia di interesse, si distingue fra:

1. interessi economici: le relazioni finanziarie con organizzazioni che investono direttamente in prodotti o servizi rilevanti per l’argomento trattato. Ci si riferisce a qualunque valore monetario riferito al pagamento diretto per servizi, partecipazioni azionarie, *stock options* o altre quote di partecipazione, proprietà sui diritti intellettuali (patenti, copyright royalties). All’interno di questa tipologia, si distingue fra:
 - a. interesse economico personale, cioè riferito a opportunità di guadagno economico per sé
 - b. interesse economico familiare, cioè riferito a opportunità di guadagno economico per i propri familiari
 - c. interesse economico istituzionale, cioè riferito a un pagamento o altro beneficio ricevuto non personalmente dal soggetto ma dal dipartimento o struttura in cui esso opera e/o ha responsabilità gestionali.
2. interessi economici indiretti (o interessi intellettuali): si riferiscono ad avanzamenti di carriera, prestigio sociale e convinzioni personali.

Sia gli interessi economici sia gli interessi intellettuali possono essere:

- a. specifici: direttamente associati all’argomento oggetto della LG
- b. non-specifici: non direttamente associati all’argomento oggetto della LG.

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

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

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

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

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

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

L’interesse è considerato minimo o insignificante (livello 1) se è improbabile che influenzi il giudizio del soggetto. In questo caso, non è necessario intraprendere alcuna azione.

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

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

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

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

DICHIARAZIONE POTENZIALI CONFLITTI DI INTERESSE

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

Di seguito la sintesi delle dichiarazioni dei singoli membri (versione estesa in appendice).

MEMBRI DEL PANEL

Edoardo Mannucci	ha ricevuto compensi per formazione interna da Mundipharma; per attività formative o congressuali da Abbott, Eli Lilly e Novo Nordisk.
Riccardo Candido	ha ricevuto compensi per consulenze/partecipazione ad advisory board da Boehringer Ingelheim, Eli Lilly, Merck, Menarini e Roche; per attività formative o congressuali da Abbott, Eli Lilly, Mundipharma, Novo Nordisk, Sanofi.
Lina Delle Monache	non ha potenziali conflitti di interesse da dichiarare.
Marco Gallo	non ha potenziali conflitti di interesse da dichiarare.
Andrea Giaccari	ha ricevuto compensi per consulenze/partecipazione ad advisory board/formazione interna da Abbott, AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Eli Lilly, Merck, Mundipharma, Novo Nordisk e Sanofi; la struttura di appartenenza ha ricevuto finanziamenti per ricerca da Amgen e AstraZeneca.
Maria Luisa Masini	non ha potenziali conflitti di interesse da dichiarare.
Angela Mazzone	non ha potenziali conflitti di interesse da dichiarare.

Gerardo Medea	ha ricevuto compensi per consulenze/partecipazione ad advisory board/formazione interna da AstraZeneca e Grunenthal.
Basilio Pintaudi	ha ricevuto compensi per consulenze, attività formative o congressuali da Eli Lilly e Novo Nordisk.
Giovanni Targher Marina Trento	ha ricevuto compensi per partecipazione ad advisory board da Novartis. non ha potenziali conflitti di interesse da dichiarare.
Giuseppe Turchetti	ha ricevuto compensi per attività formative o congressuali da Eli Lilly; la struttura di appartenenza ha ricevuto finanziamenti per ricerca da Merck.

EVIDENCE REVIEW TEAM

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

Valentina Lorenzoni non ha nessun conflitto di interesse rilevante.

REVISORI ESTERNI

Gian Paolo Fadini	ha ricevuto compensi per ricerca da Mundipharma; per consulenze/partecipazione ad advisory board da Abbott, Boehringer, Novo Nordisk, Lilly; per partecipazione a congressi da Abbott, Novo Nordisk, Sanofi, Boehringer e AstraZeneca.
Gianluca Perseghin	ha ricevuto compensi per consulenze/partecipazione ad advisory board da AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Eli Lilly, Merck, Novo Nordisk, PicDare.
Antonio Nicolucci	ha ricevuto finanziamenti per ricerca da Sanofi e Novo Nordisk.

FINANZIAMENTO DELLA LINEA GUIDA

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

Per la metodologia di sviluppo della presente LG si rimanda alla pubblicazione sul sito dell'ISS¹.

SINTESI DELLE RACCOMANDAZIONI

1. OBIETTIVI TERAPEUTICI

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

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

Giustificazione

Numerose evidenze provenienti da trial clinici randomizzati mostrano come un più accurato controllo glicemico sia efficace nel ridurre le complicanze croniche del diabete di tipo 2, suggerendo il raggiungimento ed il mantenimento di valori di l'HbA_{1c} inferiori a 58 mmol/mol (7.5%). In particolare, vi è una riduzione significativa del rischio di ictus non fatale con un profilo favorevole per quanto riguarda considerazioni farmacoeconomiche.

Target di HbA_{1c} più stringenti (inferiori a 48 mmol/mol o 6.5%), pur riducendo il rischio di complicanze microvascolari (non di quelle macrovascolari o della mortalità) hanno, invece, un rapporto rischio-beneficio sfavorevole a causa del

maggior rischio di ipoglicemie severe; pertanto il raggiungimento di target più ambiziosi non sembra raccomandabile nei pazienti trattati con farmaci in grado di indurre ipoglicemia.

1.2.1. Si raccomanda un target di HbA_{1c} inferiore 53 mmol/mol (7%) in pazienti con diabete di tipo 2 trattati con farmaci non associati ad ipoglicemia.

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

Giustificazione

Numerose evidenze provenienti da trial clinici randomizzati mostrano come un più accurato controllo glicemico sia efficace nel ridurre le complicanze croniche del diabete di tipo 2, suggerendo il raggiungimento ed il mantenimento di valori di l'HbA_{1c} inferiori a 53 mmol/mol (7%). In particolare, vi è una riduzione significativa del rischio di complicanze macrovascolari con un rapporto costo/beneficio variabile per quanto riguarda gli aspetti farmacoeconomici.

1.2.2. Si suggerisce un target di HbA_{1c} inferiore o uguale a 48 mmol/mol (6.5%) in pazienti con diabete di tipo 2 trattati con farmaci non associati ad ipoglicemia.

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

Giustificazione

La mancanza di dati sugli effetti del raggiungimento e mantenimento di livelli di HbA_{1c} più stringenti non permettono di supportare una raccomandazione a favore di target di HbA_{1c} inferiori o uguali 48 mmol/mol (6.5%). Tuttavia, visto le evidenze indirette derivanti da trial con target di HbA_{1c} al di sotto di 48 mmol/mol (6.5%) effettuati con farmaci associati ad ipoglicemia, è possibile che raggiungere un controllo glicemico più ambizioso possa essere più efficace sulla riduzione del rischio di complicanze microvascolari. Studi di farmacoeconomia sembrano suggerire un minore utilizzo di risorse da parte dei sistemi sanitari nei pazienti con livelli di HbA_{1c} più bassi, con meno ospedalizzazioni per complicanze croniche del diabete, quando ottenuti con farmaci non associati ad ipoglicemia.

2. TERAPIA NUTRIZIONALE

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

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

Giustificazione

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

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

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

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

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

Giustificazione

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

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

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

3. ESERCIZIO FISICO

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

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

Giustificazione

Nei pazienti con diabete mellito di tipo 2, l'esercizio fisico determina una piccola ma significativa riduzione di HbA_{1c} e massa grassa, senza alcun effetto sfavorevole e costi aggiuntivi. La qualità delle evidenze disponibili è sufficiente per formulare una raccomandazione, ma l'esiguità dei campioni studiati e alcuni limiti metodologici degli studi ne riducono la forza.

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

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

Giustificazione

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

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

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

Giustificazione

La preferenza per programmi di esercizio fisico combinato (aerobio/resistenza) è basata sull'evidenza di una maggiore riduzione dei livelli di HbA_{1c} osservata nei trial disponibili in letteratura. Tuttavia, la minima differenza tra i due gruppi in termini di HbA_{1c} a fine studio, l'esigua casistica arruolata e alcuni limiti metodologici degli studi inclusi limitano la forza di questa raccomandazione. Le risorse economiche necessarie sono trascurabili.

4. TERAPIA EDUCAZIONALE

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

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

Giustificazione

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

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

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

Giustificazione

Esistono pochi studi di bassa qualità e con pochi pazienti inclusi, che hanno mostrato piccoli, ma significativi, effetti benefici sulla qualità della vita. Inoltre, la terapia di gruppo potrebbe generare minori costi di quella individuale. La mancanza di effetti significativi sulla HbA_{1c}, la bassa qualità delle prove e la presenza di problemi metodologici degli studi inclusi limitano la forza della presente raccomandazione.

5. TERAPIA FARMACOLOGICA

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

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



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

Giustificazione

Molti studi clinici randomizzati sostengono l'uso di metformina, SGLT-2i o GLP-1 RA come farmaci preferenziali nel trattamento dei pazienti con diabete di tipo 2, per la loro efficacia nella riduzione della HbA_{1c}, il basso rischio di ipoglicemia e la riduzione degli eventi cardiovascolari maggiori e della mortalità. Inoltre, GLP-1 RA e SGLT-2i hanno

effetti favorevoli sul peso corporeo. Gli insulino-secretagoghi (sulfaniluree e repaglinide) hanno minore efficacia a lungo termine, con rischio di ipoglicemia e mortalità maggiori delle altre classi e pertanto non dovrebbero essere più considerati nel trattamento del paziente con diabete di tipo 2. La qualità delle evidenze è moderata. Gli studi di farmacoeconomia, numerosi e di buona qualità, mostrano che la metformina ha costi di acquisizione inferiori rispetto ad altre classi di farmaci che hanno effetti clinicamente simili.

5.2.1. Si raccomanda l'uso di metformina, SGLT-2i e GLP-1 RA come farmaci di prima scelta per il trattamento a lungo termine in pazienti con diabete di tipo 2 con progressi eventi cardiovascolari e senza scompenso cardiaco. Pioglitazone, DPP-4i, acarbose ed insulina dovrebbero essere considerati farmaci di seconda scelta.

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



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

Giustificazione

Numerosi studi clinici randomizzati supportano l'uso della metformina, SGLT-2i o GLP-1 RA come farmaci di prima scelta nel trattamento dei pazienti con diabete di tipo 2 a causa della loro efficacia in termini di riduzione della HbA_{1c} senza causare ipoglicemia e con effetti benefici sugli eventi cardiovascolari maggiori e mortalità da tutte le cause. In particolare, gli SGLT-2i hanno anche, rispetto a metformina e GLP-1 RA, effetti favorevoli sul rischio di ospedalizzazione per scompenso cardiaco. Inoltre, GLP-1 RA e SGLT-2i hanno effetti favorevoli sul peso corporeo. Gli insulino-secretagoghi hanno invece una minore efficacia a lungo termine con rischi ipoglicemici elevati e maggiori tassi di mortalità e pertanto non dovrebbero più essere considerati nel trattamento del paziente di tipo 2. La qualità delle evidenze è moderata. Gli studi di farmacoeconomia, numerosi e di buona qualità, mostrano che la metformina ha costi di acquisizione inferiori rispetto ad altre classi di farmaci; inoltre, metformina e SGLT-2i, ed in minor misura i GLP-1 RA, hanno un buon rapporto costo-efficacia.

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

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



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

* La metformina è controindicata in classe III e IV NYHA; ** Saxagliptin è associato ad un aumento di ricoveri per scompenso cardiaco

Giustificazione

Numerosi studi clinici randomizzati supportano l'uso della metformina, SGLT-2i o GLP-1 RA come farmaci di prima scelta nel trattamento dei pazienti con diabete di tipo 2 a causa della loro efficacia in termini di riduzione della HbA_{1c} senza causare ipoglicemia e con effetti benefici sugli eventi cardiovascolari maggiori e mortalità da tutte le cause. In particolare, gli SGLT-2i hanno anche, rispetto a metformina e GLP-1 RA, effetti favorevoli sui pazienti con scompenso cardiaco. Inoltre, GLP-1 RA e SGLT-2i hanno effetti favorevoli sul peso corporeo. Gli insulino-secretagoghi hanno invece una minore efficacia a lungo termine con rischi ipoglicemici elevati e maggiori tassi di mortalità e pertanto non dovrebbero più essere considerati nel trattamento del paziente di tipo 2. La qualità delle evidenze è moderata. Gli studi di farmacoeconomia, numerosi e di buona qualità, mostrano che la metformina ha costi di acquisizione inferiori rispetto ad altre classi di farmaci; inoltre, metformina e SGLT-2i, ed in minor misura i GLP-1 RA, hanno un buon rapporto costo-efficacia.

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

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

Giustificazione

Vi sono numerose evidenze provenienti da trial clinici che mostrano come l'uso degli analoghi lenti dell'insulina, rispetto a NPH, si associ ad un rischio minore di ipoglicemie totali e notturne e ad una tendenziale riduzione degli eventi ipoglicemici severi. Inoltre, nonostante il disegno dei trial clinici inclusi nella valutazione sia nella maggior parte dei casi "treat-to-target", si è osservato un modesto, ma significativo, effetto positivo anche su HbA_{1c} e glicemie a digiuno a favore degli analoghi lenti dell'insulina (detemir e glargine U100). Non vi sono trial di confronto tra le nuove formulazioni di analoghi lenti dell'insulina con NPH; tuttavia, confronti diretti tra degludec e glargine U300 con glargine U100 mostrano simili effetti su ipoglicemia e HbA_{1c} ed effetti migliori su glicemia a digiuno per degludec. Per tali motivi, la raccomandazione ad usare gli analoghi lenti dell'insulina, rispetto a NPH, può essere estesa a tutte le formulazioni esistenti in commercio. La qualità delle evidenze è molto bassa, in particolare per il disegno in aperto della maggior parte degli studi inclusi e per la presenza di elevata eterogeneità per la maggior parte degli *outcome* critici. Gli studi di farmacoeconomia mostrano che le nuove formulazioni hanno costi diretti maggiori; tuttavia, il rapporto costo-efficacia è generalmente favorevole per QALY guadagnati e per gli effetti positivi su rischio ipoglicemico e controllo glicemico. La disponibilità di biosimilari con costi diretti ridotti può ulteriormente migliorare il rapporto costo-efficacia.

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

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

Giustificazione

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

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

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

Giustificazione

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

6. MONITORAGGIO GLICEMICO

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

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

Giustificazione

Ci sono pochi trial, di scarsa qualità e con numero esiguo di pazienti che mostrano piccoli, ma significativi, miglioramenti del controllo glicemico con il monitoraggio glicemico strutturato, rispetto ad uno non strutturato. La bassa qualità delle prove e la presenza di problemi metodologici degli studi inclusi limitano la forza della presente raccomandazione. Le risorse economiche necessarie per l'implementazione di questa raccomandazione sono trascurabili.

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

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

Giustificazione

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

1. OBIETTIVI TERAPEUTICI

1.1. TERAPIE ASSOCIATE AD IPOGLICEMIA

Pazienti con diabete mellito di tipo 2, confronto tra differenti soglie di HbA_{1c} nella prevenzione delle complicanze micro e macrovascolari in pazienti con diabete di tipo 2 trattati con farmaci associati ad ipoglicemia.

