

il Diabete

Vol. 32, N. 1, maggio 2020



– RASSEGNE

Il diabete mellito di tipo 2 dell'adolescente

La terapia insulinica nelle donne con diabete in gravidanza

Il paziente con scompenso cardiaco nell'ambulatorio di diabetologia

– EDITORIALI

Diabete e chirurgia bariatrica

– AGGIORNAMENTO DALLA LETTERATURA

Il bypass digiuno-ileale a singola anastomosi migliora il metabolismo glucidico regolando il microbiota intestinale e la produzione di acidi grassi a corta catena in ratti Goto-Kakisaki

– JOURNAL CLUB

– MEDICINA TRASLAZIONALE: APPLICAZIONI CLINICHE DELLA RICERCA DI BASE

Ottimizzare la sequenza di ingestione dei macronutrienti per migliorare il controllo glicemico postprandiale: dalla ricerca alla pratica clinica

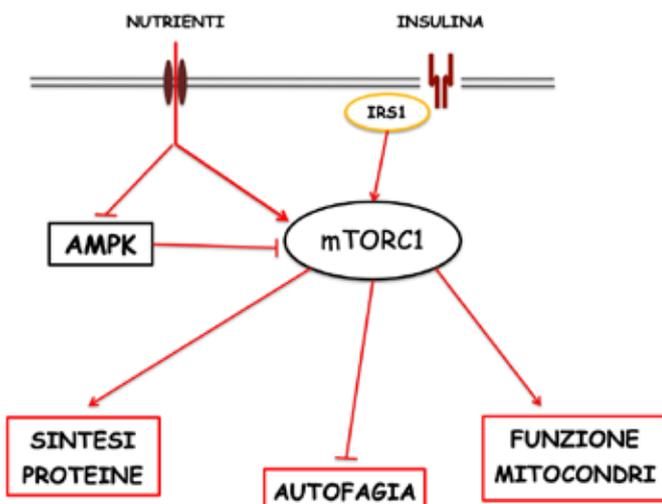
– AGGIORNAMENTO CLINICO E TECNOLOGIE

Sospetto MODY: sfide e potenzialità di una diagnosi da non trascurare

– VITA DELLA SID

Emergenza COVID-19. Procedura per la realizzazione in remoto delle visite di controllo ambulatoriali programmate nei centri di diabetologia che già seguono le persone con diabete

Emergenza COVID-19. Percorso visite ambulatoriali di controllo nei centri di Diabetologia



il Diabete

Organo ufficiale della
Società Italiana di Diabetologia

Direttore Scientifico

Paolo Cavallo Perin (Torino)

Co-direttori

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

Comitato di Redazione

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

Responsabili di Redazione

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

CONSIGLIO DIRETTIVO SID

Presidente

Francesco Purrello (Catania)

Presidente Eletto

Agostino Consoli (Chieti)

Tesoriere

Marta Letizia Hribal (Catanzaro)

Segretario

Salvatore Piro (Catania)

Consiglieri

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

UFFICIO DI PRESIDENZA SID 2018-2020

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

Sommario

- RASSEGNE

- 1 **Il diabete mellito di tipo 2 dell'adolescente**
D. Iafusco, F. Cardella, I. Rabbone
- 13 **La terapia insulinica nelle donne con diabete in gravidanza**
O. Bitterman, C. Festa, C. Giuliani, A. Napoli
- 27 **Il paziente con scompenso cardiaco nell'ambulatorio di diabetologia**
S. Ciardullo, R. Cannistraci, G. Perseghin

- EDITORIALI

- 44 **Diabete e chirurgia bariatrica**
E. Vinciguerra, L. Frittitta

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

- 52 **Il bypass digiuno-ileale a singola anastomosi migliora il metabolismo glucidico regolando il microbiota intestinale e la produzione di acidi grassi a corta catena in ratti Goto-Kakisaki**

55 - JOURNAL CLUB

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

- 57 **Ottimizzare la sequenza di ingestione dei macronutrienti per migliorare il controllo glicemico postprandiale: dalla ricerca alla pratica clinica**
A. Mengozzi, L. Nesti, D. Tricò

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

- 74 **Sospetto MODY: sfide e potenzialità di una diagnosi da non trascurare**
M. Valenzano

- VITA DELLA SID

- 81 **Emergenza COVID-19. Procedura per la realizzazione in remoto delle visite di controllo ambulatoriali programmate nei centri di diabetologia che già seguono le persone con diabete**
- 84 **Emergenza COVID-19. Percorso visite ambulatoriali di controllo nei centri di Diabetologia**

PLATINUM CIRCLE



GOLDEN CIRCLE



SILVER CIRCLE



il Diabete

Vol. 32, N. 1, maggio 2020

Direzione Scientifica

Paolo Cavallo Perin, Torino

Direttore Responsabile

Stefano Melloni

Associato all'Unione Stampa Periodica Italiana



Copyright © 2020 SID

Società Italiana di Diabetologia

ISBN 978-88-6923-565-8

ISSN Online 1720-8335

ISSN Online 1720-8335

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



Bononia University Press

Bononia University Press

Via Ugo Foscolo 7, 40123 Bologna

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

e-mail: info@buponline.com

www.buponline.com

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

Autorizzazione Tribunale di Milano

n. 706 del 2/11/1988

Progetto grafico: Alessio Bonizzato

Avvertenza ai lettori

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

Il diabete mellito di tipo 2 dell'adolescente

Dario Iafusco¹, Francesca Cardella², Ivana Rabbone³

¹Centro Regionale di Diabetologia Pediatrica "G. Stoppoloni", Dip. di Pediatria, Università della Campania "Luigi Vanvitelli", Napoli; ²Centro Regionale di Riferimento di Diabetologia Pediatrica, Pediatria Generale, Ospedale dei Bambini G. Di Cristina, Palermo; ³SCDU Pediatria, Centro Hub regionale Diabetologia Pediatrica, Dip. di Scienze della Salute, Università del Piemonte Orientale, AO Universitaria Maggiore della Carità, Novara

DEFINIZIONE

Secondo l'ISPAD (International Society of Paediatric and Adolescent Diabetes) il diabete mellito di tipo 2 (T2DM) si manifesta in età pediatrica adolescenziale quando la produzione di insulina diventa inadeguata a fronteggiare l'aumentata richiesta dovuta all'insulino resistenza (deficit insulinico relativo). Si associa, in genere, ad altre anomalie metaboliche caratteristiche dell'insulino resistenza: dislipidemia, ipertensione, sindrome dell'ovaio policistico, steatosi epatica; tutti elementi che rendono possibile, se persistenti, l'inquadramento nell'ambito della Sindrome Metabolica (SM), cluster di rischio importante per eventuali patologie cardiovascolari future. La secrezione insulinica è variabile e dipende dallo stato e dalla durata della malattia (1).

I Criteri diagnostici sono quelli definiti dall'ADA (American Diabetes Association) (2):

- Glicemia a digiuno >125 mg/dl (7 mmol/l).
- Glicemia >200 mg/dl (11,1 mmol/l) in qualsiasi momento della giornata associata ai sintomi caratteristici della patologia (poliuria, polidipsia, polifagia, dimagrimento).
- In soggetti asintomatici, risposta all'OGTT >200 mg/dl (11,1 mmol/l) dopo due ore dall'inizio del test da carico eseguito in soggetti a rischio.
- HbA1c% >6,5%; >47 mmol/mol.

PATOGENESI

Il T2DM è una patologia complessa, multifattoriale, determinata dall'interazione tra fattori di rischio ambientali, genetici ed epigenetici (1). La predisposizione genetica, su base poligenica, gioca un ruolo importante nell'insorgenza della malattia. Numerosi geni, soprattutto implicati nella regolazione dell'omeostasi glicidica, sono stati proposti come candidati per lo sviluppo del T2DM (CAPN10, PPARγ, polimorfismi del TCF7L2 etc.) (3). Variazioni nella suscettibilità genetica, tuttavia, non

FAD ECM "il Diabete"

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

Per partecipare al corso occorre:

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

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

Per ulteriori informazioni: www.fad.siditalia.it

possono spiegare da sole l'aumento così rapido dei nuovi casi riscontrati negli ultimi decenni. Pertanto, è senza dubbio rilevante l'influenza di fattori ambientali, gli unici che possono aver subito variazioni rapide nel corso del tempo.

Molti fattori di rischio sono associati allo sviluppo di T2DM: l'obesità, una storia familiare di T2DM, l'appartenenza a specifiche minoranze etniche caratterizzate da spiccata insulino resistenza, il sesso femminile, la presenza di segni di insulino resistenza, la pubertà, alcuni fattori perinatali (Fig. 1). Tuttavia, mentre nell'adulto occorrono decenni perché si passi da uno stato di prediabete al diabete conclamato, è indubbio che nei soggetti più giovani l'evoluzione sembra essere molto più rapida (4).

FATTORI DI RISCHIO

Obesità

L'incremento rapido dell'obesità infantile nel mondo: dal 1975 al 2016 si è passati da 11 milioni a 124 milioni di bambini obesi tra i 5 e i 19 anni (5); ha comportato la comparsa dei primi casi di diabete di tipo 2 insulino resistente in età adolescenziale dapprima solo in popolazioni appartenenti a minoranze etniche (indiani pima, aborigeni australiani, messicani e afro-americani), successivamente anche in popolazioni di razza gialla (i primi casi di adolescenti giapponesi con diabete di tipo 2 si sono avuti a partire dal 2000) e, solo più recentemente, sono state riportate segnalazioni anche nelle popolazioni caucasiche.

L'obesità, soprattutto l'obesità viscerale, associata a uno stile di vita sedentario, è uno tra i più importanti fattori di rischio per lo sviluppo di T2DM, la cui incidenza sembra, inoltre, aumentare linearmente in funzione della sua durata (1). L'85% dei bambini con T2DM è in sovrappeso o obeso alla diagnosi (1) con un'obesità prevalentemente di tipo centrale (il cosiddetto: "*apple phenotype*").

La principale alterazione associata all'obesità è la presenza di insulino resistenza (1). Infatti, il tessuto adiposo, oltre a svolgere il classico ruolo di tessuto di deposito, rappresenta un vero e proprio organo endocrino in grado di rilasciare in circolo un gran numero di adipochine e fattori metabolici che influenzano la sensibilità e la secrezione insulinica (1). Bambini obesi presentano iperinsulinemia e resistenza periferica all'azione dell'insulina con una riduzione di circa il 40% della sensibilità insulinica (4)

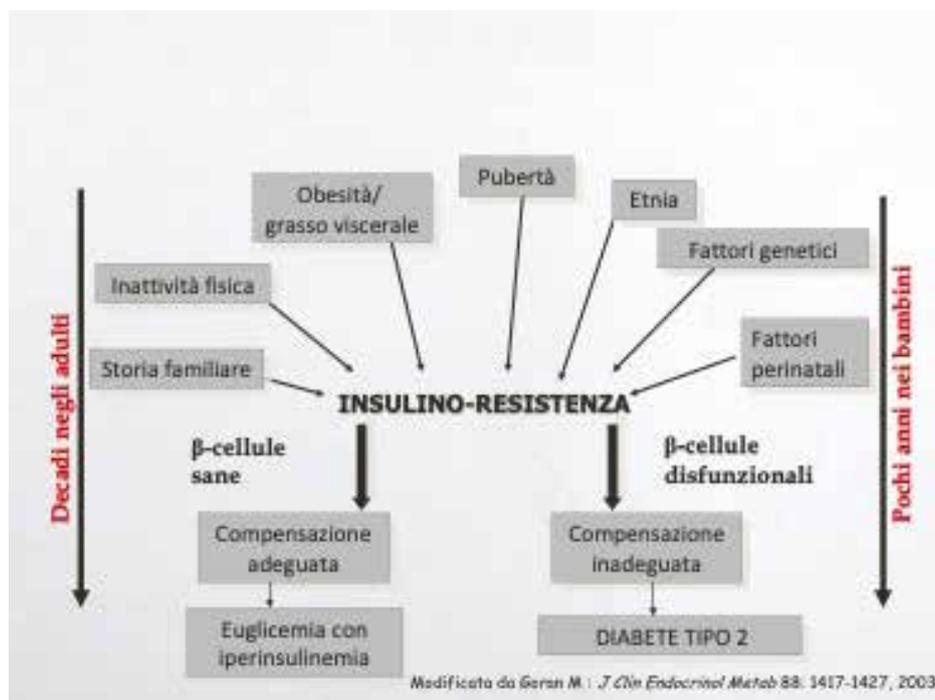
Nel bambino, come nell'adulto, ha grande importanza la distribuzione del tessuto adiposo. Il maggiore impatto metabolico del grasso viscerale è stato correlato con la sua maggiore attività lipolitica (5). L'obesità viscerale, infatti, si accompagna ad aumento della concentrazione degli acidi grassi liberi (FFA), sia a digiuno sia dopo i pasti. Ciò si spiega considerando che il rilascio di FFA dal tessuto adiposo è proporzionale alla massa grassa del soggetto e che il tessuto adiposo viscerale ha un'aumentata sensibilità all'effetto lipolitico delle catecolamine e una ridotta sensibilità all'effetto anti-lipolitico dell'insulina. L'enzima lipoprotein-lipasi insulino-dipendente, che limita la clearance dei trigliceridi e la fuoriuscita di FFA dall'adipocita, nei soggetti obesi ha una scarsa attività e quindi l'obesità viscerale provoca riduzione del grado di esterificazione insulino-dipendente di FFA nel tessuto adiposo (adiposopatia) (6).