Quesito:

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

Critici: Complicanze microvascolari (9)

Mortalità (8)

Ipoglicemie severe (8)

Complicanze macrovascolari (7)

Non critici: Controllo dei sintomi (2)

Popolazione	Persone con diabete di tipo 2
Intervento	Controllo intensivo della glicemia
Confronto	Controllo standard della glicemia
Outcome critici	Complicanze microvascolari; Mortalità; Ipoglicemie severe; Complicanze macrovascolari (MACE).
Setting	Ambulatoriale

VALUTAZIONE

Rilevanza del problema <i>Il problema è una priorità?</i>		
Giudizio Si	Evidenza La riduzione dei livelli di HbA _{1c} nei pazienti con diabete di tipo 2 è associata ad un rischio più basso di complicanze macro e microvascolari e mortalità ^{2,3} . Tuttavia, i risultati ottenuti possono variare molto a seconda delle strategie terapeutiche adottate, in particolare se vengono utilizzati farmaci associati o meno a rischio ipoglicemico ²⁻⁶ .	Considerazioni aggiuntive
Effetti favorevoli <i>Di quale entità sono gli effetti favorevoli dell'intervento?</i>		

<p>Giudizio Grandi</p>	<p>Evidenza</p> <p>Effetti sugli outcome critici di livelli di HbA1c ≤58 mmol/mol (7.5%): Riduzione di: MACE (-8%), complicanze renali (-27%) e oculari (-23%).</p> <p>Effetti sugli outcome critici di livelli di HbA1c ≤48 mmol/mol (6.5%): Nessun effetto su: MACE, infarto ed ictus non fatale, mortalità da tutte le cause e cardiovascolare. Riduzione significativa delle complicanze renali (-24%) ed oculari (-22%).</p>	<p>Considerazioni aggiuntive</p> <p>Effetto della intensificazione del trattamento indipendentemente dalla strategia terapeutica adottata (ovvero sia farmaci che inducono e non inducono ipoglicemia): Nessun effetto su complicanze oculari, morte da tutte le cause e da cause cardiovascolari. Riduzione di: MACE (-11%), infarto non fatale (-10%), ictus non fatale (-11%) e complicanze renali (-24%)</p> <p>Effetto della intensificazione del trattamento con farmaci che inducono ipoglicemia (indipendentemente dai target di HbA1c): Nessun effetto su morte da cause cardiovascolari. Riduzione di: MACE (-8%), complicanze renali (-27%) e oculari (-23%). Nessuna evidenza di eterogeneità tra sottogruppi. Nessun trial ha arruolato pazienti con età >75 anni I benefici ottenuti sono evidenti solo dopo almeno due anni di trattamento.</p>
<p>Effetti sfavorevoli <i>Di quale entità sono gli effetti sfavorevoli dell'intervento?</i></p>		
<p>Giudizio Grandi</p>	<p>Evidenza</p> <p>Effetti sugli outcome critici di livelli di HbA1c ≤58 mmol/mol (7.5%): (indipendentemente dai target di HbA1c): Ipoglicemia severa: OR: 2.72 [1.79, 4.13]</p> <p>Effetti sugli outcome critici di livelli di HbA1c ≤48 mmol/mol (6.5%): Aumentato rischio di ipoglicemie severe: OR: 2.62 [1.39, 4.97]</p>	<p>Considerazioni aggiuntive</p> <p>Effetto della intensificazione del trattamento indipendentemente dalla strategia terapeutica adottata (ovvero sia farmaci che inducono e non inducono ipoglicemia): Ipoglicemia severa: OR: 1.84 [1.20, 2.82]</p> <p>Effetto della intensificazione del trattamento con farmaci che inducono ipoglicemia (indipendentemente dai target di HbA1c): Ipoglicemia severa: OR: 2.72 [1.79, 4.13]</p> <p>Ipoglicemia severa definita usando i criteri definiti dalla American Diabetes Association: grave confusione mentale richiedente aiuto esterno per la risoluzione dell'evento ipoglicemico.</p>
<p>Grado di evidenza <i>Quale è il grado di evidenza degli effetti dell'intervento?</i></p>		
<p>Giudizio Basso</p>	<p>Evidenza Moderato/Basso per tutti gli outcome critici considerati</p>	<p>Considerazioni aggiuntive</p>
<p>Valore <i>Esiste una rilevante incertezza sul valore attribuibile agli outcome principali?</i></p>		
<p>Giudizio Non rilevante</p>	<p>Evidenza Nessuna evidenza di incertezza. Complicanze, micro e macrovascolari e mortalità sono già indicati tra gli obiettivi principali del trattamento del diabete di tipo 2 dalle principali linee guida⁷⁻⁹</p>	<p>Considerazioni aggiuntive</p>
<p>Bilancio degli effetti <i>Il bilancio tra effetti favorevoli e sfavorevoli favorisce il trattamento in esame o quello di confronto?</i></p>		

Giudizio A favore dell'intervento	Evidenza Il bilancio degli effetti della riduzione della HbA _{1c} al di sotto di 58 mmol/mol (7,5%) è favorevole all'intervento per quanto riguarda la riduzione del rischio di complicanze macro e microvascolari. Il bilancio degli effetti della riduzione della HbA _{1c} al di sotto di 48 mmol/mol (6,5%) è invece sfavorevole in quanto il rischio di ipoglicemia severa supera i benefici ottenuti.	Considerazioni aggiuntive
Risorse necessarie <i>Quale è l'ammontare dei costi previsti?</i>		
Giudizio Variabile	Evidenza Costi bassi/moderati legati alla intensificazione della terapia ipoglicemizzante fatta con alcuni farmaci (es. metformina); costi maggiori per insulina e nuovi farmaci antidiabetici ¹⁰ .	Considerazioni aggiuntive I risultati variano a seconda dei farmaci utilizzati e del contesto considerato (vedi paragrafo "Farmacoeconomia").
Grado di evidenza sulle risorse necessarie <i>Quale è il grado di evidenza sulle risorse necessarie?</i>		
Giudizio Alta	Evidenza Ci sono numerosi studi di buona qualità sull'argomento (vedi paragrafo "Farmacoeconomia").	Considerazioni aggiuntive
Costo-efficacia <i>La costo-efficacia favorisce il trattamento in esame o quello di confronto?</i>		
Giudizio Probabilmente a favore dell'intervento	Evidenza L'intensificazione della terapia è uno strumento efficace nella prevenzione delle complicanze a lungo termine del diabete, che determina una riduzione dei costi legati alla gestione delle complicanze stesse. L'intensificazione del trattamento è pertanto da considerarsi costo-efficace.	Considerazioni aggiuntive
Equità <i>Quale sarebbe l'impatto dell'intervento sull'equità?</i>		
Giudizio Probabilmente aumentata	Evidenza Le evidenze epidemiologiche a disposizione suggeriscono che i clinici tendono ad adottare strategie di intensificazione terapeutica più o meno aggressive ⁷⁻⁹ , in relazione al proprio background (es. specialisti, medici di famiglia, ecc.) e all'area geografica di appartenenza. La scelta di target terapeutici basati sull'evidenze disponibili dovrebbe essere in grado di ridurre queste difformità.	Considerazioni aggiuntive
Accettabilità <i>L'intervento è accettabile da tutti gli stakeholders?</i>		
Giudizio Probabilmente sì	Evidenza Non esistono evidenze disponibili	Considerazioni aggiuntive
Fattibilità <i>L'intervento è fattibile?</i>		
Giudizio Sì	Evidenza La maggior parte dei pazienti in Italia ha già livelli di HbA _{1c} considerabili a target secondo le presenti raccomandazioni ⁷⁻⁹ .	Considerazioni aggiuntive

1.2. TERAPIE NON ASSOCIATE AD IPOGLICEMIA

Pazienti con diabete mellito di tipo 2, confronto tra differenti soglie di HbA_{1c} nella prevenzione delle complicanze micro e macrovascolari in pazienti con diabete di tipo 2 trattati con farmaci non associati ad ipoglicemia.

Quesito:

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

Critici: Complicanze microvascolari (8)
Mortalità (8)
Complicanze macrovascolari (7)

Non critici: Controllo dei sintomi (2)
Ipoglicemie severe (2)

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

1.2.1. VALUTAZIONE per obiettivi di HbA_{1c} <53 mmol/mol (7%)

Rilevanza del problema <i>Il problema è una priorità?</i>		
Giudizio Sì	Evidenza La riduzione dei livelli di HbA _{1c} nei pazienti con diabete di tipo 2 è associata ad un rischio più basso di complicanze macro e microvascolari e mortalità ^{2,3} . Tuttavia, i risultati ottenuti possono variare molto a seconda delle strategie terapeutiche adottate, in particolare se vengono utilizzati farmaci associati o meno a rischio ipoglicemico ²⁻⁶ .	Considerazioni aggiuntive
Effetti favorevoli <i>Di quale entità sono gli effetti favorevoli dell'intervento?</i>		

Giudizio Grandi	Evidenza Effetti sugli outcome critici di livelli di HbA1c 59-64 mmol/mol (7.6-8.0%): Nessun effetto su: MACE, infarto miocardico e ictus non fatale. Non ci sono dati disponibili su complicanze oculari. Riduzione della mortalità da cause cardiovascolari (-11%), mortalità da tutte le cause (-12%) e complicanze renali (-31%). Effetti sugli outcome critici di livelli di HbA1c 54-58 mmol/mol (7.1-7.5%): Nessun effetto su: infarto miocardico, morte da tutte le cause e da cause cardiovascolari. Incremento delle complicanze oculari (+75%) derivanti da un unico trial. Riduzione di: MACE (-28%), ictus non fatale (-39%) e complicanze renali (-31%). Effetti sugli outcome critici di livelli di HbA1c 49-53 mmol/mol (6.6-7.0%): Nessun effetto su infarto miocardico non fatale, mortalità da tutte le cause e cause cardiovascolari, complicanze oculari e renali. Riduzione di MACE (-22%), ictus non fatale (-23%).	Considerazioni aggiuntive Effetto della intensificazione del trattamento indipendentemente dalla strategia terapeutica adottata (ovvero sia farmaci che inducono e non inducono ipoglicemia): Nessun effetto su complicanze oculari, morte da tutte le cause e da cause cardiovascolari. Riduzione di: MACE (-11%), infarto non fatale (-10%), ictus non fatale (-11%) e complicanze renali (-24%). Effetto della intensificazione del trattamento con farmaci che non inducono ipoglicemia (indipendentemente dai target di HbA1c): Nessun effetto su complicanze oculari ed infarto miocardico non fatale. Riduzione di: MACE (-15%), ictus non fatale (-17%), morte da cause cardiovascolari (-11%), morte da tutte le cause (-11%) e complicanze renali (-30%). Presenza di eterogeneità per MACE e ictus non fatale. I benefici ottenuti sono evidenti solo dopo almeno due anni di trattamento.
Effetti sfavorevoli Di quale entità sono gli effetti sfavorevoli dell'intervento?		
Giudizio Trascurabili	Evidenza Nessun aumento del rischio ipoglicemico.	Considerazioni aggiuntive Effetto della intensificazione del trattamento con farmaci che inducono ipoglicemia (indipendentemente dai target di HbA1c): Ipoglicemia severa: 1.03 [0.88, 1.20] Ipoglicemia severa definita usando i criteri definiti dalla American Diabetes Association: grave confusion mentale richiedente aiuto esterno per la risoluzione dell'evento ipoglicemico.
Grado di evidenza Quale è il grado di evidenza degli effetti dell'intervento?		
Giudizio Bassa	Evidenza Alta per MACE. Moderata per morte da tutte le cause e da cause cardiovascolari, complicanze oculari. Bassa per complicanze renali.	Considerazioni aggiuntive
Valore Esiste una rilevante incertezza sul valore attribuibile agli outcome principali?		
Giudizio Non rilevante	Evidenza Nessuna evidenza di incertezza. Complicanze, micro e macrovascolari e mortalità sono già indicati tra gli obiettivi principali del trattamento del diabete di tipo 2 dalle principali linee guida ⁷⁻⁹ .	Considerazioni aggiuntive
Bilancio degli effetti Il bilancio tra effetti favorevoli e sfavorevoli favorisce il trattamento in esame o quello di confronto?		
Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive

A favore dell'intervento	Il bilancio degli effetti della riduzione della HbA1c al di sotto di 53 mmol/mol (7,0%) è favorevole all'intervento per quanto riguarda la riduzione del rischio di complicanze macrovascolari, senza nessun aumento di eventi ipoglicemici severi.	
Risorse necessarie <i>Quale è l'ammontare dei costi previsti?</i>		
Giudizio Variabile	Evidenza Costi bassi/moderati legati alla intensificazione della terapia ipoglicemizzante fatta con alcuni farmaci (es. metformina, pioglitazone); costi maggiori per i nuovi farmaci antidiabetici ¹⁰ .	Considerazioni aggiuntive I risultati variano a seconda dei farmaci utilizzati e del contesto considerato; alcuni farmaci sono generici o lo diventeranno nei prossimi mesi riducendo probabilmente le risorse aggiuntive necessarie (vedi paragrafo "Farmacoeconomia").
Grado di evidenza sulle risorse necessarie <i>Quale è il grado di evidenza sulle risorse necessarie?</i>		
Giudizio Alta	Evidenza Ci sono numerosi studi di buona qualità sull'argomento (vedi paragrafo "Farmacoeconomia").	Considerazioni aggiuntive
Costo-efficacia <i>La costo-efficacia favorisce il trattamento in esame o quello di confronto?</i>		
Giudizio Variabile	Evidenza L'intensificazione della terapia è uno strumento efficace nella prevenzione delle complicanze a lungo termine del diabete, che determina una riduzione dei costi legati alla gestione delle complicanze stesse. L'intensificazione del trattamento è pertanto da considerarsi costo-efficace. Tuttavia, dipende anche da quali farmaci vengono scelti. Per i nuovi farmaci va comunque considerata la loro capacità di ridurre i rischi di complicanze a lungo termine.	Considerazioni aggiuntive I farmaci innovativi sono al momento sotto brevetto e i loro costi sono elevati. La loro genericazione in futuro può sensibilmente modificare il giudizio sulla costo-efficacia.
Equità <i>Quale sarebbe l'impatto dell'intervento sull'equità?</i>		
Giudizio Probab. aumentata	Evidenza Le evidenze epidemiologiche a disposizione suggeriscono che i clinici tendono ad adottare strategie di intensificazione terapeutica più o meno aggressive ^{11,12} , in relazione al proprio background (es. specialisti, medici di famiglia, ecc.) e all'rea geografica di appartenenza. La scelta di target terapeutici basati sulle evidenze disponibili dovrebbe essere in grado di ridurre queste difformità.	Considerazioni aggiuntive
Accettabilità <i>L'intervento è accettabile da tutti gli stakeholders?</i>		
Giudizio Probabilmente sì	Evidenza Non esistono evidenze disponibili.	Considerazioni aggiuntive
Fattibilità <i>L'intervento è fattibile?</i>		
Giudizio Sì	Evidenza La maggior parte dei pazienti in Italia ha già livelli di HbA1c considerabili a target secondo la presente raccomandazioni ^{11,12} .	Considerazioni aggiuntive

1.2.2. VALUTAZIONE per obiettivi di HbA1c ≤ 48 mmol/mol (6.5%)

Rilevanza del problema <i>Il problema è una priorità?</i>		
Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Si	La riduzione dei livelli di HbA1c nei pazienti con diabete di tipo 2 è associata ad un rischio più basso di complicanze macro e microvascolari e mortalità ^{2,3} . Tuttavia, i risultati ottenuti possono variare molto a seconda delle strategie terapeutiche adottate, in particolare se vengono utilizzati farmaci associati o meno a rischio ipoglicemico ²⁻⁶ .	
Effetti favorevoli <i>Di quale entità sono gli effetti favorevoli dell'intervento?</i>		
Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Non so	Effetti sugli outcome critici di livelli di HbA1c ≤ 48 mmol/mol (6.5%): Nessun trial disponibile. Evidenze indirette sul ruolo protettivo del trattamento intensivo della glicemia derivano da trial con farmaci associati ad ipoglicemia e target di HbA1c ≤ 48 mmol/mol (6.5%) su: complicanze renali ed oculari.	Effetto della intensificazione del trattamento indipendentemente dalla strategia terapeutica adottata (ovvero sia farmaci che inducono e non inducono ipoglicemia): Nessun effetto su complicanze oculari, morte da tutte le cause e da cause cardiovascolari. Riduzione di: MACE (-11%), infarto non fatale (-10%), ictus non fatale (-11%) e complicanze renali (-24%). Effetto della intensificazione del trattamento con farmaci che non inducono ipoglicemia (indipendentemente dai target di HbA1c): Nessun effetto su complicanze oculari ed infarto miocardico non fatale. Riduzione di: MACE (-15%), ictus non fatale (-17%), morte da cause cardiovascolari (-11%), morte da tutte le cause (-11%) e complicanze renali (-30%). Presenza di eterogeneità per MACE e ictus non fatale. I benefici ottenuti sono evidenti solo dopo almeno due anni di trattamento.
Effetti sfavorevoli <i>Di quale entità sono gli effetti sfavorevoli dell'intervento?</i>		
Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Trascurabili	Nessun aumento del rischio ipoglicemico.	Effetto della intensificazione del trattamento con farmaci che inducono ipoglicemia (indipendentemente dai target di HbA1c): Ipoglicemia severa: 1.03 [0.88, 1.20]. Ipoglicemia severa definita usando i criteri definiti dalla American Diabetes Association: grave confusione mentale richiedente aiuto esterno per la risoluzione dell'evento ipoglicemico.
Grado di evidenza <i>Quale è il grado di evidenza degli effetti dell'intervento?</i>		
Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Molto bassa	Bassa per MACE e complicanze microvascolari. Molto bassa per tutti gli altri outcome critici.	
Valore <i>Esiste una rilevante incertezza sul valore attribuibile agli outcome principali?</i>		

Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Non rilevante	Nessuna evidenza di incertezza. Complicanze, micro e macrovascolari e mortalità sono già indicati tra gli obiettivi principali del trattamento del diabete di tipo 2 dalle principali linee guida ⁷⁻⁹ .	
Bilancio degli effetti <i>Il bilancio tra effetti favorevoli e sfavorevoli favorisce il trattamento in esame o quello di confronto?</i>		
Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Probabilmente a favore dell'intervento	Il bilancio degli effetti della riduzione della HbA _{1c} al di sotto o uguali a 48 mmol/mol (6.5%) non è noto per mancanza di trial. Evidenze indirette derivanti da trial con target di HbA _{1c} al di sotto di 48 mmol/mol (6.5%) effettuati con farmaci associati ad ipoglicemia, suggeriscono una riduzione delle complicanze microvascolari anche utilizzando farmaci non associati ad ipoglicemia.	
Risorse necessarie <i>Quale è l'ammontare dei costi previsti?</i>		
Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Variabile	Costi bassi/moderati legati alla intensificazione della terapia ipoglicemizzante fatta con alcuni farmaci (es. metformina, pioglitazone); costi maggiori per i nuovi farmaci antidiabetici ⁶ .	I risultati variano a seconda dei farmaci utilizzati e del contesto considerato; alcuni farmaci sono generici o lo diventeranno nei prossimi mesi riducendo probabilmente le risorse aggiuntive necessarie (vedi paragrafo "Farmacoeconomia").
Grado di evidenza sulle risorse necessarie <i>Quale è il grado di evidenza sulle risorse necessarie?</i>		
Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Alta	Ci sono numerosi studi di buona qualità sull'argomento (vedi paragrafo "Farmacoeconomia").	
Costo-efficacia <i>La costo-efficacia favorisce il trattamento in esame o quello di confronto?</i>		
Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Variabile	L'intensificazione della terapia è uno strumento efficace nella prevenzione delle complicanze a lungo termine del diabete, che determina una riduzione dei costi legati alla gestione delle complicanze stesse. L'intensificazione del trattamento è pertanto da considerarsi costo-efficace. Tuttavia, dipende anche da quali farmaci vengono scelti. Per i nuovi farmaci va comunque considerata la loro capacità di ridurre i rischi di complicanze a lungo termine.	I farmaci innovativi sono al momento sotto brevetto e i loro costi sono molto elevati. La loro generizzazione in futuro può sensibilmente modificare il giudizio sulla costo-efficacia.
Equità <i>Quale sarebbe l'impatto dell'intervento sull'equità?</i>		
Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Probab. aumentata	Le evidenze epidemiologiche a disposizione suggeriscono che i clinici tendono ad adottare strategie di intensificazione terapeutica più o meno aggressive ^{7,8} , in relazione al proprio background (es. specialisti, medici di famiglia, ecc.) e all'area geografica di appartenenza. La scelta di target terapeutici basati sull'evidenze disponibili dovrebbe essere in grado di ridurre queste difformità.	

Accettabilità <i>L'intervento è accettabile da tutti gli stakeholders?</i>		
Giudizio Probabilmente sì	Evidenza Non esistono evidenze disponibili	Considerazioni aggiuntive
Fattibilità <i>L'intervento è fattibile?</i>		
Giudizio Sì	Evidenza Molti pazienti in Italia hanno già livelli di HbA1c considerabili a target secondo la presente raccomandazione ^{11,12} .	Considerazioni aggiuntive

2. TERAPIA NUTRIZIONALE

2.1. TERAPIA NUTRIZIONALE STRUTTURATA

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

Quesito:

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

Critici:	HbA _{1c} (7) Indice di massa corporea (7)
Non critici:	Aderenza a breve e medio termine (6) Preferenza dei pazienti (6) Assetto lipidico (5) Ipoglicemia (3) Funzione renale (2)

Popolazione	Persone con diabete di tipo 2
Intervento	Terapia nutrizionale strutturata
Confronto	Consigli nutrizionali non strutturati
Outcome critici	HbA _{1c} , IMC
Setting	Ambulatoriale

VALUTAZIONE

Rilevanza del problema <i>Il problema è una priorità?</i>		
Giudizio Sì	Evidenza Le raccomandazioni nutrizionali sono solitamente una parte molto importante della pratica clinica e della gestione del paziente con diabete di tipo 2. L'impiego di programmi strutturati di intervento nutrizionale potrebbe, nel lungo termine, migliorare sensibilmente l'andamento ed il controllo della malattia. Numerosi studi hanno mostrato l'effetto della terapia nutrizionale strutturata (valutazione, diagnosi, intervento, monitoraggio) sugli <i>outcome</i> di salute, inclusi l'HbA _{1c} ed il peso corporeo ^{13,14} .	Considerazioni aggiuntive
Effetti favorevoli <i>Di quale entità sono gli effetti favorevoli dell'intervento?</i>		
Giudizio Moderati	Evidenza Miglioramento di: HbA _{1c} (-0.45%) IMC (-2 Kg/m ²).	Considerazioni aggiuntive
Effetti sfavorevoli <i>Di quale entità sono gli effetti sfavorevoli dell'intervento?</i>		
Giudizio Trascurabili	Evidenza Questo problema non è stato esplorato.	Considerazioni aggiuntive

Grado di evidenza <i>Quale è il grado di evidenza degli effetti dell'intervento?</i>		
Giudizio Bassa	Evidenza Basso per entrambi gli outcome critici considerati.	Considerazioni aggiuntive
Valore <i>Esiste una rilevante incertezza sul valore attribuibile agli outcome principali?</i>		
Giudizio Non rilevante	Evidenza Nessuna evidenza di incertezza. L'HbA _{1c} e il peso corporeo sono già indicati tra gli obiettivi principali del trattamento del diabete di tipo 2 dalle principali linee guida ⁷⁻⁹ .	Considerazioni aggiuntive
Bilancio degli effetti <i>Il bilancio tra effetti favorevoli e sfavorevoli favorisce il trattamento in esame o quello di confronto?</i>		
Giudizio Probabilmente a favore dell'intervento	Evidenza Piccolo, ma significativo, miglioramento di HbA _{1c} e IMC. Nessun effetto collaterale riportato.	Considerazioni aggiuntive
Risorse necessarie <i>Quale è l'ammontare dei costi previsti?</i>		
Giudizio Variabile	Evidenza Il miglioramento di HbA _{1c} e IMC grazie ad interventi nutrizionali strutturati potrebbe determinare una riduzione dei costi associati alla gestione della malattia, anche se tali interventi necessitano di implementazioni strutturali e di personale con costi che potrebbero non essere coperti dai risparmi ottenuti.	Considerazioni aggiuntive Va comunque considerato che anche i semplici consigli nutrizionali (non strutturati) necessitano di tempo da parte dei professionisti sanitari, con inevitabili allungamenti dei tempi di visita, specie se il paziente ha domande sulle abitudini alimentari da modificare.
Grado di evidenza sulle risorse necessarie <i>Quale è il grado di evidenza sulle risorse necessarie?</i>		
Giudizio Molto bassa	Evidenza Ci sono pochi studi di scarsa qualità sull'argomento (vedi paragrafo "Farmacoeconomia").	Considerazioni aggiuntive
Costo-efficacia <i>La costo-efficacia favorisce il trattamento in esame o quello di confronto?</i>		
Giudizio Probabilmente a favore dell'intervento	Evidenza L'intervento nutrizionale strutturato potrebbe essere costo-efficace rispetto ai semplici consigli nutrizionali in quanto necessita di limitati costi aggiuntivi per essere attuato.	Considerazioni aggiuntive
Equità <i>Quale sarebbe l'impatto dell'intervento sull'equità?</i>		
Giudizio Variabile	Evidenza Nessuna differenza rilevante in costi ed accessibilità per i pazienti, eccettuate alcune situazioni particolari dove l'area abitativa del paziente è molto distante dal centro diabetologico di riferimento. Questo potrebbe generare delle disuguaglianze tra pazienti e creare un problema di equità.	Considerazioni aggiuntive
Accettabilità <i>L'intervento è accettabile da tutti gli stakeholders?</i>		
Giudizio Probabilmente sì	Evidenza Non esistono evidenze disponibili	Considerazioni aggiuntive

Fattibilità <i>L'intervento è fattibile?</i>		
Giudizio Sì	Evidenza Molti pazienti seguiti dalle diabetologie in Italia ricevono già programmi educazionali nutrizionali strutturati ⁷⁻⁹ .	Considerazioni aggiuntive Le strutture diabetologiche solitamente hanno accesso a tutte le risorse necessarie ad attuare una terapia nutrizionale strutturata (ovvero: dietisti, medici, ecc.).

2.2. TIPOLOGIA DI TERAPIA NUTRIZIONALE PER IL DIABETE

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

Quesito:

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

Critici: HbA_{1c} (7)
Indice di massa corporea (7)

Non critici: Aderenza a breve e medio termine (6)
Preferenza dei pazienti (6)
Assetto lipidico (5)
Ipoglicemia (5)
Funzione renale (5)

Popolazione	Persone con diabete di tipo 2
Intervento	Dieta a ridotto contenuto di carboidrati
Confronto	Dieta bilanciata (Mediterranea)
Outcome critici	HbA _{1c} , IMC
Setting	Ambulatoriale

VALUTAZIONE

Rilevanza del problema
Il problema è una priorità?

Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Probabilmente sì	Precedenti linee guida per il paziente con diabete mellito di tipo 2 raccomandavano terapie nutrizionali bilanciate. Negli ultimi tempi, tuttavia, vi è un rinnovato interesse per le diete a basso contenuto di carboidrati (chetogeniche, iperproteiche, paleolitiche, ecc.) per indurre una perdita di peso in soggetti affetti da obesità o sovrappeso. Alcuni sanitari hanno iniziato a raccomandare tali diete anche ai soggetti con diabete di tipo 2, basandosi sui benefici a breve termine (sul controllo glicemico e ponderale) riportati da alcuni studi ^{15,16} . Tuttavia, altri studi hanno mostrato effetti migliori a lungo termine in soggetti con diabete di tipo 2 trattati con diete di tipo mediterraneo ¹⁷ .	
Effetti favorevoli <i>Di quale entità sono gli effetti favorevoli dell'intervento?</i>		
Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Trascurabili	Nessuna differenza tra gruppi sul peso corporeo. Nessun vantaggio sulla HbA1c a 12 mesi.	
Effetti sfavorevoli <i>Di quale entità sono gli effetti sfavorevoli dell'intervento?</i>		
Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Piccoli	HbA1c -0,2% a favore del controllo (dieta mediterranea) a 24 mesi.	Solo pochi studi hanno riportato dati sulla funzionalità renale, impedendo una valutazione di questo parametro per le diete a basso contenuto di carboidrati (diete iperproteiche).
Grado di evidenza <i>Quale è il grado di evidenza degli effetti dell'intervento?</i>		
Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Bassa	Basso per entrambi gli outcome critici considerati.	
Valore <i>Esiste una rilevante incertezza sul valore attribuibile agli outcome principali?</i>		
Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Non rilevante	Nessuna evidenza di incertezza. L'HbA1c e il peso corporeo sono già indicati tra gli obiettivi principali del trattamento del diabete di tipo 2 dalle principali linee guida ^{7-9,18} .	
Bilancio degli effetti <i>Il bilancio tra effetti favorevoli e sfavorevoli favorisce il trattamento in esame o quello di confronto?</i>		
Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Probabilmente a sfavore dell'intervento	Piccolo, ma significativo, incremento di HbA1c a sfavore delle diete a basso contenuto di carboidrati.	
Risorse necessarie <i>Quale è l'ammontare dei costi previsti?</i>		
Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Trascurabili	Nessun costo diretto (le integrazioni alimentari non sono rimborsabili nel Servizio sanitario nazionale italiano).	I costi per acquistare cibi o integratori alimentari ricchi di proteine potrebbe essere diverso da quelli per i cibi a più alto contenuto glucidico.
Grado di evidenza sulle risorse necessarie <i>Quale è il grado di evidenza sulle risorse necessarie?</i>		

Giudizio Nessuno studio	Evidenza Non ci sono studi sull'argomento (vedi paragrafo "Farmacoeconomia").	Considerazioni aggiuntive
Costo-efficacia <i>La costo-efficacia favorisce il trattamento in esame o quello di confronto?</i>		
Giudizio Non so	Evidenza Non ci sono studi sull'argomento.	Considerazioni aggiuntive
Equità <i>Quale sarebbe l'impatto dell'intervento sull'equità?</i>		
Giudizio Probabilmente nessun impatto	Evidenza Nessuna differenza rilevante in costi ed accessibilità per i pazienti.	Considerazioni aggiuntive
Accettabilità <i>L'intervento è accettabile da tutti gli stakeholders?</i>		
Giudizio Variabile	Evidenza Il consumo medio di carboidrati in Italia è considerevolmente più elevato rispetto a quello raccomandato dalle diete a basso contenuto glucidico ¹⁹ .	Considerazioni aggiuntive Il discostamento richiesto dalle diete a basso contenuto di carboidrati rispetto al tipo di alimentazione che spontaneamente viene seguito dai soggetti con diabete di tipo 2, potrebbe creare dei problemi per quanto riguarda l'accettabilità dell'intervento.
Fattibilità <i>L'intervento è fattibile?</i>		
Giudizio Probabilmente sì	Evidenza Nessuna risorsa aggiuntiva richiesta.	Considerazioni aggiuntive

3. ESERCIZIO FISICO

3.1. ESERCIZIO FISICO E DIABETE DI TIPO 2

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

Quesito

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

Critici:	Emoglobina glicata (8) Indice di massa corporea (7) Massa grassa (7)
Non critici:	Aderenza al trattamento a medio/lungo termine (6) Preferenza del paziente (6) Ipoglicemia (6) Assetto lipidico (6)

Popolazione	Persone con diabete di tipo 2
Intervento	Esercizio fisico regolare
Confronto	Nessuna raccomandazione all'esercizio fisico
Outcome critici	Emoglobina glicata (HbA _{1c}), IMC, massa grassa
Setting	Ambulatoriale

VALUTAZIONE

Rilevanza del problema <i>Il problema è una priorità?</i>		
Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Si	Le principali linee guida nazionali e internazionali raccomandano l'esercizio fisico come parte della terapia del diabete di tipo 2 ^{7,9,18,20} . Diversi studi epidemiologici hanno infatti mostrato effetti favorevoli dell'esercizio fisico su vari parametri nelle persone con diabete di tipo 2, compresa la riduzione della HbA _{1c} ²¹ .	
Effetti favorevoli <i>Di quale entità sono gli effetti favorevoli dell'intervento?</i>		
Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Piccoli	Riduzione significativa di HbA _{1c} (-0.3%), IMC (-0.6 Kg/m ²) e massa grassa (-1.7%)	Nessuna riduzione significativa dell'IMC.
Effetti sfavorevoli <i>Di quale entità sono gli effetti sfavorevoli dell'intervento?</i>		
Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Di poco conto	Nessun rischio rilevante riscontrato nei trial clinici.	Nei pazienti trattati con insulina o insulino-secreta-goghi il rischio ipoglicemico va tenuto in considerazione.
Grado di evidenza <i>Quale è il grado di evidenza degli effetti dell'intervento?</i>		