L'eccesso di FFA nel plasma viene dirottato verso i tessuti non adiposi (lipotossicità), tra cui fegato, muscolo scheletrico, cuore e beta cellule pancreatiche. L'accumulo di FFA negli epatociti provoca un aumento dei trigliceridi (con steatosi epatica), una ridotta sintesi di HDL e un aumento delle VLDL (che rappresentano, a loro volta, una continua sorgente di FFA); inoltre provoca ridotto assorbimento di glucosio e aumento della sua produzione. L'uptake di FFA nei muscoli scheletrici e nel miocardio causa deposito di lipidi, con conseguente insulino resistenza. Gli alti livelli plasmatici di FFA hanno anche un effetto deleterio sulla funzione della beta-cellula che si rende responsabile, insieme alla glucotossicità, del progressivo emergere della disfunzione β -cellulare nei soggetti obesi a rischio di diabete (6).

Di notevole importanza, nel quadro dell'obesità viscerale, è anche il ruolo di alcune citochine (come l'IL-6 ed il TNF- α , che sono over-esprese nel tessuto adiposo dei soggetti obesi e dei pazienti con diabete di tipo 2), e di ormoni correlati al tessuto adiposo, quali la leptina, l'adiponectina e la resistina.

Attraverso l'aumentata produzione di citochine infiammatorie, in particolare IL-6 e TNF- α , si determina uno stato pro-infiammatorio che, oltre a determinare insulino resistenza, può avere effetti pro-apoptotici sulla cellula beta (6). Le adipochine hanno un ruolo nel modificare la sensibilità all'insulina attraverso la modulazione del segnale insulinico (8). L'adiponectina, in particolare, media l'azione insulinica migliorando l'insulino-sensi-

Figura 1 ♦ Fattori di rischio coinvolti nella patogenesi del T2DM



bilità periferica ed è inversamente correlata all'insulino resistenza (8). Studi del 2003 di Goran et al. (5) hanno dimostrato che i livelli di adiponectina nella popolazione pediatrica messicana affetta da T2DM, soprattutto se obesa, erano significativamente più bassi rispetto ai controlli.

Nei soggetti obesi sono stati riscontrati anche elevati livelli di leptina, come conseguenza della leptino-resistenza indotta dall'obesità, che si ritiene possa portare a insulino resistenza (6), ed elevati livelli di resistina che riducono l'uptake di glucosio e la sensibilità all'insulina (6).

Occorre sottolineare che l'attuale stile di vita, caratterizzato da una dieta a contenuto calorico sempre più elevato e da una scarsa attività fisica, può influenzare notevolmente lo sviluppo di obesità e le complicanze a essa associate (6).

L'esercizio fisico è in grado di migliorare la sensibilità insulinica incrementando l'espressione del GLUT-4 sulle cellule muscolari e riducendo lo stato pro-infiammatorio.

Pubertà

La pubertà rappresenta, di per sé, uno stato di fisiologica insulino resistenza con un aumento sia della secrezione basale che stimolata dell'insulina (7). In particolare, la

captazione del glucosio stimolata dall'insulina è ridotta di circa il 30% durante gli stadi 2-4 di Tanner rispetto allo stadio 1 nel corso di valutazione con il clamp iperinsulinemico-euglicemico (7). Tali modificazioni metaboliche sono accentuate dall'eventuale presenza di obesità. Generalmente la ridotta sensibilità insulinica è compensata, in presenza di una normale funzionalità β -cellulare, da un incremento della secrezione insulinica, ma in un individuo che ha una predisposizione genetica all'insulino resistenza, nel quale c'è anche l'esposizione ai fattori di rischio ambientali, l'effetto addizionale dell'insulino resistenza durante la pubertà può determinare il passaggio da una condizione di iperinsulinemia compensatoria con normale tolleranza ai carboidrati, a una situazione di inadeguata secrezione insulinica (per disfunzione β -cellulare) con intolleranza ai carboidrati ed, eventualmente, anche a un vero e proprio diabete di tipo 2 (7). Le variazioni puberali nella sensibilità insulinica sono state correlate soprattutto con variazioni nell'attività dell'asse GH/IGF-1 che si hanno nello stesso periodo. Si è visto come la somministrazione di GH ad adolescenti non GH-deficienti comporti una notevole alterazione della secrezione insulinica (7). Tale effetto non consegue, invece, alla somministrazione di testosterone o di diidrotestosterone (7). Con il completamento dello sviluppo pubera-

le, sia la secrezione del GH che l'insulino resistenza subiscono un declino. Questi dati ben si correlano con quella che è l'età media alla diagnosi di T2DM nei giovani che è di circa 13,5 anni, proprio quindi in epoca puberale. L'esordio del diabete di tipo 2 in età prepuberale deve essere considerato una rarità.

Etnia

L'etnia è ampiamente riconosciuta come importante fattore di rischio nello sviluppo del T2DM. La maggior parte dei bambini e adolescenti con T2DM appartiene a minoranze etniche, includendo nativi americani, ispanico-americani, afro-americani e asiatico-americani. L'insulino-sensibilità è ridotta del 35-40% negli adolescenti afro-americani e nativi americani rispetto ad adolescenti caucasici paragonabili per età, sesso e peso (9). Il Bogalusa Heart Study ha dimostrato che, tra i gruppi etnici, gli afro-americani sono quelli più insulino resistenti. (12). Anche i sud-est asiatici hanno un rischio relativo di T2DM molto più elevato (13,7 volte) rispetto, per esempio, ai bimbi bianchi inglesi (11). Il cosiddetto "*thrifty genotype*" ha cercato di spiegare la predisposizione genetica sulla base di un corredo genotipico che avrebbe conferito alle minoranze etniche un vantaggio selettivo in presenza di scarse riserve di cibo, ma che è divenuto deleterio in presenza della abbondante disponibilità di nutrienti dell'attuale società con conseguente incremento del rischio di sviluppare obesità e T2DM (10).

Storia familiare

Una storia familiare di T2DM è considerata un fattore di rischio molto elevato per il T2DM nei giovani con una ricorrenza fino al 74-100% in parenti di primo o secondo grado (4). Tra gli indiani prima il T2DM al di sotto dei 25 anni lo si riscontra esclusivamente in soggetti con almeno un parente affetto (4). La storia familiare di T2DM si associa, infatti, a una riduzione di circa il 25% nella insulino-sensibilità in bambini afro-americani non diabetici rispetto a coetanei senza storia familiare di T2DM. Un recente studio ha evidenziato dati simili anche in bambini di origine caucasica (4).

Nei soggetti caucasici, però la prevalenza di T2DM è notevolmente inferiore, rappresentando circa il 5,5% degli adolescenti con diabete negli Stati Uniti (9), l'1,5% in Europa (10) e circa l'1% in Italia (3).

Sesso

Il sesso femminile incrementa di circa 1,7 volte lo sviluppo del T2DM (9). Ciò è stato correlato alla insulino resistenza secondaria alla policistosi ovarica (PCOS), ad anomalie della first-phase della secrezione insulinica e alla conseguente perdita della capacità compensatoria della β -cellula che risulta più frequente nelle femmine rispetto ai maschi (4).

Fattori perinatali

La predisposizione al T2DM può essere programmata in utero attraverso meccanismi epigenetici. Infatti, il rischio di T2DM è aumentato in presenza sia di un basso peso alla nascita (LBW, birth weight <2500 g), che nella maggior parte dei casi rappresenta l'esito di un ritardo di crescita intra-uterino (IUGR) sia, al contrario, di un elevato peso alla nascita (LGA, birth weight >4000 g). Ciò accade, probabilmente, perché sia una ridotta sia una eccessiva disponibilità di nutrienti in utero causano alterazioni metaboliche e ormonali permanenti che predispongono allo sviluppo di obesità, insulino resistenza e disfunzione della β -cellula più tardi nel corso della vita (9, 11).

La composizione corporea dei feti con IUGR è caratterizzata da deficit dei tessuti muscolari e viscerali, mentre il tessuto adiposo, specialmente quello centrale, è preservato, come hanno ampiamente dimostrato Harrington et al. (9) che hanno osservato nei neonati con IUGR una percentuale di tessuto adiposo totale alla nascita inferiore rispetto ai neonati adeguati per l'età gestazionale (AGA), ma hanno notato che tale riduzione interessava soltanto il tessuto adiposo sottocutaneo e non quello viscerale. Tale osservazione suggerisce che, durante la vita fetale, ci siano delle differenze nel controllo regolatorio dei depositi di tessuto adiposo nelle differenti sedi corporee, con possibili ripercussioni sul successivo sviluppo di obesità. Nella crescita fetale, lo sviluppo encefalico è un target fondamentale, perciò si verifica la diversione dei nutrienti dai tessuti periferici al SNC, mediante una riduzione della sensibilità tissutale all'azione dell'insulina e degli altri ormoni a essa correlati. L'accumulo di tessuto adiposo ha lo scopo di fornire una sorgente di lipidi per lo sviluppo cerebrale durante la vita intrauterina e nell'immediato post-partum, ma lo stesso tessuto adiposo, a sua volta, può essere responsabile, più tardi, dell'insulino resistenza.

La presenza di diabete gestazionale, causa spesso di macrosomia ed elevato peso alla nascita, è un importante fattore di rischio sia per lo sviluppo di obesità che di T2DM. I bambini a maggior rischio di diabete sono quelli nati da madri con uno scarso controllo metabolico della malattia (9). In uno studio prospettico, anche se ormai un po' datato, Silverman et al. hanno seguito una coorte di figli di madri con diabete ed hanno dimostrato che, sebbene la macrosomia scompaia dopo il primo anno di vita, a partire dagli 8 anni di età, quasi la metà della progenie aveva un peso maggiore del 90° percentile. Sono state anche misurate le concentrazioni di glucosio e insulina a digiuno e dopo 2 ore dal carico orale di glucosio ogni anno a partire dall'età di 1,5 anni. I figli di madri diabetiche avevano una prevalenza significativamente più alta di IGT rispetto al gruppo di controllo di pari sesso ed età (19,3 % vs 2,5%) (12).

Recentemente, invece, si è dimostrato che un ruolo significativo ha anche il fumo in gravidanza (13) che può essere responsabile di scarsa ossigenazione feto placentare (con elevato rischio di IUGR), e alterare il sistema di neurotrasmissione colinergico e catecolaminergico del cervello fetale predisponendo all'obesità infantile.

Un altro fattore perinatale materno che è stato, di contro, considerato un elemento di prevenzione sia nei confronti dell'obesità sia del diabete di tipo 2 nell'età evolutiva, è l'allattamento al seno. Il latte materno, rispetto alle formule, sembra infatti determinare minori livelli plasmatici di glucosio nel lattante, incrementando la sensibilità insulinica mediante il suo elevato contenuto di acidi grassi polinsaturi (14).

Pcos e Acanthosis Nigricans

PCOS e acanthosis nigricans determinano un aumentato rischio di sviluppare intolleranza glicidica e diabete conclamato.

L'acanthosis nigricans è una lesione cutanea caratterizzata da aree iperpigmentate e ruvide localizzate soprattutto a livello del cavo ascellare, delle pieghe inguinali e della base del collo. Spesso si associa a insulino resistenza e iperinsulinemia e si riscontra quasi nel 90% di giovani con T2DM (9).

La PCOS è un comune disordine endocrino-ginecologico, che colpisce le donne in età riproduttiva, caratterizzato da anovulazione cronica, riscontro ecografico di ovaio policistico e iperandrogenismo clinico e biochimico. Le

adolescenti obese con PCOS hanno una riduzione del 50% della sensibilità insulinica nei tessuti periferici, e mostrano resistenza epatica all'insulina e aumentati livelli di insulinemia (9).

Uno screening di adolescenti con PCOS ha evidenziato la presenza di un 30% di IGT (intolleranza agli idrati di carbonio) e un 4% di T2DM. È stato anche dimostrato che adolescenti con PCOS e IGT hanno una riduzione del 40% della *first-phase* della secrezione insulinica rispetto a quelle con PCOS e normale tolleranza glicidica (9).

FENOTIPI CLINICI

Secondo l'ISPAD e l'ADA il T2DM in età evolutiva si manifesta:

- Nei giovani adolescenti (2^a decade): età media 13,5 anni.
- In tutte le razze ma con maggior prevalenza in popolazioni a rischio (neri africani, nativi nord-americani, ispanici, asiatici, nativi delle isole del Pacifico), più raramente nei caucasici.
- Nei giovani con rischio familiare (1^a e 2^a generazione) >75% per T2DM.
- Nei giovani con BMI >85° C per età e sesso:
- a) fino ad 1/3 dei casi esordio in CAD (chetoacidosi: maggior prevalenza nelle etnie a rischio; in media nel 5-10%);
- b) possibile grave disidratazione esordio (iperosmolarità);
- c) M/F variabile da 1/4-6 nord-americani; 1/1 arabi.
- Senza associazione HLA per tipo 1.
- Senza o con lievissima associazione con autoanticorpi (1-2).