Giudizio Molto basso	Evidenza Moderato per HbA1c. Basso per IMC. Molto basso per massa grassa.	Considerazioni aggiuntive
Valore <i>Esiste una rilevante incertezza sul valore attribuibile agli outcome principali?</i>		
Giudizio Nessuna incertezza rilevante	Evidenza HbA1c, peso corporeo e massa grassa sono già indicati tra gli obiettivi principali del trattamento del diabete di tipo 2 dalle principali linee guida ^{7,9,18,20} .	Considerazioni aggiuntive
Bilancio degli effetti <i>Il bilancio tra effetti favorevoli e sfavorevoli favorisce il trattamento in esame o quello di confronto?</i>		
Giudizio Probabilmente a favore dell'intervento	Evidenza Piccolo ma significativo miglioramento di HbA1c, IMC e massa grassa senza effetti sfavorevoli.	Considerazioni aggiuntive
Risorse necessarie <i>Quale è l'ammontare dei costi previsti?</i>		
Giudizio Trascurabile	Evidenza La raccomandazione all'esercizio fisico non comporta costi aggiuntivi ²² .	Considerazioni aggiuntive Eventuali costi per l'effettuazione dell'esercizio fisico, non essendo rimborsati, restano a carico del paziente. Peraltro, molti tipi di esercizio fisico non comportano spese neppure per il paziente.
Grado di evidenza sulle risorse necessarie <i>Quale è il grado di evidenza sulle risorse necessarie?</i>		
Giudizio Molto basso	Evidenza Pochi studi su questo argomento ^{22,23} .	Considerazioni aggiuntive
Costo-efficacia <i>La costo-efficacia favorisce il trattamento in esame o quello di confronto?</i>		
Giudizio A favore dell'intervento	Evidenza L'intervento appare costo-efficace ^{22,23} .	Considerazioni aggiuntive
Equità <i>Quale sarebbe l'impatto dell'intervento sull'equità?</i>		
Giudizio Variabile	Evidenza Non esistono evidenze disponibili.	Considerazioni aggiuntive In generale, non sono attese differenze in costi o possibilità di accesso. La mancanza di strutture pubbliche dedicate potrebbe generare diseguaglianze nell'accesso in alcune aree geografiche.
Accettabilità <i>L'intervento è accettabile da tutti gli stakeholders?</i>		
Giudizio Probabilmente sì	Evidenza Non esistono evidenze disponibili.	Considerazioni aggiuntive
Fattibilità <i>L'intervento è fattibile?</i>		
Giudizio Sì	Evidenza La raccomandazione è già contenuta nelle principali linee guida nazionali e internazionali ^{7,9,18,20} .	Considerazioni aggiuntive Nessun costo aggiuntivo. La raccomandazione ad effettuare esercizio fisico può essere inserita nelle visite mediche di routine.

3.2. DURATA DELL'ESERCIZIO FISICO AEROBIO

Pazienti con diabete mellito di tipo 2, confronto tra esercizio fisico aerobio della durata maggiore o minore di 150 minuti settimanali.

Quesito

Quale quantità minima di attività fisica deve essere raccomandata per il controllo del diabete nelle persone con diabete di tipo 2?

Outcome:

Critici: Emoglobina glicata (8)
Indice di massa corporea (7)
Massa grassa (7)

Non critici: Aderenza al trattamento a medio/lungo termine (6)
Preferenza del paziente (6)
Ipoglicemia (6)
Assetto lipidico (6)

Popolazione	Persone con diabete di tipo 2
Intervento	Esercizio fisico aerobico >150 minuti/settimana
Confronto	Esercizio fisico aerobico ≤150 minuti/settimana
Outcome critici	Emoglobina glicata (HbA1c), IMC, massa grassa
Setting	Ambulatoriale

VALUTAZIONE

Rilevanza del problema <i>Il problema è una priorità?</i>		
Giudizio Probabilmente sì	Evidenza Diversi studi epidemiologici hanno mostrato effetti favorevoli dell'esercizio fisico aerobico con una durata di almeno 150 minuti settimanali su vari parametri nelle persone con diabete di tipo 2, compresa la riduzione della HbA1c ^{20,24,25} . L'identificazione di una soglia minima di durata della attività fisica per ottenere un effetto terapeutico nei soggetti con diabete di tipo 2 è clinicamente rilevante.	Considerazioni aggiuntive
Effetti favorevoli <i>Di quale entità sono gli effetti favorevoli dell'intervento?</i>		
Giudizio Di poco conto	Evidenza Nessuna differenza di HbA1c, IMC e massa grassa tra i gruppi di intervento (vedi "Evidenza a supporto").	Considerazioni aggiuntive
Effetti sfavorevoli <i>Di quale entità sono gli effetti sfavorevoli dell'intervento?</i>		

Giudizio Di poco conto	Evidenza Nessun rischio rilevante riscontrato nei trial clinici.	Considerazioni aggiuntive
Grado di evidenza <i>Quale è il grado di evidenza degli effetti dell'intervento?</i>		
Giudizio Molto basso	Evidenza Molto basso per tutti gli endpoint esplorati.	Considerazioni aggiuntive
Valore <i>Esiste una rilevante incertezza sul valore attribuibile agli outcome principali?</i>		
Giudizio Nessuna incertezza rilevante	Evidenza HbA1c, peso corporeo e massa grassa sono già indicati tra gli obiettivi principali del trattamento del diabete di tipo 2 dalle principali linee guida ^{7,9,18,20} .	Considerazioni aggiuntive
Bilancio degli effetti <i>Il bilancio tra effetti favorevoli e sfavorevoli favorisce il trattamento in esame o quello di confronto?</i>		
Giudizio Probabilmente né a favore, né a sfavore dell'intervento	Evidenza Nessuna differenza tra i gruppi di intervento.	Considerazioni aggiuntive
Risorse necessarie <i>Quale è l'ammontare dei costi previsti?</i>		
Giudizio Trascurabile	Evidenza Non ci sono evidenze su questo aspetto.	Considerazioni aggiuntive
Grado di evidenza sulle risorse necessarie <i>Quale è il grado di evidenza sulle risorse necessarie?</i>		
Giudizio Molto basso	Evidenza Non ci sono evidenze su questo aspetto.	Considerazioni aggiuntive
Costo-efficacia <i>La costo-efficacia favorisce il trattamento in esame o quello di confronto?</i>		
Giudizio Probabilmente né a favore, né a sfavore dell'intervento	Evidenza Non ci sono evidenze su questo aspetto.	Considerazioni aggiuntive
Equità <i>Quale sarebbe l'impatto dell'intervento sull'equità?</i>		
Giudizio Probabilmente nessun impatto	Evidenza Non sono attese differenze in costi o possibilità di accesso.	Considerazioni aggiuntive
Accettabilità <i>L'intervento è accettabile da tutti gli stakeholders?</i>		
Giudizio Probabilmente sì	Evidenza Non esistono evidenze disponibili.	Considerazioni aggiuntive
Fattibilità <i>L'intervento è fattibile?</i>		
Giudizio Sì	Evidenza Nessuna risorsa addizionale richiesta.	Considerazioni aggiuntive

3.3. TIPOLOGIA DI ESERCIZIO FISICO

Pazienti con diabete mellito di tipo 2, confronto tra esercizio fisico combinato aerobio/resistenza ed esercizio fisico aerobio da solo.

Quesito

È preferibile attività esclusivamente aerobia o mista anaerobia/aerobia per il controllo del diabete nelle persone con diabete di tipo 2?

Outcome:

Critici: Emoglobina glicata (7)

Non critici: Indice di massa corporea (6)
 Massa grassa (6)
 Preferenza del paziente (6)
 Aderenza al trattamento a medio/lungo termine (6)
 Ipoglicemia (3)
 Assetto lipidico (2)

Popolazione	Persone con diabete di tipo 2
Intervento	Esercizio fisico combinato aerobio e resistenza
Confronto	Esercizio fisico aerobio
Outcome critici	Emoglobina glicata (HbA _{1c})
Setting	Ambulatoriale

VALUTAZIONE

Rilevanza del problema		
<i>Il problema è una priorità?</i>		
Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Probabilmente sì	La maggior parte delle linee guida raccomandano il solo esercizio fisico aerobio, mentre un numero minore indica l'esercizio fisico di resistenza o quello combinato (aerobio e di resistenza) come quello da preferire ^{26,27} . L'identificazione della migliore tipologia di attività fisica da raccomandare al paziente con diabete di tipo per ottenere il migliore effetto terapeutico è un quesito rilevante dal punto di vista clinico. Infatti, diverse modalità di esercizio fisico potrebbero avere effetti glicometabolici differenti tra loro ¹ .	
Effetti favorevoli		
<i>Di quale entità sono gli effetti favorevoli dell'intervento?</i>		
Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Piccolo	Riduzione di HbA _{1c} : -0.2% a favore dell'esercizio fisico combinato (aerobio/resistenza).	

Effetti sfavorevoli <i>Di quale entità sono gli effetti sfavorevoli dell'intervento?</i>		
Giudizio Di poco conto	Evidenza Nessun rischio rilevante riscontrato nei trial clinici.	Considerazioni aggiuntive Un'analisi post-hoc dei trial inclusi nella meta-analisi effettuata per la presente raccomandazione ²⁸ non ha mostrato alcun aumento pressorio a fine studio nei pazienti allocati al gruppo aerobio/resistenza (pressione sistolica e diastolica vs. esercizio aerobio: -6.1[-10.0,-2.3] mmHg and -2.8[-6.3,0.63] mmHg, rispettivamente).
Grado di evidenza <i>Quale è il grado di evidenza degli effetti dell'intervento?</i>		
Giudizio Molto basso	Evidenza Molto basso per HbA1c.	Considerazioni aggiuntive
Valore <i>Esiste una rilevante incertezza sul valore attribuibile agli outcome principali?</i>		
Giudizio Nessuna incertezza rilevante	Evidenza L'emoglobina glicata è già indicata tra gli obiettivi principali del trattamento del diabete di tipo 2 dalle principali linee guida ^{7,9,20} .	Considerazioni aggiuntive
Bilancio degli effetti <i>Il bilancio tra effetti favorevoli e sfavorevoli favorisce il trattamento in esame o quello di confronto?</i>		
Giudizio Probabilmente a favore dell'intervento	Evidenza Piccolo ma significativo miglioramento della HbA1c a favore dell'intervento.	Considerazioni aggiuntive
Risorse necessarie <i>Quale è l'ammontare dei costi previsti?</i>		
Giudizio Trascurabile	Evidenza Simili costi tra i due tipi di intervento, con un miglioramento dei costi per QALY a favore dell'esercizio fisico combinato ²² .	Considerazioni aggiuntive
Grado di evidenza sulle risorse necessarie <i>Quale è il grado di evidenza sulle risorse necessarie?</i>		
Giudizio Molto basso	Evidenza Ci sono poche evidenze su questo aspetto.	Considerazioni aggiuntive
Costo-efficacia <i>La costo-efficacia favorisce il trattamento in esame o quello di confronto?</i>		
Giudizio Probabilmente a favore dell'intervento	Evidenza Piccolo ma significativo miglioramento della HbA1c a favore dell'intervento. Simili costi tra i due tipi di intervento, con un miglioramento dei costi per QALY a favore dell'esercizio fisico combinato ²² .	Considerazioni aggiuntive
Equità <i>Quale sarebbe l'impatto dell'intervento sull'equità?</i>		
Giudizio Probabilmente nessun impatto	Evidenza Non sono attese differenze in costi o possibilità di accesso.	Considerazioni aggiuntive L'esercizio fisico di resistenza solitamente richiede macchinari e personal trainer per essere svolto più efficacemente; questo può ridurre l'accessibilità in alcune aree e specifiche situazioni.

Accettabilità <i>L'intervento è accettabile da tutti gli stakeholder?</i>		
Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Probabilmente sì	Non esistono evidenze disponibili.	
Fattibilità <i>L'intervento è fattibile?</i>		
Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Sì	Nessuna risorsa addizionale richiesta.	L'esercizio fisico di resistenza solitamente richiede macchinari e personal trainer per essere svolto più efficacemente; questo può ridurre l'accessibilità in alcune aree e specifiche situazioni.

4 TERAPIA EDUCAZIONALE

4.1. TERAPIA EDUCAZIONALE STRUTTURATA

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

Quesito:

È preferibile utilizzare programmi di educazione strutturata o fornire informazioni al paziente in modo non strutturato per il controllo del diabete nelle persone con diabete di tipo 2?

Critici:	HbA _{1c} (8)
	Ipoglicemia (7)
	Aderenza a breve e medio termine (7)
	Qualità della vita (7)
Non critici:	Indice di massa corporea (6)

Popolazione	Persone con diabete di tipo 2
Intervento	Terapia educativa strutturata
Confronto	Consigli educazionali non strutturati
Outcome critici	HbA _{1c} , Ipoglicemia, Aderenza a breve/medio termine, Qualità della vita
Setting	Ambulatoriale

VALUTAZIONE

Rilevanza del problema <i>Il problema è una priorità?</i>		
Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Sì	Le raccomandazioni educazionali sono una parte molto importante della pratica clinica e della gestione del paziente con diabete di tipo 2. L'impiego di programmi strutturati di intervento educativo potrebbe, nel lungo termine, migliorare sensibilmente l'andamento ed il controllo della malattia. Numerosi studi hanno mostrato l'effetto della terapia educativa strutturata sugli <i>outcome</i> di salute, inclusa l'HbA _{1c} ed il peso corporeo ²⁹⁻³¹ .	
Effetti favorevoli <i>Di quale entità sono gli effetti favorevoli dell'intervento?</i>		
Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Moderati	Miglioramento di: HbA _{1c} (-0.35%). Qualità della vita: miglioramento dei punteggi per questionari specifici per la malattia diabetica (nessun effetto su questionari generici). Nessun effetto sulla aderenza. Non ci sono dati sulle ipoglicemie.	Miglioramento dell'IMC: -0.51 Kg/m ² a favore dell'intervento.
Effetti sfavorevoli <i>Di quale entità sono gli effetti sfavorevoli dell'intervento?</i>		