Nella diagnosi differenziale rispetto agli altri tipi di diabete non autoimmune in età evolutiva si deve tener conto sia del diabete monogenico nelle sue varie espressioni cliniche, che del sindromico o del secondario ad altre patologie. A complicare le cose si deve anche considerare il fatto che l'aumento del sovrappeso/obesità negli ultimi decenni nella popolazione mondiale, costituisce un ulteriore fenomeno confondente anche con il DMT1.

L'ISPAD nel 2018 proponeva una tabella (Tab. 1) con le principali forme di diabete in età pediatrico-adolescenziale che ne individuava la rispettiva prevalenza (1).

Tabella 1 ◆ **Principali forme di diabete mellito in età pediatrica secondo l'ISPAD 2018**

CARATTERISTICHE	T1D	T2D	DIABETE MONOGENICO
Età della diagnosi	6 mesi→età adulta	Pubertà (o più tardi)	Spesso post-pubertà (eccetto deficit di glucochinasi e diabete neonatale)
Presentazione clinica	Acuta, rapida	Variabile: presentazione con sintomi da lievi a gravi	Variabile (può essere incidentale in deficit glucochinasi)
Associazioni			
Autoimmunità	Sì	No	No
Chetosi	Comune	Non comune	Comune nel diabete neonatale, rara in altre forme
Obesità	Stessa frequenza della popolazione	Aumentata frequenza	Stessa frequenza della popolazione
Acanthosis nigricans	No	Sì	No
Frequenza (% di tutti i casi di diabete)	90%	> 10% (60-80% in Giappone)	1-3%
Genitore con diabete	2-4%	80%	90%

Lo studio SEARCH del 2014 individuava una prevalenza di T2DM in età evolutiva negli Stati Uniti variabile dal 5,5% dei bianchi non ispanici, fino all'80% nei nativi americani fra tutti i casi di diabete di nuovo esordio. In Italia una survey condotta dal Gruppo di Studio sul Diabete della SIEDP (3-4) ne collocava la prevalenza fino ad ottobre 2011 attorno all'1% degli esordi di diabete in età pediatrico adolescenziale. In questa survey sono stati identificati 124 casi. Le modalità di esordio erano diversificate come descritto in tabella 2 (4). Il 70% era asintomatico e la diagnosi era stata posta o per un casuale riscontro di iperglicemia (sintomatica nel 20% dei casi) o per l'esecuzione di OGTT in soggetti sovrappeso obesi con Impairing Fasting Glucose (IFG) (glicemia compresa tra 100 e 125 mg/dl a digiuno) secondo i criteri di screening dei soggetti a rischio proposti dall'ADA (2). Undici soggetti avevano esordito in chetoacidosi, anche grave. L'età media alla diagnosi era di 12,4 anni, il 65% dei casi era di sesso femminile. Tutti erano sovrappeso/obesi (45%/55%) ed avevano una circonferenza addominale >90° centile per sesso ed età e un rapporto circonferenza addominale/altezza >0,6. Nel 22,5% era segnalata presenza di acantosis nigricans, tutti presentavano pressione arteriosa >90° centile (45% pressione arteriosa diastolica e 55% pressione arteriosa sistolica). La familiarità per diabete era presente nel 75% dei casi. I dati di laboratorio mostravano oltre ad iperglicemia, dislipi-

demia, iperinsulinemia, peptide C elevato, iperuricemia, HbA1c >6,5%; >47 mmol/mol, negatività dei markers autoimmuni per DMT1. Il 50% presentava steatosi epatica già all'esordio del diabete o, meglio, al momento della prima osservazione (3-4).

Come dimostrato anche dalla casistica italiana, l'esordio del DMT2 giovanile varia da forme asintomatiche, con glicemie di media entità, a forme severe con presenza di chetoacidosi. Il 42% degli afro-americani con DMT2 presentava chetoacidosi (10). La malattia è asintomatica in circa un terzo dei casi per cui la diagnosi viene effettuata per il riscontro casuale, durante indagini di routine, di iperglicemie e/o glicosuria e/o in occasione di uno stress intercorrente. Nel 20% dei casi sono presenti sintomi quali poliuria, polidipsia e calo ponderale. Nel 25% delle ragazze con DMT2 la principale problematica al momento della diagnosi è la presenza di infezioni micotiche a livello dei genitali indicativa di glicosuria di lunga durata. Gli adolescenti generalmente provengono da famiglie in cui i genitori sono obesi e tendono ad avere insulino resistenza o DMT2 manifesto. Il 60-80% dei bambini con DMT2 ha storia familiare positiva in almeno un parente di primo o secondo grado (10).

Nonostante le altre forme di diabete non autoimmune in età pediatrico-adolescenziale come il MODY o il diabete mitocondriale siano caratterizzate da insulinopenia e

Tabella 2 ♦ Caratteristiche clinico metaboliche T2DM all'esordio in Italia (2008-2011)

Asintomatici	87/124 (70%)
Poliuria/polidipsia	26/124 (20%)
Chetoacidosi all'esordio	11/124 (9%)
Età media (anni)	12,4±2
Familiarità per DMT2	81/124 (75%)
BMI >85°C	124/124 (75%)
Femmine	65%
Steatosi epatica	50%
Peptide C medio (ng/ml)	3,6
HOMA-IR (medio)	15,1

quindi, per definizione, dovrebbero essere considerate “forme magre”, tuttavia l'aumento dell'obesità in età pediatrica sta coinvolgendo anche i bambini con tali forme di diabete per cui, dinanzi ad una spiccata ereditarietà, talvolta si può rendere necessario praticare lo screening genetico di tali forme in adolescenti con diabete in sovrappeso o obesi per distinguerle dalle forme di diabete di tipo 2 (1).

A proposito della diagnosi patogenetica differenziale delle varie forme di diabete in età pediatrica, negli ultimi anni numerosi dati presenti in letteratura suggeriscono la possibilità di considerare una nuova categoria diagnostica, oltre al diabete di tipo 1 e 2, per pazienti che condividono caratteristiche di entrambi i tipi. Il termine “diabete doppio” (DD) in pediatria, è stato per la prima volta introdotto da Libman e da Becker (16-17) facendo riferimento a soggetti affetti da una forma atipica di diabete denominata diabete ibrido, diabete tipo 1,5 o diabete autoimmunitario latente giovanile (LADY) in cui sono presenti, contemporaneamente, caratteristiche del DMT1 e del DMT2. La presenza dei markers di autoimmunità del diabete tipo 1: anticorpi anti-GAD, IA-2 e IAA, a titolo anche elevato, definiscono tipicamente i casi di diabete doppio nei pazienti affetti da caratteristiche fenotipiche di T2DM (17). Seguendo l'attuale classificazione del diabete, è difficile definire il tipo di diabete a cui i soggetti affetti da DD possono essere ricondotti dal momento che possono essere considerati sia T2DM, in quanto obesi e insulino resistenti, ma anche T1DM perché presenta-

no anticorpi rivolti verso le β -cellule o l'insulina. Non c'è dubbio che i soggetti con DD presentino un fenotipo misto T2DM/T1DM. Malgrado l'obesità e la sindrome metabolica siano in aumento, in particolare fra gli ispanici e gli afro-americani ma anche nei giovani caucasici, sappiamo poco della prevalenza del diabete di tipo 2. Ciò appare di grande rilevanza in quanto questi giovani possono presentare un rischio maggiore per complicanze associate alla perdita di funzionalità β -cellulare (chetoacidosi), al difficile management della malattia, alle complicanze macro-vascolari correlate con il T2DM (17-18). I parametri clinici e biochimici diagnostici di “diabete doppio” sono:

- Presenza di caratteristiche cliniche del T2DM.
- Ipertensione arteriosa.
- Dislipidemia.
- BMI elevato con rischio aumentato per complicanze macro-vascolari rispetto ai bambini con T1DM classico.
- Storia familiare per T2DM e/o T1DM.
- Ridotto numero di caratteristiche cliniche tipiche del T1DM quali perdita di peso, poliuria/polidipsia, insorgenza di chetoacidosi.
- La terapia insulinica è spesso necessaria in associazione alla metformina ed al corretto stile di vita.
- Presenza di autoanticorpi rivolti verso antigeni β -cellulari o insulina ma a titolo ridotto rispetto ai soggetti affetti da T1DM.

Mentre il rischio di complicanze cardiovascolari nei soggetti affetti da diabete di tipo 1 è stato definito in calo, il rischio relativo di malattia cardiovascolare, malattia coronarica, ictus e mortalità è elevato per questa popolazione di pazienti e potrebbe richiedere pertanto un diverso monitoraggio clinico con interventi educativi differenziati e finalizzati a impedire la comparsa o a ridurre la progressione delle complicanze vascolari (16-17).

TERAPIA DEL DIABETE DI TIPO 2 IN ETÀ PEDIATRICA

L'approccio terapeutico all'adolescente con diabete di tipo 2 (T2DM) è stato definito dalle Linee Guida di consenso collaborativo fra Società Scientifiche Internazionali quali American Academy of Pediatrics (AAP), Paediatric Endocrine Society (PES), Academy of Nutrition and Dietetics (AND) e American Academy of Family Physicians (AAFP) nel 2012 e pubblicate nel 2013 (19). Successivamente sono

stati pubblicati aggiornamenti nel 2018 dalla International Society for Paediatric and Adolescent Diabetes (ISPAD) (1, 27) e nel 2019 dall'American Diabetes Association (ADA) (21). I "clinical trials" che supportano queste raccomandazioni sono rappresentati dal "TODAY Study" (15, 18, 21-23) e dal più recente studio "Ellipse" che ha definito l'efficacia e la sicurezza dell'uso di liraglutide nel T2DM in età pediatrica (24).

I principali obiettivi del trattamento del bambino e adolescente con T2DM sono i seguenti:

- Raggiungere e mantenere un buon controllo glicemico.
- Migliorare la sensibilità e la secrezione dell'insulina endogena che determinano a loro volta un buon controllo glicemico.
- Identificare e trattare se necessario complicanze e comorbidità quali ipertensione, dislipidemia, steatosi epatica non alcolica.
- Prevenire le complicanze vascolari del T2DM.
- Evitare gravidanze non programmate nelle giovani adolescenti con T2DM per l'elevato rischio di complicanze.

Alla base del raggiungimento di questi obiettivi emerge il ruolo dell'educazione terapeutica che, come sottolineato dalle linee guida internazionali, è fondamentale nella gestione del bambino e adolescente con diabete e quindi anche con diabete di tipo 2. Per questo motivo, idealmente, l'assistenza di un adolescente con T2DM dovrebbe essere gestita da un team multidisciplinare formato da almeno un diabetologo pediatra, un infermiere dedicato alla diabetologia, un nutrizionista/dietista, uno psicologo ed anche, se possibile, un laureato in scienze motorie. Innanzitutto, tutti i bambini con diabete mellito di tipo 2 dovrebbero ricevere un'istruzione completa sull'auto-gestione che include l'insegnamento all'autocontrollo glicemico che dovrebbe essere eseguito secondo necessità e durante periodi di malattia acuta quando si verificano più spesso sintomi di iper- o ipoglicemia. Il monitoraggio glicemico o eventualmente anche monitoraggio del glucosio interstiziale con sensore diventa imprescindibile nei pazienti che praticano terapia insulinica. Così come per i pazienti con diabete di tipo 1, la misurazione dell'HbA1c dovrebbe essere fatta periodicamente per monitorare il controllo metabolico (1, 19).

L'educazione terapeutica del paziente con T2DM e della famiglia deve, inoltre, essere soprattutto incentrata

sulla adozione di uno stile di vita corretto, sulla corretta alimentazione e sulla gestione dell'attività fisica, e deve rapportarsi all'età e alle abitudini socioculturali del paziente e della sua famiglia. La perdita di peso migliora immediatamente il controllo glicemico ed è quindi il primo obiettivo della gestione del diabete di tipo 2 anche nel giovane. Un programma di cambiamento che includa la corretta alimentazione e la gestione dell'attività fisica deve iniziare fin dall'esordio del T2DM (20).

Obiettivi di peso

Nei bambini e adolescenti con T2DM, l'obiettivo ottimale è una riduzione del 7-10% del peso corporeo o il raggiungimento, in tempi relativamente brevi, di un indice di massa corporea (BMI) <85° percentile per età e sesso (26). Un peso eccessivo provoca, infatti, insulino resistenza periferica e diminuisce l'up-take di glucosio mediato dall'insulina il che, a sua volta, pone maggiori richieste di produzione di insulina per le beta-cellule già sottoposte a stress metabolico. Negli adulti con T2DM, la perdita di peso riduce la resistenza all'insulina e migliora la secrezione dell'ormone. Benefici simili, conseguenti soprattutto alla riduzione del peso, si riscontrano anche in età adolescenziale.

Nei bambini, la eventuale decisione di raccomandare la riduzione del peso rispetto ad ottenere almeno il suo mantenimento dipende dall'età del paziente (cioè dal potenziale di crescita staturale), dal grado di obesità e dalla presenza di comorbidità (27). Nei pazienti che sono ancora in piena crescita ("spurt" di crescita adolescenziale), il solo mantenimento del peso porterà a una riduzione del BMI man mano che la crescita staturale avanza. Tuttavia, per la maggior parte dei giovani con T2DM, è indicata la riduzione del peso piuttosto che il suo mantenimento perché la maggior parte dei pazienti hanno almeno 12 anni e una grave obesità con necessità quindi di un approccio intensivo nella gestione del peso corporeo fin da subito.

Corretta alimentazione

La corretta alimentazione è un elemento chiave nel garantire, da un lato, il normale accrescimento e, dall'altro, la cura dell'obesità e delle complicanze correlate (27). Tutte le modifiche apportate alla dieta devono essere compatibili con la crescita e con i principi della dieta mediterranea. Pertanto, non sono raccomandate le diete fortemente ipocaloriche e/o quelle ad alto contenuto

proteico (27). I bambini e i giovani sovrappeso o obesi con T2DM hanno le stesse esigenze nutrizionali dei loro coetanei senza alterazioni glico-metaboliche, pertanto le raccomandazioni nutrizionali sono le stesse di quelle fornite ai bambini e adolescenti obesi di pari età e normale tolleranza glicemica. L'obiettivo finale deve essere quello di fornire la giusta quantità di calorie, con una ripartizione corretta dei nutrienti secondo i Livelli di Assunzione di Riferimento di Nutrienti ed energia per la popolazione generale (29), favorendo la varietà nella scelta degli alimenti. Va posta attenzione anche alla qualità dei nutrienti, in modo tale che gli zuccheri semplici siano <10% dell'energia totale, i grassi saturi <10%, che siano eliminati i grassi trans e che siano preferite le proteine di origine vegetale. Tra le proteine di origine animale si consiglia il consumo di carni magre, pesce, uova, latte e latticini a basso contenuto di grassi (per esempio ricotta, soprattutto se di pecora o di capra, o formaggi light). Per rispettare le raccomandazioni sull'assunzione di fibre è necessario assicurare l'assunzione di almeno 5 porzioni di frutta e vegetali al giorno e di 4 porzioni di legumi a settimana. Le calorie vanno suddivise in almeno 5 pasti al giorno (tre pasti principali e due o tre tra spuntini e merende). Vanno evitati alimenti ad alta densità energetica e poveri di nutrienti (ad es. bevande zuccherate, bevande energetiche, succhi di frutta, alimenti "fast food", snack) (1- 29).

Attività fisica

L'aumento dell'attività fisica, indipendentemente dal suo effetto sul peso corporeo, migliora la sensibilità insulinica (29). I giovani con T2DM dovrebbero essere incoraggiati a impegnarsi in attività fisica da moderata a vigorosa per almeno un'ora al giorno e a ridurre i comportamenti sedentari, ad esempio, limitando il tempo passato davanti allo schermo (ad es. televisione, video giochi, smartphone e computer) a meno di due ore al giorno (1, 20).

Altre indicazioni

Lo screening e la consulenza in merito a comportamenti ad alto rischio, incluso il fumo e l'uso di alcol, dovrebbero essere eseguiti alla diagnosi e nel follow-up (1-26). Pur essendo questi comportamenti dannosi per qualsiasi individuo, i soggetti con T2DM sono particolarmente vulnerabili e quindi a maggior rischio.

La chirurgia bariatrica per ottenere una rapida perdita di peso può essere presa in considerazione, per adolescenti selezionati con T2DM e obesità moderata o grave, in particolare se si dimostra che il diabete non è adeguatamente controllato con l'intervento dietetico e farmacologico. I criteri di selezione per questa fascia d'età si basano sulla considerazione dei rischi e dei benefici della chirurgia in età infanto-giovanile e su un'attenta valutazione e gestione da parte di un team multidisciplinare del quale è imprescindibile che faccia parte anche lo psicologo (31).

Terapia farmacologica

La metformina e l'insulina erano in passato gli unici farmaci approvati dalla Food and Drug Administration (FDA) americana per il trattamento del T2DM in bambini e adolescenti, fino a quando anche la liraglutide ha ricevuto l'approvazione della FDA recentemente, nel giugno 2019. Pertanto, ad oggi, metformina, insulina e liraglutide sono gli unici agenti farmacologici approvati per il trattamento del T2DM nei bambini e adolescenti in associazione alla dieta e all'esercizio fisico.

- La metformina è la terapia di prima linea per la maggior parte dei pazienti pediatrici con T2DM, in combinazione con la terapia non farmacologica. È una biguanide che migliora la risposta all'insulina aumentando l'assorbimento di glucosio insulino-mediato nei tessuti periferici e diminuendone la produzione epatica. La metformina ha l'ulteriore vantaggio di causare una modesta perdita di peso. I risultati dello studio "TODAY" indicano che la maggior parte dei pazienti ottengono una buona risposta iniziale al farmaco, ma solo circa il 50% di loro mantiene una risposta efficace persistente nel tempo (21).

Le linee guida suggeriscono che il regime iniziale dovrebbe dipendere dal grado di compenso glico-metabolico (1, 15, 19-20):

- Metformina in monoterapia: per pazienti con HbA_{1c} <8,5%; <69 mmol/mol e nessun sintomo.
- Terapia combinata con metformina e insulina basale: per pazienti con HbA_{1c} ≥8,5%; ≥69 mmol/mol e sintomi iperglicemici (poliuria, polidipsia, nicturia o perdita di peso), senza chetoacidosi.
- Insulina da sola: per pazienti che presentano chetosi o chetoacidosi e che devono inizialmente essere trattati con insulina e non con metformina. La metfor-

mina deve essere aggiunta al regime solo dopo che la chetoacidosi è stata superata e i valori della glicemia siano tornati in un range accettabile con la terapia insulinica.

Nei pazienti pediatrici, la metformina viene iniziata con una dose orale di 500 mg somministrata una volta al giorno. La dose può essere aumentata gradualmente con incrementi di 500 mg ad intervalli di una settimana fino a raggiungere la dose massima giornaliera di 2000 mg dopo quattro settimane. Questo dosaggio è generalmente somministrato come 1000 mg due volte al giorno. Alcuni diabetologi pediatri preferiscono iniziare con la dose più alta di 1000 mg al giorno, ma la pratica clinica suggerisce che una titolazione più lenta può ridurre gli effetti collaterali gastrointestinali. Il farmaco deve essere assunto con i pasti per ridurre proprio i sintomi gastrointestinali. La metformina è controindicata, a causa del rischio di acidosi lattica, nei pazienti con epatite, compromissione della funzionalità renale, cirrosi, alcolismo o insufficienza cardiopolmonare, condizioni, peraltro, estremamente rare in età pediatrica. Pertanto, si consiglia di misurare gli enzimi epatici basali (alanina aminotransferasi [ALT] e aspartato aminotransferasi [AST]) e la creatinina prima di iniziare la terapia con metformina. Se i livelli di enzimi epatici sono superiori a 2,5 volte il limite superiore della norma o se la creatinina sierica è marcatamente anormale, si consiglia di non iniziare la metformina. In questa situazione, la terapia insulinica deve essere considerata di prima scelta.

- La terapia insulinica viene inizialmente utilizzata per i pazienti che presentano chetoacidosi o iperglicemia grave o per i pazienti che presentano caratteristiche miste di diabete di tipo 1 e di tipo 2 (forme miste o il cosiddetto diabete 1.5). La terapia insulinica è utile per questi pazienti perché hanno una produzione di insulina inadeguata (a causa della ridotta funzionalità delle cellule beta, conseguenza anche dell'effetto gluco tossico), oltre alla resistenza all'insulina stessa. Le linee guida raccomandano di usare l'insulina quando la glicemia misurata random è ≥ 250 mg/dl o l'emoglobina HbA_{1c} è $>9\%$; >75 mmol/mol (19). Alcuni soggetti con T2DM richiedono infine una terapia insulinica multiniettiva sovrapponibile alla terapia del T1DM. Poiché i pazienti con T2DM sono insulino resistenti, sono necessarie dosi

relativamente alte di insulina per ripristinare il controllo glico-metabolico. Una dose iniziale tipica per l'insulina è di 0,75-1,25 UI/kg/die ma può arrivare a 2 UI/kg/die. Il controllo glicemico deve essere valutato mediante automonitoraggio della glicemia capillare con relativa regolazione del dosaggio insulinico. Una volta che la chetosi si è risolta e il glucosio plasmatico è tornato a concentrazioni prossime alla normalità, è possibile aggiungere metformina. Alcuni pazienti possono quindi passare gradualmente dalla terapia insulinica alla monoterapia con metformina. Per i pazienti svezzati che assumono solo insulina basale, la dose di insulina viene generalmente ridotta gradualmente entro 2-6 settimane, a condizione che la glicemia a digiuno possa essere mantenuta nell'intervallo target (<130 mg/dl e, idealmente <100 mg/dl). I pazienti che non sono in grado di raggiungere questo intervallo target con la sola metformina richiedono una terapia in associazione con insulina basale. I pazienti che inizialmente richiedono un regime di multiple iniezioni giornaliere di insulina con analoghi dell'insulina ad azione sia rapida che lenta possono gradualmente passare a una singola dose giornaliera di insulina basale. Se gli obiettivi glicemici vengono mantenuti in modo persistente, la dose di insulina può essere ridotta ed eventualmente interrotta. I pazienti che non raggiungono o non fanno progressi verso il raggiungimento degli obiettivi per il controllo glicemico (idealmente HbA_{1c} $<7\%$; <53 mmol/mol glicemia basale <130 mg/dl) richiedono un'intensificazione della terapia (19).

- Liraglutide, un analogo GLP-1 (Glucagon-like peptide-1), è stato approvato dalla FDA nel 2019 per l'uso in pazienti pediatrici con T2DM, nella gestione terapeutica in aggiunta alla dieta e dell'esercizio fisico per ottenere un buon controllo glicemico, sulla base di un singolo trial clinico (26). Gli analoghi GLP-1 (ad es. exenatide, liraglutide) sono mimetici dell'incertina che agiscono per aumentare la secrezione di insulina glucosio-dipendente e aiutano a garantire un'adeguata risposta insulinica post-prandiale. Questi agenti vengono somministrati per iniezione sottocutanea una volta al giorno. Liraglutide può avere l'ulteriore vantaggio di promuovere una modesta perdita di peso, probabilmente a causa di uno

svuotamento gastrico ritardato e attraverso effetti centrali sull'appetito. La dose iniziale suggerita di liraglutide è di 0,6 mg per via sottocutanea una volta al giorno (tramite iniettore a penna) per almeno una settimana. La dose di liraglutide può essere aumentata con incrementi di 0,6 mg fino a un massimo di 1,8 mg/die per raggiungere gli obiettivi di glicemia a digiuno di 130 mg/dl. Per ridurre al minimo gli effetti collaterali, la dose va aumentata lentamente. Se il paziente è in trattamento associato con insulina, la dose insulinica deve essere, contemporaneamente, ridotta del 20% all'avvio di liraglutide. Dopo aver completato la titolazione della dose per liraglutide, l'insulina può essere aumentata o ridotta se necessario. Fra gli effetti collaterali di questo trattamento, i sintomi gastrointestinali (nausea o vomito) sono i più comuni (25-30% dei pazienti) e si verificano in genere durante i primi due mesi di terapia. Rari i casi riportati di pancreatite acuta grave e di carcinoma tiroideo in pazienti in trattamento con liraglutide. Per questo, tuttavia, liraglutide è sconsigliata in pazienti con anamnesi personale o familiare positiva di carcinoma tiroideo midollare, neoplasia endocrina multipla di tipo 2 o pancreatite.

Nessun altro farmaco ipoglicemizzante è stato approvato o generalmente utilizzato nei pazienti pediatrici con T2DM a causa della mancanza di dati di studi clinici e quindi per problemi di sicurezza. Nello studio "TODAY" era stato utilizzato il rosiglitazone come farmaco alternativo alla metformina con buoni risultati di efficacia (22). Tuttavia, il rosiglitazone è stato ritirato dal commercio per eccesso di effetti collaterali.

Segnaliamo, infine, che sono in corso numerosi studi clinici per valutare l'efficacia in età adolescenziale di altri farmaci quali gli inibitori di dipeptidil peptidasi-4 (DPP-4) e gli inibitori del trasporto di glucosio dipendenti dal sodio (SGLT2) in pazienti affetti da T2DM (31-32).

RINGRAZIAMENTI

Gli Autori ringraziano il Gruppo di Studio sul Diabete della Società Italiana di Endocrinologia e Diabetologia Pediatrica (SIEDP) coordinato dal Dr Riccardo Schiaffini (Roma) e, in particolare, il Prof Fabrizio Barbetti (Roma) che sta coordinando lo Studio Adia2. Si ringraziano, inol-

tre, Angela Zanfardino, Alessia Piscopo, Francesca Casaburo, (Napoli-Università della Campania), Nadia Tinto, Fernanda Iafusco, Serena Meola (Napoli-CEINGE) e Rosalia Roppolo (Palermo) per aver rivisto l'articolo.