Giudizio Trascurabili	Evidenza Questo problema non è stato esplorato.	Considerazioni aggiuntive
Grado di evidenza <i>Quale è il grado di evidenza degli effetti dell'intervento?</i>		
Giudizio Molto bassa	Evidenza Molto bassa per la qualità della vita Bassa per tutti gli altri <i>outcome</i> critici considerati.	Considerazioni aggiuntive
Valore <i>Esiste una rilevante incertezza sul valore attribuibile agli outcome principali?</i>		
Giudizio Probabilmente rilevante	Evidenza Nessuna evidenza di incertezza. L'HbA _{1c} , il rischio ipoglicemico e la qualità della vita sono già indicati tra gli obiettivi principali del trattamento del diabete di tipo 2 dalle principali linee guida ^{7-9,18} . Tuttavia, è plausibile che l'importanza della terapia educativa e della modalità con la quale viene fornita possa variare a seconda di terapia farmacologica (farmaci iniettivi vs. farmaci orali), durata di malattia, stato cognitivo o età.	Considerazioni aggiuntive
Bilancio degli effetti <i>Il bilancio tra effetti favorevoli e sfavorevoli favorisce il trattamento in esame o quello di confronto?</i>		
Giudizio Probabilmente a favore dell'intervento	Evidenza Piccolo, ma significativo, miglioramento di HbA _{1c} e qualità della vita. Nessun effetto collaterale riportato.	Considerazioni aggiuntive
Risorse necessarie <i>Quale è l'ammontare dei costi previsti?</i>		
Giudizio Trascurabile	Evidenza Il miglioramento di HbA _{1c} e qualità della vita grazie ad interventi educazionali strutturati potrebbero determinare una riduzione dei costi associati alla gestione della malattia, anche se tali interventi necessitano di implementazioni strutturali e di personale con costi che potrebbero essere compensati dai risparmi ottenuti.	Considerazioni aggiuntive Va considerato che anche i semplici consigli educazionali (non strutturati) necessitano di tempo da parte dei professionisti sanitari, con inevitabili allungamenti dei tempi di visita, specie se il paziente ha domande sulle abitudini alimentari da modificare.
Grado di evidenza sulle risorse necessarie <i>Quale è il grado di evidenza sulle risorse necessarie?</i>		
Giudizio Moderata	Evidenza Ci sono pochi studi non sempre di buona qualità sull'argomento (vedi paragrafo "Farmaco-economia").	Considerazioni aggiuntive Gli interventi presi in considerazione dai singoli studi sono eterogenei e di difficile comparazione.
Costo-efficacia <i>La costo-efficacia favorisce il trattamento in esame o quello di confronto?</i>		
Giudizio Probabilmente a favore dell'intervento	Evidenza Nonostante l'eterogeneità degli studi e degli interventi considerati, l'intervento educativo strutturato potrebbe essere costo-efficace rispetto ai semplici consigli nutrizionali in quanto necessita di limitati costi aggiuntivi per essere attuato.	Considerazioni aggiuntive

Equità <i>Quale sarebbe l'impatto dell'intervento sull'equità?</i>		
Giudizio Variabile	Evidenza Nessuna differenza rilevante in costi ed accessibilità per i pazienti; eccettuate alcune situazioni particolari dove l'area abitativa del paziente è molto distante dal centro diabetologico di riferimento. Questo potrebbe generare delle disuguaglianze tra pazienti e creare un problema di equità.	Considerazioni aggiuntive
Accettabilità <i>L'intervento è accettabile da tutti gli stakeholders?</i>		
Giudizio Probabilmente sì	Evidenza Non esistono evidenze disponibili.	Considerazioni aggiuntive
Fattibilità <i>L'intervento è fattibile?</i>		
Giudizio Sì	Evidenza Molti pazienti seguiti dalle diabetologie in Italia ricevono già programmi educazionali strutturati ⁷⁻⁹ .	Considerazioni aggiuntive Le strutture diabetologiche solitamente hanno accesso alle risorse necessarie ad attuare una terapia educativa strutturata (ovvero: dietisti, medici, infermieri, ecc.).

4.2. TERAPIA EDUCAZIONALE DI GRUPPO E INDIVIDUALE

Pazienti con diabete mellito di tipo 2, confronto tra terapia educativa di gruppo e individuale.

Quesito:

Sono preferibili programmi di educazione terapeutica di gruppo o programmi di educazione terapeutica individuali per il controllo del diabete nelle persone con diabete di tipo 2?

Critici:	HbA _{1c} (8)
	Aderenza a breve e medio termine (7)
	Qualità della vita (7)
Non critici:	Indice di massa corporea (6)
	Ipoglicemia (6)

Popolazione	Persone con diabete di tipo 2
Intervento	Terapia educativa a gruppi
Confronto	Terapia educativa individuale
Outcome critici	HbA _{1c} , Aderenza a breve/medio termine, Qualità della vita
Setting	Ambulatoriale

VALUTAZIONE

Rilevanza del problema

Il problema è una priorità?

Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Probabilmente sì	La terapia educativa di gruppo potrebbe essere costo-efficace rispetto a quella individuale, grazie ai minori tempi e costi necessari per effettuarla. I potenziali vantaggi potrebbero essere: a) la possibilità di fornire ai pazienti informazioni più dettagliate sulla gestione della malattia; b) discussioni di gruppo che possono facilitare la comprensione di un problema o un aspetto della malattia da parte di persone che hanno la stessa malattia ^{32,33} .	
Effetti favorevoli <i>Di quale entità sono gli effetti favorevoli dell'intervento?</i>		
Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Trascurabili	Nessuna differenza tra gruppi per HbA1c e aderenza al trattamento. Miglioramento della qualità della vita a favore del trattamento (<i>Diabetes quality of life (DQOL)</i> : -24.4[-42.9;-5.8].)	L'approccio di gruppo mostra risultati più favorevoli sulla HbA1c quando vengono arruolati pazienti più anziani, con maggior durata di malattia, con HbA1c più bassa e non insulino-trattati, soprattutto quando aumenta la durata dello studio.
Effetti sfavorevoli <i>Di quale entità sono gli effetti sfavorevoli dell'intervento?</i>		
Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Trascurabili	Questo problema non è stato esplorato. Nessun effetto sfavorevole atteso.	
Grado di evidenza <i>Quale è il grado di evidenza degli effetti dell'intervento?</i>		
Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Molto bassa	Basso per la HbA1c a fine studio Molto bassa per tutti gli altri outcome critici considerati.	
Valore <i>Esiste una rilevante incertezza sul valore attribuibile agli outcome principali?</i>		
Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Non rilevante	Nessuna evidenza di incertezza. L'HbA1c e la qualità della vita sono già indicati tra gli obiettivi principali del trattamento del diabete di tipo 2 dalle principali linee guida ⁷⁻⁹	
Bilancio degli effetti <i>Il bilancio tra effetti favorevoli e sfavorevoli favorisce il trattamento in esame o quello di confronto?</i>		
Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Probabilmente a favore dell'intervento	Possibile, miglioramento della qualità della vita.	Pochi trial riportano dati sulla qualità della vita ^{32,34-36} .
Risorse necessarie <i>Quale è l'ammontare dei costi previsti?</i>		
Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Moderato risparmio	Possibili minori costi.	Risultati variabili a seconda del tipo di intervento studiato.
Grado di evidenza sulle risorse necessarie <i>Quale è il grado di evidenza sulle risorse necessarie?</i>		
Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Molto bassa	Ci sono pochi studi di scarsa qualità sull'argomento (vedi paragrafo "Farmacoeconomia").	Risultati variabili a seconda del tipo di intervento studiato.

Costo-efficacia <i>La costo-efficacia favorisce il trattamento in esame o quello di confronto?</i>		
Giudizio Probab. a favore dell'intervento	Evidenza L'intervento potrebbe essere costo-efficace.	Considerazioni aggiuntive
Equità <i>Quale sarebbe l'impatto dell'intervento sull'equità?</i>		
Giudizio Probabilmente nessun impatto	Evidenza Nessuna differenza rilevante in costi ed accessibilità per i pazienti.	Considerazioni aggiuntive
Accettabilità <i>L'intervento è accettabile da tutti gli stakeholders?</i>		
Giudizio Probabilmente no	Evidenza Nessuno studio sull'argomento.	Considerazioni aggiuntive
Fattibilità <i>L'intervento è fattibile?</i>		
Giudizio Probabilmente sì	Evidenza Nessuna risorsa aggiuntiva richiesta.	Considerazioni aggiuntive

5. TERAPIA FARMACOLOGICA

5.1. TERAPIE PER IL DIABETE IN ASSENZA DI MALATTIE CARDIOVASCOLARI

Pazienti con diabete mellito di tipo 2 senza malattie cardiovascolari, confronto tra differenti farmaci per il diabete nella scelta delle terapie di prima, seconda e terza istanza.

Quesito:

Quali sono i farmaci di prima, seconda e terza istanza da impiegare per il controllo della glicemia nei pazienti con diabete di tipo 2 senza pregressi eventi cardiovascolari?

<i>Critici:</i>	Ipoglicemie severe (9) HbA1c a lungo-medio/termine (8) Mortalità (8) Qualità della vita (8) Complicanze macrovascolari (7) Indice massa corporea (7)
<i>Non critici:</i>	Funzione renale (6) Albuminuria (6) Ospedalizzazione per scompenso cardiaco (4) Effetti gastrointestinali (4) HbA1c a breve termine (3) Infezioni genito-urinarie (3) Effetti sulla chetosi (2)

Popolazione	Persone con diabete di tipo 2
Intervento	Farmaci antidiabetici
Confronto	Farmaci antidiabetici
Outcome critici	Ipoglicemie severe; HbA1c a lungo/medio termine; Mortalità; Complicanze macrovascolari (MACE).
Setting	Ambulatoriale

VALUTAZIONE

Rilevanza del problema <i>Il problema è una priorità?</i>		
Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Si	<p>Le varie linee guida propongono algoritmi differenti per il trattamento farmacologico del diabete di tipo 2; la maggior parte di queste linee guida raccomandano la metformina come farmaco di prima scelta^{7-9,18}, anche se altre preferiscono altri farmaci nella maggior parte dei pazienti³⁷. Analogamente, anche le raccomandazioni sui farmaci di seconda scelta sono estremamente eterogenee^{7-9,18}.</p> <p>La scelta di un farmaco rispetto ad un altro dipende dal suo profilo di sicurezza e tollerabilità, così come dalla sua efficacia. Alcuni effetti collaterali (quali aumento di peso, ipoglicemia, effetti gastrointestinali, ecc.), che sono molto comuni con alcune classi di farmaci, potrebbero alterare la qualità di vita dei pazienti. Inoltre, alcuni farmaci hanno mostrato effetti cardio- e nefroprotettivi o effetti benefici sul peso corporeo. Tutti questi fattori dovrebbero essere considerati nella scelta, nell'ottica della personalizzazione della terapia farmacologica del diabete di tipo 2.</p>	

Effetti favorevoli Di quale entità sono gli effetti favorevoli dell'intervento?		
Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Variabili	<p>Effetti sulla HbA1c delle diverse classi di farmaci in confronti diretti³⁸ (sono menzionati solo i risultati statisticamente significativi):</p> <p>HbA1c a 52 settimane rispetto a metformina:</p> <p>GLP-1 RA: -0.2%</p> <p>Acarbosio: +0.4%</p> <p>HbA1c a 104 settimane rispetto a metformina:</p> <p>SGLT-2i: -0.2%</p> <p>Sulfaniluree: +0.1%</p> <p>Insulina: +0.4%</p> <p>Effetti delle diverse classi di farmaci su:</p> <p>MACE:</p> <p>Metformina: -48%³⁹;</p> <p>GLP-1 RA: -11%⁴⁰;</p> <p>SGLT-2i: -11%.</p> <p>Mortalità da tutte le cause:</p> <p>GLP-1 RA: -11%⁴⁰;</p> <p>SGLT-2i: -14%;</p> <p>Sulfaniluree: +11%⁴¹. Sebbene l'aumento di mortalità non sia significativo in nessun trial preso singolarmente, esso risulta significativo combinando i trial in una metanalisi.</p> <p>Qualità della vita:</p> <p>GLP-1 RA determina un miglioramento della vita significativo rispetto ai DPP-4i e insulina</p>	<p>MACE: nessun trial con endpoint cardiovascolare per acarbosio. Per metformina è stata effettuata un'analisi post-hoc includendo tutti i trial indipendentemente dalla presenza di MACE tra gli endpoint prespecificati, che ha confermato la riduzione di eventi cardiovascolari con metformina rispetto a placebo o altri (-43%)³⁹.</p> <p>Non ci sono evidenze sulla capacità di ridurre i MACE in pazienti senza pregressi eventi cardiovascolari per GLP-1 RA e SGLT-2i; i dati su MACE e ospedalizzazioni per scompenso cardiaco derivano prevalentemente da trial in prevenzione secondaria.</p>
Effetti sfavorevoli Di quale entità sono gli effetti sfavorevoli dell'intervento?		
Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Variabili	<p>Ipoglicemia severa rispetto a metformina:</p> <p>Sulfaniluree: OR: 3.7⁴¹.</p>	<p>Metformina: effetti gastro-intestinali; rari casi di acidosi lattica</p> <p>Acarbosio: effetti gastro-intestinali.</p> <p>Sulfaniluree: aumento di peso; ipoglicemie.</p> <p>Pioglitazone: ritenzione di liquidi; aumento di peso; scompenso cardiaco; fratture ossee.</p> <p>DPP-4i: pancreatite (sospetto); pempigoide (rari).</p> <p>GLP-1 RA: effetti gastro-intestinali; colelitiasi; pancreatiti.</p> <p>SGLT-2i: infezioni genito-urinarie; cheto-acidosi (rara).</p> <p>Insulina: ipoglicemia; aumento di peso (significativa rispetto a metformina⁴¹).</p>
Grado di evidenza Quale è il grado di evidenza degli effetti dell'intervento?		
Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Moderata	Alta per gli effetti sui MACE di pioglitazone e sulfaniluree; Moderata per tutti gli altri outcome critici considerati	
Valore Esiste una rilevante incertezza sul valore attribuibile agli outcome principali?		
Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Non rilevante	Nessuna evidenza di incertezza. HbA1c, peso corporeo, ipoglicemia severa, complicanze, macrovascolari e mortalità sono già indicati tra gli obiettivi principali del trattamento del diabete di tipo 2 dalle principali linee guida ^{7-9,18} .	

Bilancio degli effetti <i>Il bilancio tra effetti favorevoli e sfavorevoli favorisce il trattamento in esame o quello di confronto?</i>		
Giudizio Variabile	Evidenza Il bilancio degli effetti è favorevole per la metformina, GLP1 RA e inibitori della SGLT2 rispetto alle altre classi di farmaci, mentre è sfavorevole per le sulfaniluree.	Considerazioni aggiuntive
Risorse necessarie <i>Quale è l'ammontare dei costi previsti?</i>		
Giudizio Variabile	Evidenza Trascurabili per metformina, pioglitazone, sulfaniluree ed acarbosio. Elevati per GLP-1 RA e insulina. Moderati per le altre classi ¹⁰ .	Considerazioni aggiuntive Alcune molecole bioequivalenti potrebbero ridurre i costi per i farmaci più costosi, quali ad esempio insulina e GLP-1 RA.
Grado di evidenza sulle risorse necessarie <i>Quale è il grado di evidenza sulle risorse necessarie?</i>		
Giudizio Alta	Evidenza Ci sono numerosi studi di buona qualità sull'argomento (vedi paragrafo "Farmacoeconomia").	Considerazioni aggiuntive
Costo-efficacia <i>La costo-efficacia favorisce il trattamento in esame o quello di confronto?</i>		
Giudizio Variabile	Evidenza Le considerazioni di costo-efficacia variano a seconda dei farmaci impiegati.	Considerazioni aggiuntive
Equità <i>Quale sarebbe l'impatto dell'intervento sull'equità?</i>		
Giudizio Probab. nessun impatto	Evidenza I farmaci raccomandati come trattamento di prima e seconda linea sono già considerati tali dalle precedenti linee guida nei pazienti senza pregressi eventi cardiovascolari ^{7-9,18} .	Considerazioni aggiuntive
Accettabilità <i>L'intervento è accettabile da tutti gli stakeholders?</i>		
Giudizio Probabilmente sì	Evidenza Non esistono evidenze disponibili.	Considerazioni aggiuntive
Fattibilità <i>L'intervento è fattibile?</i>		
Giudizio Probabilmente Sì	Evidenza La maggior parte dei pazienti in Italia è già in trattamento con metformina, mentre GLP-1 RA e SGLT-2i sono ancora poco utilizzati; le sulfaniluree seppur ancora prescritte sono negli ultimi anni significativamente in calo ^{11,12} .	Considerazioni aggiuntive

5.2. TERAPIE PER IL DIABETE IN PRESENZA DI MALATTIE CARDIOVASCOLARI CON O SENZA SCOMPENSO CARDIACO

Pazienti con diabete mellito di tipo 2 e pregresse malattie cardiovascolari, confronto tra differenti antidiabetici nella scelta delle terapie di prima, seconda e terza istanza.

Quesito n. 1

Quali sono i farmaci di prima, seconda e terza istanza da impiegare per il controllo della glicemia nei pazienti con diabete di tipo 2 con pregressi eventi cardiovascolari senza scompenso cardiaco?