BIBLIOGRAFIA

1. Zeitler P, Arslanian S, Fu J, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Type 2 diabetes mellitus in youth. *Pediatr Diabetes* 19(Suppl) 27: 28-46, 2018.
2. American Diabetes Association. Children and Adolescents: Standards of Medical Care in Diabetes-2020. *Diabetes Care* 43: S163, 2020.
3. Valerio G, Licenziati MR, Barbetti F, et al. Diabete tipo 2 ed obesità pediatrica: rassegna a cura del gruppo di studio Obesità infantile e Diabete della SIEDP. *GIDM* 37: 213-230, 2017.
4. Iafusco D, Cardella F, Prisco F. Dieci domande su Sindrome Metabolica e Diabete Mellito Tipo 2 dell'adolescente. *Giornale Italiano Diabetologia e Metabolismo* 34: 117-123, 2014.
5. Goran M, Ball GD, Cruz ML. Obesity and risk of type 2 diabetes and cardiovascular disease in Children and Adolescents *J Clin Endocrinol Metab* 88: 1417-1427, 2003.
6. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC) Worldwide trends in body-mass index, underweight, overweight, and obesity from 1975 to 2016: a pooled analysis of 2416 population-based measurement studies in 128.9 million children, adolescents, and adults. *Lancet* 390(10113): 2627-2642, 2017.
7. Magge SN, Goodman E, Armstrong SC; Committee on Nutrition; Section on Endocrinology; Section on Obesity. The Metabolic Syndrome in Children and Adolescents: Shifting the Focus to Cardiometabolic Risk Factor Clustering. *Pediatrics*, Aug 140(2); 1603, 2017.
8. Deckelmann RJ, Williams CL: Childhood obesity: the health issue. *Obes Res* 9(Suppl 4): 239-243, 2001.
9. Frankenberg ADV, Reis AF, Gerchman F. Rapporti tra livelli di adiponectina, sindrome metabolica e diabete di tipo 2: una revisione della letteratura. *Arch Endocrinol Metab* 61: 614-22, 2017.
10. Jensen ET, Dabelea D Type 2 Diabetes in Youth: New Lessons from the SEARCH Study. *Curr Diab Rep*, May 8; 18(6): 36, 2018.
11. Candler TP, Mahmoud O, Lynn RM, Majbar AA, Barrett TG, Shield JPH Continuing rise of Type 2 diabetes inci-

- dence in children and young people in the UK. *Diabet Med*, Jun; 35(6): 737-744, 2018.
12. Silverman BL, Metzger BE, Cho NH, Loeb CA: Impaired glucose tolerance in adolescent offspring of diabetic mothers: relationship to fetal hyperinsulinism. *Diabetes Care* 18: 611-617, 1995.
 13. Andes LJ, Cheng YJ, Rolka DB, Gregg EW, Imperatore G Prevalence of Prediabetes Among Adolescents and Young Adults in the United States, 2005-2016. *JAMA Pediatr*. Dec 2: e194498, 2019.
 14. Harville EW et al Feasibility of Linking Long-Term Cardiovascular Cohort Data to Offspring Birth Records: The Bogalusa Heart Study. *Matern Child Health J*, Jun; 22(6): 858-865, 2018.
 15. Kaar JL, Schmiege SJ, Drews K, Higgins J, Walders-Abramson N, Isganaitis E, Willi SM, Marcus MD, Zeitler PS, Kelsey MM. Evaluation of the longitudinal change in health behavior profiles across treatment groups in the TODAY clinical trial. *Pediatr Diabetes*, Mar; 21(2): 224-232, 2020.
 16. Libman IM, Becker DJ. Coexistence of type 1 and type 2 diabetes mellitus: "double" diabetes? *Pediatr Diabetes* 4: 110-113, 2003.
 17. Pozzilli P, Buzzetti R. A new expression of diabetes: Double Diabetes. *Trends Endocrinol Metab* 18: 52-57, 2007.
 18. Petter Bjornstad, Lori Laffel, Jane Lync et al: Elevated Serum Uric Acid Is Associated With Greater Risk for Hypertension and Diabetic Kidney Diseases in Obese Adolescents With Type 2 Diabetes: An Observational Analysis From the Treatment Options for Type 2 Diabetes in Adolescents and Youth (TODAY) Study. *Diabetes Care*, Jun; 42(6): 1120-1128, 2019.
 19. Copeland KC, Silverstein J, Moore KR, et al. Management of newly diagnosed type 2 Diabetes Mellitus (T2DM) in children and adolescents. *Pediatrics* 131: 364-82, 2013.
 20. TODAY Study Group, Zeitler P, Hirst K, et al. A clinical trial to maintain glycemic control in youth with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 366: 2247-35, 2012.
 21. TODAY Study Group, Zeitler P, Epstein L, et al. Treatment options for type 2 diabetes in adolescents and youth: a study of the comparative efficacy of metformin alone or in combination with rosiglitazone or lifestyle intervention in adolescents with type 2 diabetes. *Pediatr Diabetes* 8: 74, 2007.
 22. Copeland KC, Zeitler P, Geffner M, et al. Characteristics of adolescents and youth with recent-onset type 2 diabetes: the TODAY cohort at baseline. *J Clin Endocrinol Metab* 96: 159, 2011.
 23. Tamborlane WV, Barrientos-Pérez M, Fainberg U, Frimer-Larsen H, Hafez M, Hale PM, Jalaludin MY, Kovarenko M, Libman I, Lynch JL, Rao P, Shehadeh N, Turan S, Weghuber D, Barrett T; Ellipse Trial Investigators. Liraglutide in Children and Adolescents with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*, Aug 15; 381(7): 637-646, 2019.
 24. Arslanian S, Bacha F, Grey M, et al. Evaluation and Management of Youth-Onset Type 2 Diabetes: A Position Statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 41: 2648-68, 2018.
 25. Barlow SE, Expert Committee. Expert committee recommendations regarding the prevention, assessment, and treatment of child and adolescent overweight and obesity: summary report. *Pediatrics* 120(Suppl 4) :S164, 2007.
 26. Smart CE, Annan F, Higgins LA et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Nutritional management in children and adolescents with diabetes. *Pediatric Diabetes* 19(Suppl 27): 136-154, 2018.
 27. American Diabetes Association. Obesity Management for the treatment of type 2 diabetes. *Diabetes Care* 39(Suppl 1): S47-51, 2016.
 28. Livelli di Assunzione di Riferimento di Nutrienti ed energia per la popolazione italiana. IV Revisione 2014. Milano: SICS Editore, 2014.
 29. Fedewa MV, Gist NH, Evans EM, Dishman RK. Exercise and insulin resistance in youth: a meta-analysis. *Pediatrics* 133: e163, 2014.
 30. Inge TH, Laffel LM, Jenkins TM, et al. Comparison of Surgical and Medical Therapy for Type 2 Diabetes in Severely Obese Adolescents. *JAMA Pediatr* 172: 452, 2018.
 31. Tamborlane WV, Laffel LM, Weill J, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled dose-finding study of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor linagliptin in pediatric patients with type 2 diabetes. *Pediatr Diabetes* 19: 640, 2018.
 32. Laffel LMB, Tamborlane WV, Yver A, et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic profile of the sodium-glucose co-transporter-2 inhibitor empagliflozin in young people with Type 2 diabetes: a randomized trial. *Diabet Med* 35: 1096, 2018.

La terapia insulinica nelle donne con diabete in gravidanza

Olimpia Bitterman¹, Camilla Festa², Chiara Giuliani², Angela Napoli¹

¹Dipartimento di Medicina Clinica e Molecolare, A.O. Sant'Andrea, Sapienza Università di Roma;

²Dipartimento di Medicina Sperimentale, A.O. Sant'Andrea, Sapienza Università di Roma

Un buon controllo metabolico durante la gravidanza riduce il rischio di outcome materno-fetali avversi nelle donne con qualunque tipo di diabete in gravidanza. L'insulina è ancora oggi il trattamento ipoglicemizzante gold standard, insieme alle modifiche dello stile di vita. Le nuove tecnologie, che includono nuove insuline e nuovi strumenti di infusione dell'insulina con o senza sensori, offrono strategie terapeutiche sempre più efficaci.

Come sempre in gravidanza, è necessario valutare per ogni tipo di terapia il rapporto tra il beneficio e il rischio della stessa, sulla base del profilo di sicurezza, che in questo caso riguarda sia la madre che il feto. Immunogenicità, teratogenicità e azione mitogena concorrono a determinare la sicurezza della terapia insulinica in gravidanza.

IMMUNOGENICITÀ

La presenza di anticorpi anti insulina in circolo può interferire con l'outcome materno e fetale, poiché essi attraversano la placenta e stimolano la secrezione d'insulina (1-4). La loro presenza, in prevalenza IgG, è stata rilevata in 1 ogni 50 donne con diabete gestazionale ed in 4 ogni 16 donne con diabete di tipo 1. Sebbene studi recenti abbiano

mostrato una scomparsa graduale degli anticorpi dopo il parto, una positività può essere registrata fino a due anni dal parto (4).

La “Sindrome da Autoanticorpi anti Insulina Esogena” (EIAS) determina maggiore variabilità glicemica, ipoglicemia ed insulinoresistenza. Si associa anche una mag-

FAD ECM “il Diabete”

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

Per partecipare al corso occorre:

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

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

Per ulteriori informazioni: www.fad.siditalia.it

giore morbilità neonatale, in particolare a macrosomia, ipoglicemia, ipocalcemia e disturbi respiratori (5).

La sintesi di insuline purificate ed umane con tecniche di DNA ricombinante ha ridotto ma non completamente soppresso la produzione di anticorpi anti insulina rispetto alle vecchie insuline estrattive di provenienza animale. Tuttavia alcuni studi non hanno evidenziato differenze nella prevalenza di EIAS da insulina umana rispetto agli analoghi da tecniche ricombinanti (6-10).

Alcuni autori hanno contestato il ruolo di tali anticorpi sui rischi per il feto quando le gravide venivano strettamente monitorate per il controllo glicemico (11).

TERATOGENICITÀ

I farmaci che non attraversano la placenta sono sicuri per il feto. L'insulina grazie al suo elevato peso molecolare non attraversa la placenta. L'uptake dell'insulina nei compartimenti cellulari è dovuta ad un processo di endocitosi "recettore mediato"; tuttavia, in presenza di concentrazioni molto elevate, altri meccanismi come la pinocitosi possono intervenire nel trasporto d'insulina attraverso le membrane cellulari (12). Anche gli analoghi dell'insulina non attraversano la placenta sia nei modelli in vitro che in vivo; mancano evidenze per glulisina (13-19).

Recentemente un ampio studio retrospettivo di popolazione ha valutato il rischio di malformazioni congenite maggiori non legate a alterazioni cromosomiche in 7 regioni europee che condividono lo stesso registro "European Surveillance of Congenital Anomalies (EUROCAT)"; le malformazioni sono state valutate nei nati vivi, nei casi di morte fetali e di interruzioni della gravidanza di feti esposti agli analoghi d'insulina durante il primo trimestre rispetto a donne trattate esclusivamente con insulina umana (14). Questo studio analizzava l'outcome di 1661 madri con diabete pregestazionale, seguite in centri ubicati in aree geograficamente distinte con patterns di trattamento diversi.

L'associazione fra malformazioni congenite ed analoghi d'insulina era analizzata solo nelle donne di cui era disponibile l'HbA_{1c} del primo trimestre. Si è registrato un rischio aumentato da 2 a 5 volte di malformazioni congenite rispetto alla popolazione generale della regione in studio (15), con una prevalenza del 7%, di cui circa la metà a carico del cuore. La pianificazione della gravidanza era associata ad un ridotto rischio di malformazioni congeni-

te maggiori (OR 0.73, 95% CI 0.37-1.46) e minori (OR 0.28, 95% CI 0.20-1.58). Il rischio di malformazioni congenite maggiori era inferiore nei feti esposti soltanto ad analoghi d'insulina rispetto a quello degli esposti esclusivamente ad insulina umana. Il rischio relativo, corretto per il controllo glicemico e la regione geografica dei centri, era pari allo 0.56 (95% CI 0.29-1.06) particolarmente più basso per le malformazioni cardiache (OR aggiustato 0.14, 95% CI 0.03-0.62). Infine, correggendo i risultati per altri potenziali fattori confondenti (età materna, pianificazione della gravidanza, tipo di diabete ed anno del parto) non si osservavano influenze significative sull'OR delle malformazioni cardiache maggiori con l'uso degli analoghi. Gli autori hanno perciò concluso che una maggiore stabilità della glicemia e quindi una ridotta variabilità ottenuta con gli analoghi dell'insulina possa aver migliorato lo sviluppo embrionale nelle primissime settimane di gravidanza.

Infine, a fronte di un non aumentato rischio di outcome composito avverso, che includeva le malformazioni congenite e la morte del feto, con gli analoghi d'insulina, si osservava un aumento degli aborti spontanei (15-19).

AZIONE MITOGENA

Gli analoghi dell'insulina possono interagire con i recettori dell'insulina e dell'IGF-1, attivando vie metaboliche e mitogene con modalità diverse rispetto all'insulina umana (20-22). La placenta esprime sia i recettori per l'IGF-1 che per l'insulina su entrambi i versanti, materno e fetale. Con il progredire della gravidanza, i recettori dell'insulina si riducono sul versante materno mentre quelli delle IGF-1 sostanzialmente non si modificano (23-24). Pertanto, gli analoghi dell'insulina con più alta affinità al recettore dell'IGF-1 potrebbero influenzare i processi naturalmente mediati dall'IGF-1 come la regolazione della proliferazione del trofoblasto, facilitando ad esempio la comparsa di macrosomia fetale.