<i>Critici:</i>	Complicanze macrovascolari (9)
	Mortalità (9)
	Ospedalizzazione per scompenso cardiaco (8)
	Ipoglicemie severe (8)
	Qualità della vita (7)
	HbA _{1c} a lungo-medio/termine (7)
<i>Non critici:</i>	Funzione renale (6)
	Indice massa corporea (5)
	Albuminuria (4)
	Effetti gastrointestinali (3)
	HbA _{1c} a breve termine (3)
	Infezioni genito-urinarie (3)
	Effetti sulla chetosi (3)

Popolazione	Persone con diabete di tipo 2
Intervento	Farmaci antidiabetici
Confronto	Farmaci antidiabetici
Outcome critici	Ipoglicemie severe; HbA _{1c} a lungo/medio termine; Mortalità; Complicanze macrovascolari (MACE); qualità della vita; ospedalizzazione per scompenso cardiaco.
Setting	Ambulatoriale

Quesito n. 2

Quali sono i farmaci di prima, seconda e terza istanza da impiegare per il controllo della glicemia nei pazienti con diabete di tipo 2 con scompenso cardiaco?

<i>Critici:</i>	Mortalità (9)
	Ospedalizzazione per scompenso cardiaco (9)
	Qualità della vita (8)
	Complicanze macrovascolari (7)
	Ipoglicemie severe (7)
	HbA _{1c} a lungo-medio/termine (7)
<i>Non critici:</i>	Funzione renale (5)
	Indice massa corporea (4)
	Albuminuria (3)
	Effetti gastrointestinali (3)
	HbA _{1c} a breve termine (3)
	Effetti sulla chetosi (3)
	Infezioni genito-urinarie (2)

Popolazione	Persone con diabete di tipo 2
Intervento	Farmaci antidiabetici

Confronto	Farmaci antidiabetici
Outcome critici	Ipoglicemie severe; HbA1c a lungo/medio termine; Mortalità; Complicanze macrovascolari (MACE); qualità della vita; ospedalizzazione per scompenso cardiaco.
Setting	Ambulatoriale

VALUTAZIONE (relativa ad entrambi i quesiti)

Rilevanza del problema <i>Il problema è una priorità?</i>		
Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Si	<p>Le varie linee guida propongono algoritmi differenti per il trattamento farmacologico del diabete di tipo 2 in presenza di un pregresso evento cardiovascolare^{7-9,18}. Essendo il rischio assoluto di ulteriori eventi cardiovascolari e di morte per tutte le cause in questi pazienti particolarmente elevati, la riduzione del rischio cardiovascolare con alcune classi di farmaci risulta particolarmente importante^{39,42,43}.</p> <p>Inoltre, vista la presenza di evidenze scientifiche per alcune classi di farmaci specifiche per lo scompenso cardiaco, si ritiene opportuno considerare separatamente le due tipologie di patologie cardiovascolari (MACE e scompenso cardiaco).</p>	
Effetti favorevoli <i>Di quale entità sono gli effetti favorevoli dell'intervento?</i>		
Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Variabili	<p>Effetti sulla HbA1c delle diverse classi di farmaci in confronti diretti³⁸ (sono menzionati solo i risultati statisticamente significativi):</p> <p><i>HbA1c a 52 settimane rispetto a metformina:</i> GLP-1 RA: -0.2% Acarbosio: +0.4%</p> <p><i>HbA1c a 104 settimane rispetto a metformina:</i> SGLT-2i: -0.2% Sulfaniluree: +0.1% Insulina: +0.4%</p> <p>Effetti delle diverse classi di farmaci su:</p> <p>MACE: Metformina: -48%³⁹; GLP-1 RA: -11%⁴⁰; SGLT-2i: -11%.</p> <p>Ospedalizzazione per scompenso cardiaco SGLT-2i: -30%</p> <p>Mortalità da tutte le cause: GLP-1 RA: -11%⁴⁰; SGLT-2i: -14%; Sulfaniluree: +11%⁴¹.</p> <p>Qualità della vita: GLP-1 RA determina un miglioramento della vita significativo rispetto ai DPP-4i e insulina.</p>	<p>MACE: nessun trial con endpoint cardiovascolare per acarbosio.</p> <p>Per metformina è stata effettuata un'analisi post-hoc includendo tutti i trial indipendentemente dalla presenza di MACE tra gli endpoint prespecificati che ha confermato la riduzione di eventi cardiovascolari con metformina rispetto a placebo o altri (-43%)³⁹.</p>
Effetti sfavorevoli <i>Di quale entità sono gli effetti sfavorevoli dell'intervento?</i>		

Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Variabili	<i>Ipoglicemia severa rispetto a metformina:</i> Sulfaniluree: OR: 3.7 ⁴¹ .	Metformina: effetti gastro-intestinali; rari casi di acidosi lattica Acarbosio: effetti gastro-intestinali. Sulfaniluree: aumento di peso; ipoglicemie. Pioglitazone: ritenzione di liquidi; aumento di peso; scompenso cardiaco; fratture ossee. DPP-4i: pancreatite (sospetto); pemfigoide (rari). GLP-1 RA: effetti gastro-intestinali; colelitiasi; pancreatiti. SGLT-2i: infezioni genito-urinarie; cheto-acidosi (rara). Insulina: ipoglicemia; aumento di peso.
Grado di evidenza <i>Quale è il grado di evidenza degli effetti dell'intervento?</i>		
Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Moderata	Alta per gli effetti sui MACE di pioglitazone e sulfaniluree; Moderata per tutti gli altri <i>outcome</i> critici considerati.	
Valore <i>Esiste una rilevante incertezza sul valore attribuibile agli outcome principali?</i>		
Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Non rilevante	Nessuna evidenza di incertezza. HbA _{1c} , peso corporeo, ipoglicemia severa, complicanze, macrovascolari e mortalità sono già indicati tra gli obiettivi principali del trattamento del diabete di tipo 2 dalle principali linee guida ⁷⁻⁹ .	
Bilancio degli effetti <i>Il bilancio tra effetti favorevoli e sfavorevoli favorisce il trattamento in esame o quello di confronto?</i>		
Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Variabile	Il bilancio degli effetti è favorevole per la metformina, GLP1 RA e inibitori della SGLT2 rispetto alle altre classi di farmaci, mentre è sfavorevole per le sulfaniluree.	
Risorse necessarie <i>Quale è l'ammontare dei costi previsti?</i>		
Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Variabile	Trascurabili per metformina, pioglitazone, sulfaniluree ed acarbosio. Elevati per GLP-1 RA e insulina. Moderati per le altre classi ¹⁰ .	Alcune molecole bioequivalenti potrebbero ridurre i costi per i farmaci più costosi, quali ad esempio insulina e GLP-1 RA.
Grado di evidenza sulle risorse necessarie <i>Quale è il grado di evidenza sulle risorse necessarie?</i>		
Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Alta	Ci sono numerosi studi di buona qualità sull'argomento (vedi paragrafo "Farmacoconomia").	
Costo-efficacia <i>La costo-efficacia favorisce il trattamento in esame o quello di confronto?</i>		
Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Variabile	Le considerazioni di costo-efficacia variano a seconda dei farmaci impiegati e, nonostante l'ampia disponibilità di studi che hanno valutato coppie o un numero limitato di approcci, mancano tuttavia network meta-analisi sulle implicazioni economiche che permetterebbero di avere informazioni comparative sull'ampia disponibilità di alternative ad oggi presenti sul mercato.	

Equità <i>Quale sarebbe l'impatto dell'intervento sull'equità?</i>		
Giudizio Probab. nessun impatto	Evidenza I farmaci raccomandati come trattamento di prima e seconda linea sono già considerati tali dalle precedenti linee guida nei pazienti senza pregressi eventi cardiovascolari ^{7-9,18} .	Considerazioni aggiuntive
Accettabilità <i>L'intervento è accettabile da tutti gli stakeholders?</i>		
Giudizio Probabilmente sì	Evidenza Non esistono evidenze disponibili.	Considerazioni aggiuntive
Fattibilità <i>L'intervento è fattibile?</i>		
Giudizio Probabilmente sì	Evidenza La maggior parte dei pazienti in Italia è già in trattamento con metformina, mentre GLP-1 RA e SGLT-2i sono ancora poco utilizzati; le sulfamiluree seppur ancora prescritte sono negli ultimi anni significativamente in calo ^{11,12} .	Considerazioni aggiuntive

5.4. TERAPIA CON INSULINA BASALE

Pazienti con diabete mellito di tipo 2 in trattamento con insulina basale, confronto tra analoghi lenti e insulina umana NPH.

Quesito

Nei pazienti con diabete di tipo 2 che utilizzano insulina basale, sono preferibili gli analoghi lenti o l'insulina umana NPH?

Critici: Ipoglicemie (8)
Non critici: Qualità della vita (6)
 Preferenze del paziente (6)
 HbA1c (2)
 Peso corporeo (2)
 Chetosi (2)

Popolazione	Persone con diabete di tipo 2
Intervento	Analoghi lenti dell'insulina
Confronto	Insulina NPH
Outcome critici	Ipoglicemia
Setting	Ambulatoriale

VALUTAZIONE

Rilevanza del problema <i>Il problema è una priorità?</i>		
Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive

Si	L'ipoglicemia ha un impatto notevole sulla qualità della vita nei pazienti con diabete di tipo 2 trattati con insulina ⁴⁴⁻⁴⁶ e rappresenta un ostacolo al raggiungimento dei target glicemici desiderati. Le evidenze disponibili suggeriscono che gli analoghi lenti dell'insulina siano associati ad un minore rischio di ipoglicemia e ad un miglior controllo glico-metabolico, rispetto all'insulina umana, nei soggetti con diabete di tipo 2 ⁴⁷⁻⁵⁰ .	
Effetti favorevoli <i>Di quale entità sono gli effetti favorevoli dell'intervento?</i>		
Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Grandi	Effetti degli analoghi lenti dell'insulina sul rischio di ipoglicemie severe rispetto a insulina NPH Ipoglicemia totale: -30%. Ipoglicemia notturna: -52%. Nessun effetto significativo sul rischio di ipoglicemia severa.	Non ci sono studi di confronto diretto tra insulina NPH e nuovi analoghi lenti dell'insulina (glargine U300 e degludec) e aspart e lispro protaminata.
Effetti sfavorevoli <i>Di quale entità sono gli effetti sfavorevoli dell'intervento?</i>		
Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Trascurabili	Nessun aumento rilevante di eventi avversi con analoghi lenti rispetto a insulina NPH nei trial disponibili in letteratura.	
Grado di evidenza <i>Quale è il grado di evidenza degli effetti dell'intervento?</i>		
Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Molto Bassa	Bassa per tutti e tre gli outcome (ipoglicemia totale, notturna e severa).	
Valore <i>Esiste una rilevante incertezza sul valore attribuibile agli outcome principali?</i>		
Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Non rilevante	Nessuna evidenza di incertezza. Il rischio ipoglicemico nei pazienti trattati con insulina è già indicato tra gli obiettivi principali del trattamento dalle principali linee guida ^{7-9,18} .	
Bilancio degli effetti <i>Il bilancio tra effetti favorevoli e sfavorevoli favorisce il trattamento in esame o quello di confronto?</i>		
Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
A favore dell'intervento	Il bilancio degli effetti dell'uso degli analoghi lenti dell'insulina rispetto a insulina NPH è favorevole per la riduzione del rischio di ipoglicemia totale e notturna.	Nonostante il disegno "treat-to-target" di quasi tutti i trial inclusi nella valutazione, si è osservata una riduzione di HbA1c e glicemia a digiuno (HbA1c: -0.1% e glicemia a digiuno: -4 mg/dl) senza aumento di peso.
Risorse necessarie <i>Quale è l'ammontare dei costi previsti?</i>		
Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Variabile	Costi diretti elevati ⁵¹ .	L'introduzione dei biosimilari può ridurre i costi medi di alcuni analoghi lenti dell'insulina.
Grado di evidenza sulle risorse necessarie <i>Quale è il grado di evidenza sulle risorse necessarie?</i>		
Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Alta	Ci sono numerosi studi di buona qualità sull'argomento (vedi paragrafo "Farmacoconomia").	
Costo-efficacia <i>La costo-efficacia favorisce il trattamento in esame o quello di confronto?</i>		

Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Probabilmente a favore dell'intervento	Studi di farmacoeconomia hanno mostrato elevati costi diretti per le nuove formulazioni di insulina, nonostante che il rapporto costo-efficacia sia generalmente favorevole per i dati su QALY e eventi ipoglicemici.	L'introduzione dei biosimilari può ridurre i costi medi di alcuni analoghi lenti dell'insulina e può modificare il giudizio sulla costo-efficacia.
Equità <i>Quale sarebbe l'impatto dell'intervento sull'equità?</i>		
Probab. nessun impatto	Nessun impatto atteso (gli analoghi lenti dell'insulina sono già considerati in Italia lo <i>standard of care</i> ^{7,8}).	
Accettabilità <i>L'intervento è accettabile da tutti gli stakeholders?</i>		
Probabilmente sì	Gli analoghi lenti dell'insulina sono già considerati in Italia lo <i>standard of care</i> ^{7,8} .	
Fattibilità <i>L'intervento è fattibile?</i>		
Si	Gli analoghi lenti dell'insulina sono già considerati in Italia lo <i>standard of care</i> ^{7,8} .	

5.5. TERAPIA CON INSULINA PRANDIALE

Pazienti con diabete mellito di tipo 2 in trattamento con insulina prandiale, confronto tra analoghi rapidi e insulina umana regolare.

Quesito

Nei pazienti con diabete di tipo 2 che utilizzano insulina prandiale, sono preferibili gli analoghi rapidi o l'insulina umana regolare?

Critici:	Ipoglicemie (8)
	HbA1c (7)
	Qualità della vita (7)
Non critici:	Preferenze del paziente (6)
	Peso corporeo (2)
	Chetosi (2)

Popolazione	Persone con diabete di tipo 2
Intervento	Analoghi rapidi dell'insulina
Confronto	Insulina umana regolare
Outcome critici	Ipoglicemia; HbA1c; Qualità della vita.
Setting	Ambulatoriale

VALUTAZIONE

Rilevanza del problema

Il problema è una priorità?

Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Si	L'ipoglicemia ha un impatto notevole sulla qualità della vita nei pazienti con diabete di tipo 2 trattati con insulina ⁴⁴⁻⁴⁶ e rappresenta un ostacolo al raggiungimento dei target glicemici desiderati. Le evidenze disponibili suggeriscono che gli analoghi rapidi dell'insulina siano associati ad un minore rischio di ipoglicemia e ad un miglior controllo glico-metabolico, rispetto all'insulina umana, nei soggetti con diabete di tipo 1 ⁵² . Alcuni studi suggeriscono possibili vantaggi anche nei pazienti con diabete di tipo 2, ma i risultati non sono univoci e conclusivi ⁵³ .	
Effetti favorevoli <i>Di quale entità sono gli effetti favorevoli dell'intervento?</i>		
Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Piccoli	Effetti degli analoghi rapidi dell'insulina rispetto a insulina regolare umana su: Nessun effetto su HbA1c e ipoglicemia. Miglioramento della qualità della vita rilevato in uno studio ² .	Effetti degli analoghi rapidi dell'insulina sulla glicemia postprandiale I trial clinici di breve durata (non inclusi nella valutazione delle evidenze per questa raccomandazione) mostrano un miglioramento delle glicemie postprandiali rispetto alla terapia con insulina regolare umana ⁵⁴ .
Effetti sfavorevoli <i>Di quale entità sono gli effetti sfavorevoli dell'intervento?</i>		
Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Trascurabili	Nessun aumento rilevante di eventi avversi con analoghi rapidi rispetto a insulina regolare umana nei trial disponibili in letteratura.	
Grado di evidenza <i>Quale è il grado di evidenza degli effetti dell'intervento?</i>		
Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Molto bassa	Molto bassa per HbA1c; bassa per tutti gli altri <i>outcome</i> critici.	
Valore <i>Esiste una rilevante incertezza sul valore attribuibile agli outcome principali?</i>		
Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Non rilevante	Nessuna evidenza di incertezza. Il rischio ipoglicemico, la HbA1c e la qualità della vita nei pazienti trattati con insulina sono già indicati tra gli obiettivi principali del trattamento dalle principali linee guida ^{7-9,18} .	
Bilancio degli effetti <i>Il bilancio tra effetti favorevoli e sfavorevoli favorisce il trattamento in esame o quello di confronto?</i>		
Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Probabilmente a favore dell'intervento	Il bilancio degli effetti dell'uso degli analoghi rapidi dell'insulina rispetto a insulina regolare umana è favorevole per il miglioramento della qualità della vita senza effetti negativi.	Gli analoghi rapidi dell'insulina migliorano il controllo glicemico postprandiale ⁵³ .
Risorse necessarie <i>Quale è l'ammontare dei costi previsti?</i>		
Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Moderate	Costi diretti elevati ⁵¹ .	L'introduzione dei biosimilari può ridurre i costi medi di alcuni analoghi lenti dell'insulina.
Grado di evidenza sulle risorse necessarie <i>Quale è il grado di evidenza sulle risorse necessarie?</i>		

Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Bassa	Ci sono pochi studi sull'argomento (vedi paragrafo "Farmacoeconomia").	
Costo-efficacia <i>La costo-efficacia favorisce il trattamento in esame o quello di confronto?</i>		
Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Probabilmente a favore dell'intervento	Studi di farmacoeconomia hanno mostrato costi diretti più elevati per gli analoghi rapidi dell'insulina; il rapporto costo-efficacia potrebbe essere favorevole per gli analoghi visti i piccoli effetti sul rischio ipoglicemico ed il miglioramento possibile della qualità della vita.	L'introduzione dei biosimilari può ridurre i costi medi di alcuni analoghi lenti dell'insulina e può modificare il giudizio sulla costo-efficacia.
Equità <i>Quale sarebbe l'impatto dell'intervento sull'equità?</i>		
Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Probabilmente nessun impatto	Nessun impatto atteso (gli analoghi rapidi dell'insulina sono già considerati in Italia lo <i>standard of care</i> ^{7,8}).	
Accettabilità <i>L'intervento è accettabile da tutti gli stakeholders?</i>		
Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Probabilmente sì	Gli analoghi rapidi dell'insulina sono già considerati in Italia lo <i>standard of care</i> ^{7,8} .	
Fattibilità <i>L'intervento è fattibile?</i>		
Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Sì	Gli analoghi rapidi dell'insulina sono già considerati in Italia lo <i>standard of care</i> ^{7,8} .	

5.6. TERAPIA INSULINICA CON MICROINFUSORI

Pazienti con diabete mellito di tipo 2 non adeguatamente controllato in trattamento con iniezioni multiple di insulina, confronto tra somministrazione di insulina mediante microinfusori e iniezioni multiple.

Quesito

Nei pazienti con diabete di tipo 2 non adeguatamente controllati dalla terapia con insulina basal-bolus, è utile l'uso del microinfusore?

Critici: Ipoglicemia severa (8)
HbA_{1c} (8)
Qualità della vita (7)
Preferenze del paziente (7)

Non critici: Chetosi (4)
Peso corporeo (2)

Popolazione	Persone con diabete di tipo 2
Intervento	Microinfusore
Confronto	Iniezioni multiple di insulina
Outcome critici	Ipoglicemia severa; HbA _{1c} ; Qualità della vita; Preferenze del diabete.
Setting	Ambulatoriale

VALUTAZIONE

Rilevanza del problema <i>Il problema è una priorità?</i>		
Giudizio Probabilmente Sì	Evidenza Le evidenze disponibili suggeriscono che la terapia con microinfusori sia associata ad un minore rischio di ipoglicemia e ad un miglior controllo glico-metabolico, rispetto alla terapia multiniettiva, nei soggetti con diabete di tipo 1 ⁵⁵⁻⁵⁶ ; i possibili effetti benefici nei pazienti con diabete di tipo 2 sono invece meno chiari ed i risultati degli studi meno univoci e conclusivi ⁵⁷ .	Considerazioni aggiuntive
Effetti favorevoli <i>Di quale entità sono gli effetti favorevoli dell'intervento?</i>		
Giudizio Trascurabili	Evidenza Effetti della terapia con microinfusore rispetto a quella multiniettiva Nessun effetto significativo sul rischio di ipoglicemia severa, HbA1c. Dati non conclusivi sulla qualità della vita. Nessun dato disponibile sulle preferenze del paziente.	Considerazioni aggiuntive I microinfusori potrebbero avere dei vantaggi in alcuni specifici sottogruppi di pazienti con diabete di tipo 2 (ad es.: quelli con necessità di basalizzazione diversa durante le ore notturne) ed avere svantaggi in altri (ad es.: pazienti con minore confidenza con la tecnologia).
Effetti sfavorevoli <i>Di quale entità sono gli effetti sfavorevoli dell'intervento?</i>		
Giudizio Trascurabili	Evidenza Nessuno.	Considerazioni aggiuntive La complessità dei microinfusori potrebbe teoricamente aumentare i rischi di effetti sfavorevoli in alcuni pazienti.
Grado di evidenza <i>Quale è il grado di evidenza degli effetti dell'intervento?</i>		
Giudizio Molto bassa	Evidenza Molto bassa per HbA1c e preferenze del paziente e bassa per le ipoglicemie severe.	Considerazioni aggiuntive
Valore <i>Esiste una rilevante incertezza sul valore attribuibile agli outcome principali?</i>		
Giudizio Non rilevante	Evidenza Nessuna evidenza di incertezza. Il rischio ipoglicemico, la HbA1c nei pazienti trattati con insulina sono già indicati tra gli obiettivi principali del trattamento dalle principali linee guida ^{7-9,18} .	Considerazioni aggiuntive
Bilancio degli effetti <i>Il bilancio tra effetti favorevoli e sfavorevoli favorisce il trattamento in esame o quello di confronto?</i>		
Giudizio Neutrale	Evidenza Il bilancio degli effetti dell'uso del microinfusore rispetto alle iniezioni multiple di insulina è neutrale.	Considerazioni aggiuntive È ragionevole pensare che il bilancio degli effetti possa essere favorevole per alcuni sottogruppi di pazienti (ad es.: quelli con necessità di basalizzazione diversa durante le ore notturne) e sfavorevole in altri (ad es.: pazienti con minore confidenza con la tecnologia).
Risorse necessarie <i>Quale è l'ammontare dei costi previsti?</i>		

Giudizio Elevati	Evidenza Costi diretti molto elevati che potrebbero essere ridotti con nuovi dispositivi.	Considerazioni aggiuntive
Grado di evidenza sulle risorse necessarie <i>Quale è il grado di evidenza sulle risorse necessarie?</i>		
Giudizio Nessuno studio	Evidenza Non ci sono studi sull'argomento riferiti a pazienti con diabete di tipo 2 ^{ss} (vedi paragrafo "Farmacoeconomia").	Considerazioni aggiuntive
Costo-efficacia <i>La costo-efficacia favorisce il trattamento in esame o quello di confronto?</i>		
Giudizio Non so	Evidenza Non ci sono studi sull'argomento riferiti a pazienti con diabete di tipo 2 ^{ss} (vedi paragrafo "Farmacoeconomia").	Considerazioni aggiuntive
Equità <i>Quale sarebbe l'impatto dell'intervento sull'equità?</i>		
Giudizio Probabilmente ridotta	Evidenza Il corretto utilizzo dei microinfusori richiede specifici corsi educativi, acquisizione di competenze tecniche ed un continuo ed accurato follow-up in centri specialistici, l'accessibilità ai quali potrebbe non essere agevole per tutti i pazienti, soprattutto quelli residenti lontano dai centri abitati.	Considerazioni aggiuntive
Accettabilità <i>L'intervento è accettabile da tutti gli stakeholders?</i>		
Giudizio Non so	Evidenza Non ci sono studi sull'argomento in pazienti con diabete di tipo 2.	Considerazioni aggiuntive
Fattibilità <i>L'intervento è fattibile?</i>		
Giudizio Non so	Evidenza Non ci sono studi sull'argomento.	Considerazioni aggiuntive

6. MONITORAGGIO GLICEMICO

6.1. MONITORAGGIO GLICEMICO STRUTTURATO

Pazienti con diabete mellito di tipo 2, confronto tra monitoraggio glicemico strutturato e non strutturato (senza schemi predefiniti) in pazienti con diabete di tipo 2.

Quesito:

È preferibile un monitoraggio strutturato o non strutturato della glicemia capillare per il controllo del diabete nelle persone con diabete di tipo 2?

Critici: HbA_{1c} (7)

Non critici: Ipoglicemia (6)

Preferenze del paziente (4)

Indice di massa corporea (6)

Popolazione	Persone con diabete di tipo 2
Intervento	Monitoraggio glicemico strutturato
Confronto	Monitoraggio glicemico non strutturato
Outcome critici	HbA _{1c}
Setting	Ambulatoriale

VALUTAZIONE

Rilevanza del problema <i>Il problema è una priorità?</i>		
Giudizio Sì	Evidenza L'utilizzo del monitoraggio glicemico capillare è ormai molto diffuso tra i pazienti con diabete di tipo 2. Tale monitoraggio può essere fatto secondo schemi precostituiti (strutturato) oppure in maniera casuale a momenti imprecisati durante la giornata. Alcuni studi mostrano come la modalità strutturata possa avere migliori effetti sul controllo glicemico ⁵⁹ .	Considerazioni aggiuntive
Effetti favorevoli <i>Di quale entità sono gli effetti favorevoli dell'intervento?</i>		
Giudizio Piccoli	Evidenza HbA _{1c} (-0,3%).	Considerazioni aggiuntive
Effetti sfavorevoli <i>Di quale entità sono gli effetti sfavorevoli dell'intervento?</i>		
Giudizio Trascurabili	Evidenza Questo problema non è stato esplorato.	Considerazioni aggiuntive
Grado di evidenza <i>Quale è il grado di evidenza degli effetti dell'intervento?</i>		
Giudizio Molto bassa	Evidenza Molto bassa per HbA _{1c} .	Considerazioni aggiuntive

Valore <i>Esiste una rilevante incertezza sul valore attribuibile agli outcome principali?</i>		
Giudizio Probabilmente non rilevante	Evidenza Nessuna evidenza di incertezza. L'HbA1c, il rischio ipoglicemico e la qualità della vita sono già indicati tra gli obiettivi principali del trattamento del diabete di tipo 2 dalle principali linee guida ⁷⁻⁹ .	Considerazioni aggiuntive
Bilancio degli effetti <i>Il bilancio tra effetti favorevoli e sfavorevoli favorisce il trattamento in esame o quello di confronto?</i>		
Giudizio Probabilmente a favore dell'intervento	Evidenza Piccolo, ma significativo, miglioramento di HbA1c. Nessun effetto collaterale riportato.	Considerazioni aggiuntive
Risorse necessarie <i>Quale è l'ammontare dei costi previsti?</i>		
Giudizio Moderato risparmio	Evidenza Non necessarie risorse aggiuntive. In alcuni casi è possibile che l'intervento proposto determini un modesto risparmio di risorse.	Considerazioni aggiuntive
Grado di evidenza sulle risorse necessarie <i>Quale è il grado di evidenza sulle risorse necessarie?</i>		
Giudizio Molto bassa	Evidenza Ci sono pochi studi di scarsa qualità sull'argomento (vedi paragrafo "Farmacoeconomia").	Considerazioni aggiuntive
Costo-efficacia <i>La costo-efficacia favorisce il trattamento in esame o quello di confronto?</i>		
Giudizio Probabilmente a favore dell'intervento	Evidenza L'intervento strutturato potrebbe essere costo-efficace visto il piccolo, ma significativo, miglioramento del compenso glicemico, senza costi aggiuntivi.	Considerazioni aggiuntive
Equità <i>Quale sarebbe l'impatto dell'intervento sull'equità?</i>		
Giudizio Probabilmente nessun impatto	Evidenza Nessuna differenza rilevante in costi ed accessibilità per i pazienti.	Considerazioni aggiuntive
Accettabilità <i>L'intervento è accettabile da tutti gli stakeholders?</i>		
Giudizio Sì	Evidenza Non esistono evidenze disponibili.	Considerazioni aggiuntive
Fattibilità <i>L'intervento è fattibile?</i>		
Giudizio Sì	Evidenza Molti pazienti seguiti dalle diabetologie in Italia ricevono già istruzioni strutturate per un adeguato controllo glicemico ⁷⁻⁹ .	Considerazioni aggiuntive

6.2. MONITORAGGIO GLICEMICO IN CONTINUO

Pazienti con diabete mellito di tipo 2, confronto tra monitoraggio glicemico in continuo (monitoraggio continuo o a scansione) e capillare in pazienti con diabete di tipo 2 trattati con insulina basal-bolus.

Quesito:

Nei pazienti con diabete di tipo 2 in terapia insulinica basal-bolus, è preferibile il monitoraggio in continuo del glucosio sottocute o il monitoraggio tradizionale della glicemia capillare?

Critici: HbA_{1c} (8)
Ipoglicemia severa (8)
Preferenza dei pazienti (7)

Non critici: -

Popolazione	Persone con diabete di tipo 2
Intervento	Monitoraggio glicemico in continuo
Confronto	Glicemie capillari
Outcome critici	HbA _{1c} , Ipoglicemia severa, Preferenza dei pazienti
Setting	Ambulatoriale

VALUTAZIONE

Rilevanza del problema <i>Il problema è una priorità?</i>		
Giudizio Probabilmente sì	Evidenza Alcuni studi hanno mostrato effetti favorevoli del monitoraggio continuo della glicemia su alcuni parametri quali la HbA _{1c} e il rischio ipoglicemico in pazienti affetti da diabete di tipo 1 ⁵⁵ . Tali benefici osservati nel diabete di tipo 1, non possono essere automaticamente trasferiti al paziente con diabete di tipo 2 insulino-trattato, che differisce per età, meccanismi fisiopatologici, comorbidità, ecc. e necessitano quindi di essere dimostrati.	Considerazioni aggiuntive
Effetti favorevoli <i>Di quale entità sono gli effetti favorevoli dell'intervento?</i>		
Giudizio Piccoli	Evidenza HbA _{1c} : -0.3% Ipoglicemia severa: nessun evento registrato negli studi disponibili. Preferenza dei pazienti: nessun dato disponibile.	Considerazioni aggiuntive
Effetti sfavorevoli <i>Di quale entità sono gli effetti sfavorevoli dell'intervento?</i>		
Giudizio Trascurabili	Evidenza Possibile peggioramento della qualità della vita con il monitoraggio in continuo della glicemia.	Considerazioni aggiuntive
Grado di evidenza <i>Quale è il grado di evidenza degli effetti dell'intervento?</i>		
Giudizio Molto bassa	Evidenza Molto bassa per tutti gli outcome critici considerati.	Considerazioni aggiuntive
Valore <i>Esiste una rilevante incertezza sul valore attribuibile agli outcome principali?</i>		