PROGRESSIONE DELLE COMPLICANZE DEL DIABETE

All'inizio degli anni 2000, la pubblicazione della rapida progressione della retinopatia diabetica in una donna con diabete di tipo 1 trattata con lispro in gravidanza (25) aveva fatto ipotizzare che l'insulina lispro potesse promuovere la neovascolarizzazione retinica a causa della sua

affinità per i recettori dell'IGF-1 (pari al 156% dell'affinità dell'insulina umana) (18-20). Successive evidenze sconfes-sarono questa ipotesi dimostrando che lispro migliorava il controllo glicemico rispetto all'insulina umana regola-re senza peggiorare la progressione della retinopatia dia-betica. Resta confermata però l'osservazione che la rapida ottimizzazione del controllo metabolico, peraltro obbliga-toria in gravidanza, può facilitare il peggioramento della retinopatia diabetica (26-28).

INSULINE

L'iniezione di insulina esogena induce delle variazioni dando luogo a diversi aggregati nel sottocutaneo con diver-so potere e tempi di dissociazione in dimeri e monomeri; questi ultimi una volta rilasciati nel circolo sistemico mo-strano diversi profili ipoglicemizzanti (29-30) (Tab. 1).

Oggigiorno, l'insulina umana e gli analoghi d'insulina sono sintetizzati con tecniche di DNA ricombinante, tra-mite l'*Escherichia coli* ed il lievito *Saccharomyces cerevi-siae* (31).

Le diverse insuline ed analoghi dell'insulina hanno diffe-renti profili farmacocinetici, come conseguenza di modifi-che della sequenza aminoacidica (lispro, glulisine, aspart) o dell'aggiunta di una catena di acidi grassi alla fine della catena B (detemir, degludec). Ulteriori differenze sono par-zialmente attribuibili agli eccipienti utilizzati o ad una più elevata concentrazione dell'insulina (32-33).

Glargine U-300 e l'insulina regolare umana U-500 hanno diversi profili di azione rispetto alla molecola originale, mentre le caratteristiche farmacocinetiche di lispro U-100 e lispro U-200 sono simili (33).

Gli analoghi ad azione rapida vengono somministrati pri-ma dei pasti, per simulare quanto più fedelmente possibi-le la secrezione fisiologica dell'insulina: dissociandosi nel tessuto sottocutaneo in dimeri e monomeri che sono assor-biti più velocemente, hanno un inizio abbastanza rapido ed un picco post prandiale più appropriato con una durata più breve. Gli analoghi ad azione lenta (glargine 300 e de-gludec) mostrano una maggiore durata e stabilità dell'a-zione ipoglicemizzante, con rischi ridotti di ipoglicemia, rispetto a glargine U-100 (34-51).

TERAPIA INSULINICA E OUTCOME MATERNO-FE-TALI

Recenti metanalisi hanno indagato il ruolo degli analoghi rapidi e lenti dell'insulina sugli outcome materno-fetali su 3734 donne con diabete in gravidanza (52-53). Gli studi inclusi nelle metanalisi erano prospettici, retrospettivi o randomizzati, in donne con diabete pregestazionale o ge-stazionale. Ciascuno studio include due gruppi, uno che utilizzava insulina regolare o lispro protaminata (NPH) e l'altro gli analoghi dell'insulina (aspart, lispro, glargine o detemir). Ventiquattro studi rientravano nei criteri di inclusione: 9 osservazionali con lispro, 5 RCT con aspart, 8 osservazionali con glargine, 1 osservazionale e 1 RCT con detemir.

1) Studi con lispro

È stata effettuata una analisi di 1561 donne con diabete pregestazionale o gestazionale trattate con insulina uma-na regolare (n=1089) o con lispro (n=452). Le donne avevano caratteristiche cliniche simili in termine di età, durata di diabete ed HbA1c al momento del concepimento, a parte un più basso BMI nel gruppo lispro.

Outcome materni: ridotto rischio di ipoglicemia mater-na severa nelle donne trattate con lispro (RR=0.33, 95% CI 0.12-0.89). Nessuna differenza nella comparsa di pre-eclampsia o/e ipertensione fra i due gruppi (54-55).

Outcome neonatali: minore incidenza di ittero (RR=0.63) con lispro. Tuttavia i nati da madri trattate con lispro ave-vano un più alto peso alla nascita con maggiore incidenza di LGA (RR=1.42). Questo risultato conferma le osserva-zioni di Blanco e collaboratori nelle gravidanze di donne con diabete di tipo 1. Ciononostante, l'uso di lispro non si associa ad un incremento di macrosomia, malformazioni congenite, distress respiratorio, ricovero in terapia inten-siva neonatale, parto pretermine, parto cesareo, ipoglice-mia neonatale, morte intrauterina (54-63).

L'aumento della crescita in questi feti viene spiegata con la maggiore affinità di lispro per i recettori placentari dell'IGF-1; inoltre lispro mostra una certa omologia con IGF-1 che promuove l'accrescimento fetale. Infine, è da no-tare come si sia osservato un maggior numero di recettori per IGF-1 nei neonati LGA (64). Infine il più ampio studio internazionale su 533 gravidanze di donne con diabete pregestazionale in trattamento con lispro, che come noto non attraversa la placenta, ha riportato una prevalenza di

Tabella 1 ♦ Caratteristiche delle diverse insuline

INSULINA	TIPO	TEMPO DI INIZIO	TEMPO DEL PICCO	DURATA	CATEGORIA FDA IN GRAVIDANZA	SINTESI	POMPA
Regolare U-100	insulina umana regolare	30-60 min	2-4 h	6-10 h	B	Escherichia coli	si
Regolare U-500	insulina umana regolare	30 min	3 h	fino a 24 h	B	Escherichia coli	no
Aspart	analogo ad azione rapida	10-15 min	40-50 min	3-5 h	B	Saccharomyces cerevisiae	si
Lispro U-100 e U-200	analogo ad azione rapida	10-15 min	30-90 min	3-5 h	B	Escherichia coli	si
Glulisina	analogo ad azione rapida	10-15 min	55 min	3-5 h	C	Escherichia coli	non approvata
NPH	intermediate acting	1-2 ore	4-8 h	10-20 h	B	Escherichia coli	
NPL' lispro protaminato	analogo ad azione intermedia	1-2 ore	4-8 h	10-20 h	B	Escherichia coli	
Detemir	analogo ad azione ritardata	1-2 ore	No	24 h	B	Saccharomyces cerevisiae	
Glargine U-100	analogo ad azione ritardata	1-2 ore	No	24 h	C	Escherichia coli	
Glargine U-300	analogo ad azione ritardata	>6 ore	No	24 h	C	Escherichia coli	
Degludec U-100 e U-200	analogo ad azione ritardata	1 ora	No	42 h	C	Saccharomyces cerevisiae	

anomalie congenite maggiori nel 5.4% della popolazione studiata (65-66).

2) Studi con aspart

Una metanalisi recente che include sei RCT ha valutato l'efficacia e la sicurezza di aspart per il trattamento del diabete in gravidanza (52). Questi studi hanno riportato gli esiti di 1143 donne con diabete gestazionale e pregestazionale trattate sia con aspart (n=567) che con insulina regolare (n=516) durante la gravidanza. Le donne appartenenti ai due gruppi avevano stessa età e BMI ed HbA1c al momento del reclutamento.

Outcome materni: nessuna differenza nel numero dei parti cesarei fra i due gruppi (67). Un RCT ha dimostrato

minori episodi di ipoglicemia e di ipoglicemia maggiore con un ridotto incremento della glicemia postprandiale nelle donne con diabete di tipo 1 trattate con aspart rispetto a quelle trattate con insulina umana regolare a parità di HbA1c (68).

Outcome neonatali: non rischio maggiore di macrosomia con apart (RR=0.81, 95% CI 0.42 a 1.58). Un RCT su 322 donne con diabete di tipo 1 riportava la presenza di malformazioni congenite nel 4.5% delle donne trattate con aspart rispetto al 6.6% di quelle trattate con insulina umana (67).

3) Fiasp (aspart ultra-rapida)

Non ci sono evidenze in gravidanza.

4) Studi con glargine

Sono stati analizzati tre studi nella metanalisi di ShiShi's (52), in cui è stato confrontato l'outcome di gravidanze in cui era stata usata glargine con quello di gravidanze in cui era stata usata NPH (69-71).

Outcome neonatali: non differenze del peso alla nascita e del rischio di LGA fra il gruppo glargine e quello NPH (69-74), nonostante una elevata affinità per IGF-1 ed attività mitogena di glargine (22, 75). Non maggiore prevalenza di ipoglicemia neonatale, ricoveri in terapia intensiva neonatale, RDS, ittero, LGA, parto pretermine, malformazioni o macrosomia. Una metanalisi su otto studi su glargine mostrava anche una prevalenza di malformazioni congenite simili ad NPH (8.1 vs 7.7%) (OR 0.97, 95% CI 0.47-1.99). Infine, uno studio in vitro escludeva il passaggio transplacentare di glargine in campioni di placenta di donne sane a termine di gestazione (76).

Outcome materni: il rischio di esiti avversi della gravidanza è simile a quello riscontrato con NPH (72-73, 77). Inoltre non si è osservata una diversa prevalenza di ipertensione gestazionale, preeclampsia e distocia di spalla (70).

In conclusione, sebbene non ci siano RCTs sull'utilizzo di glargine in gravidanza, i dati derivanti da studi caso-controllo e dagli studi di coorte dimostrano la sicurezza di glargine in gravidanza (78).

5) Studi con detemir

ShiShi's' selezionava due studi, un RCT ed un caso controllo nella sua metanalisi che valutava l'outcome delle gravidanze trattate con detemir (n=160) rispetto a quelle trattate con NPH (n=166) in gravidanza.

Outcome materni: minore incidenza di ipoglicemia con detemir a fronte di valori simili di HbA1c.

Outcome neonatali: la percentuale di LGA non era aumentata nei figli di donne trattate con detemir (RR=0.85, 95% CI 0.67-1.08) come anche l'incidenza di ipoglicemia neonatale (RR=0.76, 95% CI 0.43-1.34). Infine, i risultati sul passaggio transplacentare insieme a quelli sulla frequenza delle malformazioni nelle donne trattate con detemir (n=8/142, 5.6%) rispetto a quelle trattate con NPH (n=8/145, 5.5%) escludono ogni possibile effetto sullo sviluppo embrio-fetale (17, 79-81).

In conclusione, detemir sembra migliorare il controllo metabolico senza effetti sull'outcome materno e fetale nelle donne con diabete di tipo 1.

6) Studi con sospensione protaminata di lispro "ILPS" (NPL)

I dati su ILPS in gravidanza derivano da studi retrospettivi. Uno studio osservazionale multicentrico in donne con diabete gestazionale ed elevata glicemia a digiuno o con diabete di tipo 1 o 2 in gravidanza non evidenziava differenze nell'outcome materno e neonatale nei due gruppi in relazione al tipo di trattamento (ILPS vs NPH); anche il controllo metabolico era simile nei due gruppi, senza differenze nell'incidenza di ipoglicemie materne che peraltro risultavano comunque rare e lievi o moderate (82-83).

7) Studi con degludec

Le scarse informazioni sull'uso di degludec in gravidanza derivano da pochi casi clinici pubblicati che non mostrano una tossicità embrio-fetale (84-86). Un giudizio definitivo su sicurezza ed efficacia di degludec in gravidanza verrà dallo studio EXPECT, un RCT multicentrico e multinazionale disegnato ad hoc.

Conclusioni

I dati della letteratura non mostrano una maggiore prevalenza di complicanze della gravidanza con l'uso di aspart, detemir e glargine. Lispro si associa con una ridotta prevalenza di ittero neonatale ed ipoglicemia materna severa, ma anche con un aumentato peso alla nascita e numero di LGA.

Si auspica l'esecuzione di ampi trials randomizzati e controllati che esplorino il ruolo della terapia insulinica su indicatori chiave che includano la macrosomia, perdita della gravidanza, la pre-eclampsia, il parto cesareo, le anomalie fetali ed il trauma da parto (87-89).

NUOVE TECNOLOGIE

L'infusione continua di insulina per via sottocutanea (CSII) senza o con sensori (SAP: sensor augmented pump), i sistemi ad ansa chiusa ed i nuovi analoghi di insulina hanno permesso ai clinici di scegliere il tipo e l'intensità del trattamento personalizzato che consenta l'ottimizzazione del controllo metabolico. Pertanto, sempre più donne con diabete pregestazionale possono concepire con queste nuove terapie o iniziarle addirittura durante la gestazione per continuarle anche dopo il parto (90-95).

Al di fuori della gravidanza le pompe di insulina hanno dimostrato di ridurre l'HbA1c e l'ipoglicemia quando confrontate con la MDI. Tuttavia in gravidanza l'uso della

CSII non ha mostrato miglioramento significativo degli outcome in confronto alla MDI (96-100).

Uno studio italiano multicentrico e retrospettivo ha dimostrato che le donne con diabete di tipo 1 in trattamento con CSII raggiungevano un miglior controllo metabolico più precocemente e con minore fabbisogno di insulina, non associato però ad un miglioramento degli esiti clinici (97).

Una Cochrane review del 2017 che metteva a confronto i due tipi di trattamento in donne con diabete gestazionale e pregestazionale concludeva che le evidenze disponibili non mostrano una superiorità dell'una tecnica iniettiva rispetto all'altra (100).

Recentemente lo studio CONCEPTT, multicentrico, aperto, randomizzato e controllato ha mostrato come il sistema di monitoraggio continuo (CGM) in aggiunta all'auto monitoraggio capillare sia associato ad un più lungo time in target (TIR) del glucosio ed ad una minore incidenza di nati LGA (OR 0.51), ad ridotto numero di nati che necessitano di ricovero in unità di terapia intensive e ad una degenza più breve (101).

Si attendono studi che valutino gli effetti dei sistemi integrati d'infusione sottocutanea di insulina associati alla sospensione preventiva dell'insulina sugli outcome clinici più rilevanti, in donne con diabete in gravidanza (102).

FABBISOGNO INSULINICO

Nelle donne non diabetiche la produzione e secrezione di insulina in gravidanza si modificano continuamente secondo tre alterne direzioni, allo scopo di soddisfare i bisogni materno-fetali fisiologici. Ciò si conferma nelle donne con diabete di tipo 1 in gravidanza che, avendo un controllo metabolico ottimale già in epoca preconcezionale, mostrano un cambiamento del fabbisogno che raggiunge un picco a 9 settimane, un nadir a 16 ed un secondo picco a 37 settimane. Il maggiore incremento è registrato fra 16 e 37 settimane mentre la maggiore variabilità si osserva nelle prime 16 settimane, quando sono più frequenti episodi di ipoglicemia severa (89, 103-107).

TITOLAZIONE DELL'INSULINA

In gravidanza, a prescindere dagli schemi terapeutici utilizzati, gli aggiustamenti della terapia insulinica

hanno lo scopo di raggiungere e mantenere glicemie ottimali prima possibile.

I protocolli di trattamento sono in genere personalizzati, basati sull'esperienza clinica e sulle conoscenze circa l'andamento del fabbisogno d'insulina con il progredire della gestazione.

Accurati e frequenti aggiustamenti devono essere apportati regolarmente ogni una/due settimane (89).

Nelle donne con diabete gestazionale è stato dimostrato come aggiustamenti della terapia insulinica in base al picco postprandiale piuttosto che alla glicemia preprandiale porti ad outcome migliori (108).

Inoltre, nelle donne con diabete gestazionale e con diabete di tipo 2, che raramente soffrono di "hypoglycemia unawareness", la terapia insulinica può essere modificata con maggiore sicurezza che nel tipo 1 (109).

Nelle donne con diabete di tipo 1 il fabbisogno d'insulina quasi raddoppia, in valore assoluto, a termine gravidanza, anche se diversi trend possono essere osservati in base al BMI, stile di vita, incremento ponderale, funzione β -cellulare e sesso del feto (110-112). Nelle ultime settimane di gestazione si può assistere ad una stabilizzazione o anche ad un lieve decremento del fabbisogno.

Il CDAPP Sweet Success Program suggerisce cambiamenti di 2-4 unità (~10%) delle insuline rapide ed intermedie ogni 2-3 giorni (113).

In generale, meno del 50% della dose totale di insulina viene somministrata come insulina basale dal momento che l'incremento maggiore è a carico dell'insulina rapida prima dei pasti (>50%) (114-116).

I nuovi analoghi long-acting potrebbero essere un ostacolo per aggiustamenti intensivi del trattamento rispetto ad NPH.

Al di fuori della gravidanza, l'insulina detemir può essere modificata in sicurezza di 1-3 unità ogni 2-3 giorni; glargine U-100 di 1 unità ogni giorno o di 2 unità ogni 3 giorni. Le insuline glargine U-300 e degludec potrebbero essere modificate ogni 3-4 giorni, anche se non ci sono raccomandazioni circa la frequenza né circa le unità da modificare in gravidanza (112-113, 118).

L'infusione continua d'insulina per via sottocutanea può essere pianificata in base all'algoritmo ACE/ACE (119). Per calcolare l'infusione basale si divide il fabbisogno totale d'insulina per 24 (ore), successivamente diversi basali possono essere individuati per differenti intervalli di tempo:

Dalle 00 alle 04 a.m.: 0,5 I.U. x (total basal /24).

Dalle 04 a.m. alle 10 a.m.: 1,5 I.U. x (total basal /24).

Dalle 10 a.m. alle 06 p.m.: 1,0 I.U. x (total basal /24).

Dalle 6 p.m. alle 00: l'infusione basale deve essere pianificata con prudenza, tenendo conto delle caratteristiche della paziente.

Il bolo d'insulina può essere stimato in base al rapporto carboidrati/insulina settimana dopo settimana, dal momento che tende a raddoppiarsi fino a quadruplicarsi durante la gestazione. Il bolo si conferma essere la quota che più aumenta in gravidanza, mentre il basale si modifica di circa il 40-50%. La progressiva riduzione del rapporto carboidrati/insulina (da 12 g/unità a 3 g/unità) in ciascun pasto mostra un'inversione di direzione nelle ultimissime settimane di gravidanza (114-117).

Oggi il monitoraggio continuo del glucosio, fornendo informazioni in tempo reale sull'andamento delle glicemie con frecce di tendenza, facilita gli aggiustamenti terapeutici. Un consenso internazionale sull'uso del CGM raccomanda una lista di nuove metriche derivate che devono essere considerate (120-123).

TIMING DELLA SOMMINISTRAZIONE DI INSULINA

Il timing della somministrazione di insulina al momento del pasto dovrebbe tenere conto anche della farmacocinetica dell'insulina, in modo da far coincidere il picco insulinico con quello glicemico (106).

L'attività ipoglicemizzante degli analoghi rapidi dell'insulina iniettati prima o addirittura dopo i pasti è ritardata rispetto al rapido assorbimento intestinale e all'incremento di glucosio, con un rapido incremento della glicemia prima che l'insulina possa espletare la sua funzione ipoglicemizzante, seguito da un successivo rischio di ipoglicemia postprandiale. Studi di farmacocinetica hanno mostrato che sono richiesti 15 o più minuti per raggiungere adeguate concentrazioni d'insulina circolante con gli analoghi pronti ad oggi disponibili (124).

Uno studio sulla farmacocinetica dell'insulina aspart con pompa insulinica ad ansa chiusa in 10 donne con diabete di tipo 1 in gravidanza in fase iniziale (12-16 settimane) e tardiva (28-32 settimane) ha mostrato che il picco glicemico più rapido è dopo colazione, indipendentemente dalla fase della gravidanza (125). Inoltre, l'ampiezza e la durata delle escursioni glicemiche postprandiali aumentano con il progredire della gravidanza, pertanto è

consigliabile anticipare sempre di più il bolo prandiale di insulina. Infine, una moderata attività fisica dopo il pasto, riduce in media il picco di secrezione d'insulina da 55 a 40 minuti dopo la colazione (125-129).

TERAPIA INSULINICA IN CASO DI SOMMINISTRAZIONE DI CORTICOSTEROIDI

La terapia con corticosteroidi in fase prenatale è raccomandata per le donne con diabete pre-gestazionale e gestazionale a rischio di parto pretermine imminente prima della 37a settimana di gestazione (130) e dovrebbe essere accompagnata da interventi per ottimizzare il controllo della glicemia, considerando l'effetto iperglicemizzante dello steroide. Solitamente si somministra betametasona 12 mg i.m. e la somministrazione viene ripetuta dopo 24 ore. Il regime insulinico deve essere modificato in maniera considerevole o iniziato nel caso in cui la paziente abbia un GDM in terapia nutrizionale e presenti incremento delle glicemie.

Diversi protocolli sono stati proposti, sia come adeguamento dello schema insulinico basal bolus sia come passaggio all'infusione continua di insulina e.v.

Nel primo caso (131) viene consigliato un incremento del 25% della basale nel giorno della prima somministrazione, seguito da un incremento di tutta la dose di insulina del 40-50% nel secondo-terzo giorno e del 10-20% nel quarto e quinto giorno, con eventuali ulteriori boli di correzione calcolati con la regola del 1800 sulla base delle unità totali di insulina di ogni giorno.

Nel secondo caso (132) è prevista l'interruzione dell'insulina s.c. e l'inizio dell'infusione e.v. dalla prima dose di steroide e fino a 24 ore dopo l'ultima dose, secondo un preciso algoritmo.

TERAPIA INSULINICA DURANTE IL TRAVAGLIO E IL PARTO

Il controllo metabolico deve essere ottimale anche durante il parto, per prevenire pericolose oscillazioni delle glicemie materne ed in particolare le ipoglicemie neonatali. Fisiologicamente il travaglio di parto può essere considerato l'equivalente di un esercizio fisico prolungato; un'infusione di 2,55 mg/kg/min di glucosio, equivalente a 10 g glucosio/h in una donna di 60 kg, sarà necessaria per prevenire la deplezione dei depositi del glicogeno epatico

in questa fase (128-129, 133). Pertanto dall'inizio del travaglio attivo, o della procedura di taglio cesareo, il fabbisogno d'insulina diminuisce drammaticamente fino ad azzerarsi per aumento del dispendio energetico del momento e per i bruschi cambiamenti dell'assetto ormonale materno in coincidenza con l'estrazione del feto e del secondamento.

L'infusione standardizzata di 0-2 U/h di insulina rapida e.v. in parallelo a circa 80 mL/h di glucosio al 10%, modificabile in base ai valori di glicemia a prescindere delle fasi del parto, ha prodotto risultati ed outcome eccellenti nelle donne con diabete di tipo 1 (134).

Negli ultimi anni, il mantenimento del microinfusore d'insulina durante il parto di donne con diabete di tipo 1 si è dimostrato sicuro ed efficace, se non superiore, in donne con diabete di tipo 1 ben istruite a gestire questa fase sin dalla fine del secondo trimestre (135). Le pazienti vengono educate a pianificare tre diversi basali da attivare in base alle glicemie ed alla fase del parto, tenendo presente l'obiettivo glicemico da raggiungere e mantenere (targets glicemici 90-120/140 mg/dl): profilo A (basale già in uso, da utilizzare durante tutta la prima fase della procedura, quando la richiesta metabolica si modifica scarsamente); profilo B (basale ridotto del 50% rispetto al profilo A, dall'inizio del travaglio attivo o subito prima dell'anestesia in caso di taglio cesareo); profilo C (0.1-0.2 U/h, solo in caso di glicemie <70 mg/dl, non raccomandato se presente la funzione "low glucose suspension" o "low glucose predictive suspension function"). Il real-time continuous glucose monitoring (RT-CGM) in aggiunta a CSII in queste pazienti si associa ad un controllo metabolico migliore durante il parto e nelle ore successive.

Poiché il mantenimento del microinfusore durante il travaglio e/o il parto raggiunge obiettivi migliori del passaggio al protocollo e.v., alcuni autori concludono che conservare l'infusione continua d'insulina per via s.c. dovrebbe diventare una pratica (136).

CLOSED-LOOP (POMPE DI INSULINA "AD ANSA CHIUSA")

Uno studio europeo multicentrico randomizzato ha osservato l'andamento del controllo metabolico in pazienti con diabete di tipo 1 in trattamento con CSII randomizzate a due mesi di pancreas artificiale dalla cena fino al risveglio insieme alla terapia e SAP durante il giorno vs

due mesi di SAP, nella vita reale. I risultati di questo trial hanno dimostrato che il pancreas artificiale diventa una buona opportunità perché sicuro ed efficace (137).

L'infusione automatica d'insulina porta ad un controllo metabolico migliore rispetto alla SAP, con un maggiore TIR, dove il target glicemico era definito da valori compresi fra 63 e 140 mg/dL (closed-loop 74.7% vs SAP 59.5%). Quattordici donne che hanno continuato ad usare il closed-loop durante il travaglio ed il parto, riportavano nelle 24 ore prima del parto valori mediani di glicemia di 110 mg/dL (I.R. 104-128 mg/dl con valori di TIR nell'86.8% e glicemie sotto il target nello 0.5% del tempo). Nelle 48 ore successive al parto, queste donne mantenevano glicemie buone (mediana di 117 mg/dL, a target nel 73.7% del tempo con I.R: 61.4-86.0%) e sotto il target 0% del tempo, con una riduzione media del 53.6% del fabbisogno d'insulina prima del parto, ma con sostanziali variazioni individuali. Non si sono registrati episodi di ipoglicemia materna nelle 24 ore prima e 48 ore dopo il parto (138).

CONCLUSIONI

Le nuove tecnologie, che includono gli analoghi dell'insulina di seconda generazione e i sistemi di infusione dell'insulina, hanno permesso di implementare la qualità della terapia e della vita delle pazienti con diabete in gravidanza. Sono certamente necessari nuovi studi per comprendere come utilizzare al meglio tali tecnologie per migliorare l'outcome materno-fetale in tali donne.