Giudizio Non rilevante	Evidenza Nessuna evidenza di incertezza. L'HbA1c e l'ipoglicemia severa sono già indicati tra gli obiettivi principali del trattamento del diabete di tipo 2 dalle principali linee guida ⁷⁻⁹ .	Considerazioni aggiuntive
Bilancio degli effetti <i>Il bilancio tra effetti favorevoli e sfavorevoli favorisce il trattamento in esame o quello di confronto?</i>		
Giudizio Probabilmente a favore dell'intervento	Evidenza Piccolo miglioramento dei livelli di HbA1c a favore dell'intervento, senza aumentare il rischio ipoglicemico, ma con possibile peggioramento della qualità della vita.	Considerazioni aggiuntive La dimensione campionaria dei pochi studi disponibili non è sufficiente per effettuare delle analisi per sottogruppo. È possibile che alcune sottopopolazioni di pazienti con diabete di tipo 2 possano beneficiare di maggiori effetti positivi ed sperimentare minori effetti negativi con l'utilizzo del monitoraggio in continuo della glicemia (es. pazienti più giovani, con maggiore grado di istruzione, o maggiori competenze tecniche ecc.)
Risorse necessarie <i>Quale è l'ammontare dei costi previsti?</i>		
Giudizio Trascurabili	Evidenza In molti casi l'incremento di costi non è significativo; pochi studi mostrano costi diretti elevati con un'eterogeneità che dipende dal contesto considerato.	Considerazioni aggiuntive
Grado di evidenza sulle risorse necessarie <i>Quale è il grado di evidenza sulle risorse necessarie?</i>		
Giudizio Moderata	Evidenza Ci sono studi di buona qualità sull'argomento con metodi utilizzati molto eterogenei che rendono difficile una valutazione complessiva (vedi paragrafo "Farmacoeconomia").	Considerazioni aggiuntive
Costo-efficacia <i>La costo-efficacia favorisce il trattamento in esame o quello di confronto?</i>		
Giudizio Probabilmente a favore dell'intervento	Evidenza Nella maggior parte degli studi non sono state necessarie risorse aggiuntive significative; in qualche caso invece i costi sono stati elevati ed in altri si è osservato un moderato risparmio.	Considerazioni aggiuntive Alcune caratteristiche dei pazienti o il grado di compenso glicemico potrebbero far variare il giudizio sulla costo-efficacia.
Equità <i>Quale sarebbe l'impatto dell'intervento sull'equità?</i>		
Giudizio Probabilmente ridotta	Evidenza Nessuna evidenza specifica sull'argomento.	Considerazioni aggiuntive I pazienti anziani hanno solitamente più difficoltà nell'acquisire competenze tecniche ⁶⁰ .
Accettabilità <i>L'intervento è accettabile da tutti gli stakeholders?</i>		
Giudizio Probabilmente sì	Evidenza Nessuno studio sull'argomento.	Considerazioni aggiuntive È possibile che alcune sottopopolazioni di pazienti con diabete di tipo 2 possano accettare meglio o peggio l'utilizzo del monitoraggio in continuo della glicemia (es. pazienti più giovani, con maggiore grado di istruzione, o maggiori competenze tecniche ecc. potrebbero accettare meglio l'intervento proposto).
Fattibilità <i>L'intervento è fattibile?</i>		

Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
Probabilmente sì	Nessuno studio sull'argomento.	Effettuare l'educazione a un numero elevato di pazienti potrebbe rappresentare un problema di fattibilità per alcune realtà diabetologiche con minori risorse.

Bibliografia essenziale

1. Panel S-AG. https://snlg.iss.it/wp-content/uploads/2021/07/LG_379_diabete_2.pdf. 2021. Last accessed on 13/09/2021.
2. Mannucci E, Monami M, Lamanna C, Gori F, Marchionni N. Prevention of cardiovascular disease through glycaemic control in type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Nutrition, metabolism, and cardiovascular diseases : NMCD*. 2009;19(9):604-612.
3. Ray KK, Seshasai SR, Wijesuriya S, et al. Effect of intensive control of glucose on cardiovascular outcomes and death in patients with diabetes mellitus: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet (London, England)*. 2009;373(9677):1765-1772.
4. Hemmingsen B, Lund SS, Gluud C, et al. Targeting intensive glycaemic control versus targeting conventional glycaemic control for type 2 diabetes mellitus. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2013(11):Cd008143.
5. Sardar P, Udell JA, Chatterjee S, Bansilal S, Mukherjee D, Farkouh ME. Effect of Intensive Versus Standard Blood Glucose Control in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus in Different Regions of the World: Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Journal of the American Heart Association*. 2015;4(5).
6. Udell JA, Cavender MA, Bhatt DL, Chatterjee S, Farkouh ME, Scirica BM. Glucose-lowering drugs or strategies and cardiovascular outcomes in patients with or at risk for type 2 diabetes: a meta-analysis of randomised controlled trials. *The lancet Diabetes & endocrinology*. 2015;3(5):356-366.
7. NICE. Type 2 diabetes in adults: management [Internet]. National Institute for Health and Care Excellence. 2015 [cited 2018 Apr 4]. p. 1-57. 2018; Available at <https://www.nice.org.uk/guidance/ng28/resources/type-2-diabetes-in-adults-management-1837338615493>.
8. https://www.siditalia.it/pdf/Standard%20di%20Cura%20AMD%20-%20SID%202018_protetto2.pdf. Last accessed on April, 11st 2021.
9. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, et al. Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care*. 2009;32(1):193-203.
10. Barrera FJ, Toloza FJ, Ponce OJ, et al. The validity of cost-effectiveness analyses of tight glycaemic control. A systematic survey of economic evaluations of pharmacological interventions in patients with type 2 diabetes. *Endocrine*. 2020.
11. <https://www.siditalia.it/ricerca/centro-studi-e-ricerche/22-ricerca/centro-studi-e-ricerche/68-arno-diabete>. Last accessed on April, 11st 2021.
12. <https://aemmedi.it/annali-amd/>. Last accessed on April, 11st 2021.
13. da Vico L, Monami M, Biffi B, et al. Targeting educational therapy for type 2 diabetes: identification of predictors of therapeutic success. *Acta diabetologica*. 2013;50(3):309-317.
14. Evert AB, Boucher JL, Cypress M, et al. Nutrition therapy recommendations for the management of adults with diabetes. *Diabetes Care*. 2014;37 Suppl 1:S120-143.
15. Rothberg AE, McEwen LN, Kraftson AT, Fowler CE, Herman WH. Very-low-energy diet for type 2 diabetes: an underutilized therapy? *Journal of diabetes and its complications*. 2014;28(4):506-510.
16. Kloecker DE, Zaccardi F, Baldry E, Davies MJ, Khunti K, Webb DR. Efficacy of low- and very-low-energy diets in people with type 2 diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis of interventional studies. *Diabetes, obesity & metabolism*. 2019;21(7):1695-1705.
17. Martín-Peláez S, Fito M, Castaner O. Mediterranean Diet Effects on Type 2 Diabetes Prevention, Disease Progression, and Related Mechanisms. A Review. *Nutrients*. 2020;12(8).

18. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in Diabetes-2021. *Diabetes Care*. 2021;44(Suppl 1):S111-S124.
19. Mulè S, Falla M, Conti A, et al. Macronutrient and Major Food Group Intake in a Cohort of Southern Italian Adults. *Antioxidants (Basel, Switzerland)*. 2018;7(4).
20. Moghetti P, Balducci S, Guidetti L, Mazzuca P, Rossi E, Schena F. Walking for subjects with type 2 diabetes: A systematic review and joint AMD/SID/SISMES evidence-based practical guideline. *Nutrition, metabolism, and cardiovascular diseases: NMCD*. 2020;30(11):1882-1898.
21. Sigal RJ, Kenny GP, Boulé NG, et al. Effects of aerobic training, resistance training, or both on glycemic control in type 2 diabetes: a randomized trial. *Annals of internal medicine*. 2007;147(6):357-369.
22. Coyle D, Coyle K, Kenny GP, et al. Cost-effectiveness of exercise programs in type 2 diabetes. *International journal of technology assessment in health care*. 2012;28(3):228-234.
23. Lanhers C, Walther G, Chapier R, et al. Long-term cost reduction of routine medications following a residential programme combining physical activity and nutrition in the treatment of type 2 diabetes: a prospective cohort study. *BMJ open*. 2017;7(4):e013763.
24. Colberg SR, Sigal RJ, Fernhall B, et al. Exercise and type 2 diabetes: the American College of Sports Medicine and the American Diabetes Association: joint position statement. *Diabetes Care*. 2010;33(12):e147-167.
25. Colberg SR, Sigal RJ, Yardley JE, et al. Physical Activity/Exercise and Diabetes: A Position Statement of the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2016;39(11):2065-2079.
26. Aguiar EJ, Morgan PJ, Collins CE, Plotnikoff RC, Callister R. Efficacy of interventions that include diet, aerobic and resistance training components for type 2 diabetes prevention: a systematic review with meta-analysis. *The international journal of behavioral nutrition and physical activity*. 2014;11:2.
27. Hou L, Ge L, Li Y, et al. Physical activity recommendations for patients with type 2 diabetes: a cross-sectional survey. *Acta diabetologica*. 2020;57(7):765-777.
28. Mannucci E, Bonifazi A, Monami M. Comparison between different types of exercise training in patients with type 2 diabetes mellitus: A systematic review and network meta-analysis of randomized CONTROLLED trials. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*. 2021.
29. Chodosh J, Morton SC, Mojica W, et al. Meta-analysis: chronic disease self-management programs for older adults. *Annals of internal medicine*. 2005;143(6):427-438.
30. Ellis SE, Speroff T, Dittus RS, Brown A, Pichert JW, Elasy TA. Diabetes patient education: a meta-analysis and meta-regression. *Patient education and counseling*. 2004;52(1):97-105.
31. Glazier RH, Bajcar J, Kennie NR, Willson K. A systematic review of interventions to improve diabetes care in socially disadvantaged populations. *Diabetes Care*. 2006;29(7):1675-1688.
32. Deakin T, McShane CE, Cade JE, Williams RD. Group based training for self-management strategies in people with type 2 diabetes mellitus. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2005(2):Cdo03417.
33. Steinsbekk A, Rygg L, Lisulo M, Rise MB, Fretheim A. Group based diabetes self-management education compared to routine treatment for people with type 2 diabetes mellitus. A systematic review with meta-analysis. *BMC health services research*. 2012;12:213.
34. Singer J, Levy S, Shimon I. Group versus Individual Care in Patients with Long-Standing Type 1 and Type 2 Diabetes: A One-Year Prospective Noninferiority Study in a Tertiary Diabetes Clinic. *J Diabetes Res*. 2018;2018:1807246.
35. Sperl-Hillen J, Beaton S, Fernandes O, et al. Comparative effectiveness of patient education methods for type 2 diabetes: a randomized controlled trial. *Archives of internal medicine*. 2011;171(22):2001-2010.
36. van Puffelen AL, Rijken M, Heijmans M, Nijpels G, Schellevis FG. Effectiveness of a self-management support program for type 2 diabetes patients in the first years of illness: Results from a randomized controlled trial. *PLoS One*. 2019;14(6):e0218242.

37. Seferović PM, Coats AJS, Ponikowski P, et al. European Society of Cardiology/Heart Failure Association position paper on the role and safety of new glucose-lowering drugs in patients with heart failure. *European journal of heart failure*. 2020;22(2):196-213.
38. Mannucci E, Naletto L, Vaccaro G, et al. Efficacy and safety of glucose-lowering agents in patients with type 2 diabetes: A network meta-analysis of randomized, active comparator-controlled trials. *Nutrition, metabolism, and cardiovascular diseases : NMCD*. 2021;31(4):1027-1034.
39. Monami M, Candido R, Pintaudi B, Targher G, Mannucci E. Effect of metformin on all-cause mortality and major adverse cardiovascular events: An updated meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutrition, metabolism, and cardiovascular diseases : NMCD*. 2020.
40. Nreu B, Dicembrini I, Tinti F, Sesti G, Mannucci E, Monami M. Major cardiovascular events, heart failure, and atrial fibrillation in patients treated with glucagon-like peptide-1 receptor agonists: An updated meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutrition, metabolism, and cardiovascular diseases : NMCD*. 2020;30(7):1106-1114.
41. Mannucci E, Monami M, Candido R, Pintaudi B, Targher G. Effect of insulin secretagogues on major cardiovascular events and all-cause mortality: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutrition, metabolism, and cardiovascular diseases : NMCD*. 2020;30(10):1601-1608.
42. Monami M, Marchionni N, Mannucci E. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists in type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized clinical trials. *European journal of endocrinology*. 2009;160(6):909-917.
43. Monami M, Nardini C, Mannucci E. Efficacy and safety of sodium glucose co-transport-2 inhibitors in type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Diabetes, obesity & metabolism*. 2014;16(5):457-466.
44. Brändle M, Azoulay M, Creiner RA. Cost-effectiveness of insulin glargine versus NPH insulin for the treatment of Type 2 diabetes mellitus, modeling the interaction between hypoglycemia and glycemic control in Switzerland. *International journal of clinical pharmacology and therapeutics*. 2011;49(3):217-230.
45. Chevalier P, Vandebrouck T, De Keyser D, Mertens A, Lamotte M. Cost and co-morbidities associated with hypoglycemic inpatients in Belgium. *Journal of medical economics*. 2016;19(1):44-52.
46. Dalal MR, Kazemi M, Ye F, Xie L. Hypoglycemia After Initiation of Basal Insulin in Patients with Type 2 Diabetes in the United States: Implications for Treatment Discontinuation and Healthcare Costs and Utilization. *Advances in therapy*. 2017;34(9):2083-2092.
47. Holmes RS, Crabtree E, McDonagh MS. Comparative effectiveness and harms of long-acting insulins for type 1 and type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes, obesity & metabolism*. 2019;21(4):984-992.
48. Hong T, Lu J, Zhang P, et al. Efficacy and Safety of Basal Analog Regimens in Type 2 Diabetes Mellitus: Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Diabetes therapy : research, treatment and education of diabetes and related disorders*. 2019;10(3):1051-1066.
49. Madenidou AV, Paschos P, Karagiannis T, et al. Comparative Benefits and Harms of Basal Insulin Analogues for Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *Annals of internal medicine*. 2018;169(3):165-174.
50. Monami M, Marchionni N, Mannucci E. Long-acting insulin analogues versus NPH human insulin in type 2 diabetes: a meta-analysis. *Diabetes research and clinical practice*. 2008;81(2):184-189.
51. <https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1205984/rapporto-osmed-2019.pdf/f41e53a4-710a-7f75-4257-404647d0fe1e>. Last accessed on April, 21th 2021.
52. Melo KFS, Bahia LR, Pasinato B, et al. Short-acting insulin analogues versus regular human insulin on postprandial glucose and hypoglycemia in type 1 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Diabetology & metabolic syndrome*. 2019;11:2.
53. Mannucci E, Monami M, Marchionni N. Short-acting insulin analogues vs. regular human insulin in type 2 diabetes: a meta-analysis. *Diabetes, obesity & metabolism*. 2009;11(1):53-59.
54. Pala L, Mannucci E, Dicembrini I, Rotella CM. A comparison of mealtime insulin aspart and human insulin in combination with metformin in type 2 diabetes patients. *Diabetes research and clinical practice*. 2007;78(1):132-135.

55. Dicembrini I, Pala L, Caliri M, et al. Combined continuous glucose monitoring and subcutaneous insulin infusion versus self-monitoring of blood glucose with optimized multiple injections in people with type 1 diabetes: A randomized cross-over trial. *Diabetes, obesity & metabolism*. 2020;22(8):1286-1291.
56. Monami M, Lamanna C, Marchionni N, Mannucci E. Continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily insulin injections in type 1 diabetes: a meta-analysis. *Acta diabetologica*. 2010;47 Suppl 1:77-81.
57. Monami M, Lamanna C, Marchionni N, Mannucci E. Continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily insulin injections in type 2 diabetes: a meta-analysis. *Experimental and clinical endocrinology & diabetes : official journal, German Society of Endocrinology [and] German Diabetes Association*. 2009;117(5):220-222.
58. Roze S, Smith-Palmer J, Valentine W, de Portu S, Nørgaard K, Pickup JC. Cost-effectiveness of continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily injections of insulin in Type 1 diabetes: a systematic review. *Diabetic medicine: a journal of the British Diabetic Association*. 2015;32(11):1415-1424.
59. Clar C, Barnard K, Cummins E, Royle P, Waugh N. Self-monitoring of blood glucose in type 2 diabetes: systematic review. *Health technology assessment (Winchester, England)*. 2010;14(12):1-140.
60. Martínez-Pérez B, de la Torre-Díez I, López-Coronado M. Mobile health applications for the most prevalent conditions by the World Health Organization: review and analysis. *Journal of medical Internet research*. 2013;15(6):e120.