BIBLIOGRAFIA

1. Oak S, Phan TH, Gilliam LK, et al. Animal insulin therapy induces a biased insulin antibody response that persists for years after introduction of human insulin. *Acta Diabetologica* 47: 131-135, 2010.
2. Fallucca F, Maldonato A, Iavicoli M, et al. Influence of maternal metabolic control and insulin antibodies on neonatal complications and B cell function in infants of diabetic mothers. *Diabetes Research and Clinical Practice* 7: 277-284, 1989.
3. Murata K, Toyoda N & Sugiyama Y. The effects of insulin antibodies during diabetic pregnancy on newborn infants. *Asia-Oceania Journal of Obstetrics and Gynaecology* (1990) 16: 115-122. *Diabetes Care* 20(7): 1172-5, 1997.

4. Balsells M, Corcoy R, Mauricio D, et al. Insulin antibody response to a short course of human insulin therapy in women with gestational diabetes. *Diabetes Care* Jul; 20(7): 1172-5, 1997.
5. Xiaolei Hu and Fengling Chen. Exogenous insulin antibody syndrome (EIAS): a clinical syndrome associated with insulin antibodies induced by exogenous insulin in diabetic patients. *Endocrine Connections* Jan; 7(1): R47-R55, 2018.
6. Jovanovic L. The metabolic and immunologic effect of insulin lispro in gestational diabetes. *Diabetes Care* 22: 1422-1427, 1999.
7. Fineberg SE, Huang J, Brunelle R, Gulliya KS & Anderson JH Jr. Effect of long-term exposure to insulin lispro on the induction of antibody response in patients with type 1 or type 2 diabetes. *Diabetes Care* 26: 89-96, 2003.
8. Lindholm A, Jensen LB, Home PD, et al. Immune responses to insulin aspart and biphasic insulin aspart in people with type 1 and type 2 diabetes. *Diabetes Care* 25: 876-882, 2002.
9. Mianowska B, Szadkowska A, Pietrzak I, et al. Immunogenicity of different brands of human insulin and rapid-acting insulin analogs in insulin naive children with type 1 diabetes. *Pediatric Diabetes* 12: 78-84, 2011.
10. Ottesen J, et al. The potential immunogenicity of human insulin and insulin analogues evaluated in a transgenic mouse model. *Diabetologia* 37: 1178-1185, 1994.
11. Fineberg SE, Kawabata TT, Finco-Kent D, et al. Immunological responses to exogenous insulin. *Endocrine Reviews* 28: 625-652, 2007.
12. Duckworth WC, Bennet RG, Hamel FC, Insulin degradation: progress and potential. *Endocr Rev* 19: 608-624, 1998.
13. Menon RK, Vohen RM, Sperling MA, et al transplacental passage of insulin in pregnant women with insulin-dependent diabetes mellitus: its role in fetal macrosomia. *N Engl J Med* 323: 309-315, 1990.
14. Mathieu C, Gillard P, Benhalina K. Insulin analogues in type1 diabetes mellitus: getting better all the time. *Nat rev Endocrinol* 13: 385-399, 2017.
15. Hao Wang, Ewa Wender-Ozegowska, Ester Garne, et al. Insulin analogues use in pregnancy among women with pregestational diabetes mellitus and risk of congenital anomaly: a retrospective population based cohort study. *BMJ Open* 8: e014972, 2018.
16. Boyd PA, Haeusler M, Barisic I, et al. Paper 1: The EUROCAT network – organization and processes. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 91(Suppl 1): S2-15, 2011.
17. Pollex EK, Feig DS, Lubetsky A, Yip PM, Koren G. Insulin glargine safety in pregnancy: a transplacental transfer study. *Diabetes Care* 33(1): 29-33, 2010.
18. Boskovic R1, Feig DS, Derewlany L, et al. Transfer of insulin lispro across the human placenta: in vitro perfusion studies. *Diabetes Care* 26(5): 1390-4, 2003.
19. Suffecool K, Rosenn B, Niederkofler EE, Kiernan UA et al. Insulin detemir does not cross the human placenta. *Diabetes Care*: 38(2): e20-1, 2015.
20. Kurtzhals P, Schaffer L, Sørensen A et al. Correlations of receptor binding and metabolic and mitogenic potencies of insulin analogs designed for clinical use. *Diabetes* 49: 999-1005, 2000.
21. Sciacca L, Cassarino MF, Genua M et al. Insulin analogues differently activate insulin receptor isoforms and post-receptor signalling. *Diabetologia* 53: 1743-1753, 2010.
22. Varewijck AJ, Janssen JAM. Insulin and its analogues and their affinities for the IGF1 receptor. *Endocrine related cancer* Sep 5; 19(5): F63-75, 2012.
23. U. Hiden, E. Glitzner, M. Hartmann, and G. Desoye. Insulin and the IGF system in the human placenta of normal and diabetic pregnancies. *Journal of Anatomy* 215(1): 60-68, 2009.
24. Druckmann R, Rohr UD: IGF-I in gynecology and obstetrics: update. *Maturitas* 41(Suppl 1): S65-S83, 2002.
25. Loukovaara S, Immonen I, Teramo KA et al. Progression of Retinopathy during Pregnancy in Type1 Diabetic Women treated with Insulin. *Diabetes Care* 26(4): 1193-8, 2003.
26. Chew EY, Mills JL, Metzger BE et al. National Institute of Child Health and Human Development Diabetes in Early Pregnancy Study. Metabolic control and progression of retinopathy: the Diabetes in Early Pregnancy Study. *Diabetes Care* 18: 631-637, 1995.
27. Acmaz G, Atas M, Gulhan A, et al. Assessment of Macular Peripapillary Nerve Fiber Layer and Choroidal Thickness Changes in Pregnant Women with Gestational Diabetes Mellitus, Healthy Pregnant

- Women, and Healthy Non-Pregnant Women. *Med Sci Monit* 18; 21: 1759-64, 2015.
28. Concillado M. et al. Dexamethasone Intravitreal Implant for Diabetic Macular Edema During Pregnancy. *Am J Ophthalmol* 165: 7-15, 2016.
 29. Bertil Sjogren and the Svedberg. The molecular weight of insulin. *Journal of American Chemical Society*, vol. 53, issue 7, pp. 2657-2661, 1931.
 30. Home PD. The pharmacokinetics and pharmacodynamics of rapid-acting insulin analogues and their clinical consequences. *Diabetes Obes Metab* 14(9): 780-8, 2012.
 31. <http://www.ema.europa.eu>.
 32. Home PD, Barriocanal L, Lindholm A. Comparative pharmacokinetics and pharmacodynamics of the novel rapid-acting insulin analogue, insulin aspart in healthy volunteers *Eur J Clin Pharmacol* 55: 199-203, 1999.
 33. Lepore M, Pampanelli S, Fanelli C, et. Pharmacokinetic and pharmacodynamic of subcutaneous injection of long-acting insulin analog glargine, NPH insulin, and ultralente human insulin and continuous infusion of insulin lispro. *Diabetes* 49: 2142-2148, 2000.
 34. Heise T, Becker RHA, Dahmen K, et al New insulin glargine 300 units .ml-1 provides a more even activity profile and prolonged glycemic control at steady state compared with insulin glargine 100 units.ml-1. *Diabetes Care* 38: 637-643, 2015.
 35. Tibaldi J, Hadley-Brown M, Liebl A et al. A comparative effectiveness Study of Degludec and insulin glargine 300U/ml in insulin naïve patients with type2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* Dec 15, 2018.
 36. Pettis RJ, Muchmore D, Heinemann L. Subcutaneous Insulin Administration: Sufficient Progress or Ongoing Need? *Journal of Diabetes Science and Technology* 13(1): 3-7, 2019.
 37. Pollex EK, Feig DS, Lubetsky A, et al. Insulin glargine safety in pregnancy: a transplacental transfer study. *Diabetes Care* 33(1): 29-33, 2010.
 38. Steel RB, Mosley JD, Smith CH. Insulin and placenta degradation and stabilization, binding to microvillus membrane receptors and aminoacid uptake. *Am J Obstet Gynecol* 135: 522-529, 1979.
 39. Davidson MB. Delayed Response to U-500 Regular Insulin. *Clin Diabetes* 36(1): 77-79, 2018.
 40. Wilde MI, Mc Tavish D. Insulin lispro: a review of its pharmacological properties and therapeutic use in the management of diabetes mellitus. *Drugs* 54: 597-614, 1997.
 41. Kapitza C, Leohr J, Liu R, Pratt a novel formulation of insulin Lispro shows significant faster absorption and improvement of postprandial glucose excursions versus insulin Lispro in patients with type2 diabetes. *Diabetologia* 60: 1-608, 2017.
 42. Mathieu C, Gillard P, Benhalina K. Insulin analogues in type1 diabetes mellitus: getting better all the time. *Nat rev Endocrinol* 13: 385-399, 2017.
 43. Russell-Jones D, Bode BW, De Block C, et al. Fast-acting insulin aspart improves glycemic control in basal-bolus treatment for type 1 diabetes: results of a 26-week multicenter, active-controlled, treat-to-target, randomized, parallel-group trial (onset1). *Diabetes Care* 40: 943-950, 2017.
 44. Mathieu C, Bode BW, Franek E, et al. Efficacy and safety of fasting acting insulin aspart in comparison with insulin aspart in type1 diabetes (onset1) a 52 week, randomized, treat tp target, phase III trial. *Diabetes Obes Metab* 20: 1148-1155, 2018.
 45. Heise T, Nosek L, Spitzer H et al. Insulin glulisine: a faster onset of action compared with insulin lispro. *Diabetes Obes Metab* 9(5): 746-53, 2007.
 46. Mathieu C. Inhaled human insulin (insulin human [rDNA origin]) Inhalation Powder) in diabetes mellitus. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* (5): 779-91, 2006.
 47. Afrezza [package insert]. Danbury, Conn., Mann-Kind Corporation, 2014.
 48. Humulin N [package insert]. Indianapolis, Ind., Eli Lilly and Company, 2015.
 49. Ceriello A, Cremasco F, Romoli E et al. Insulin is protamine suspension in the treatment of patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus: a systematic review of published data. *Expert Opinion on Pharmacotherapy* 13(2): 255-281, 2012.
 50. Drab SR, Philis-Tsimikas A. A new option for glycemic control: insulin degludec, a new-generation basal insulin with an ultralong duration of action. *Pharmacotherapy* 34(3): 291-302, 2014.
 51. Becker RH, Frick AD, Burger F, et al. Insulin glulisine: a faster onset of action compared with insulin lispro. *Diabetes Obes Metab* 9(5): 746-53, 2007.

52. ShiShi Lv, JiYing Wang, Yong Xu. Safety of insulin analogs during pregnancy: a meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet* 292: 749-756, 2015.
53. Nørgaard K, Sukumar N, Rafnsson SB, et al. Efficacy and Safety of Rapid-Acting Insulin Analogs in Special Populations with Type 1 Diabetes or Gestational Diabetes: Systematic Review and Meta-Analysis. *Diabetes Ther* 9: 891-917, 2018.
54. Lapolla A, Dalfra MG, Spezia R, et al. Outcome of pregnancy in type 1 diabetic patients treated with insulin lispro or regular insulin: an Italian experience. *Acta Diabetol* 45: 61-66, 2008.
55. Garcia-Dominguez M, Herranz L, Hillman N, et al. Use of insulin lispro during pregnancy in women with pregestational diabetes mellitus. *Med Clin* 137: 581-586, 2011.
56. Edson EJ, Bracco OL, Vambergue A, et al. Managing diabetes during pregnancy with insulin lispro: a safe alternative to human insulin. *Endocr Pract* 16: 1020-1027, 2010.
57. Durnwald CP, Landon MB. A comparison of lispro and regular insulin for the management of type 1 and type 2 diabetes in pregnancy. *J Matern Fetal Neonatal Med* 21: 309-313, 2008.
58. Banerjee M, Bhattacharya A, Hughes SM, et al. Efficacy of insulin lispro in pregnancies complicated with pregestational diabetes mellitus. *Pract Diabetes Int* 26: 366-370, 2009.
59. Aydin Y, Berker D, Direktor N, et al. Is insulin lispro safe in pregnant women: does it cause any adverse outcomes on infants or mothers? *Diabetes Res Clin Pract* 80 (44): 4-448, 2008.
60. Cypriak K, Sobczak M, Pertyn ´Ska Marczevska M, et al. Pregnancy complications and perinatal outcome in diabetic women treated with Humalog (insulin lispro) or regular human insulin during pregnancy. *Med Sci Monit* 10: PI29-PI32, 2004.
61. Evers IM, de Valk HW, Mol BW, et al. Macrosomia despite good glycaemic control in type1 diabetic pregnancy results of a national wide study in the Netherlands. *Diabetologia* 45: 1484-1489, 2002.
62. Garg SK, Frias JP, Anil S, Gottlieb PA, MacKenzie T, Jackson WE. Insulin lispro therapy in pregnancies complicated by type1diabetes: glycemic control and maternal and fetal outcomes. *Endocr Pract* 9: 187-193, 2003.
63. Blanco CG, Ballesteros AC, Saladich IG, Pla RC. Glycemic control and pregnancy outcomes in women with type 1 diabetes mellitus using lispro versus regular insulin: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Technology and Therapeutics* 13(9): 907-911, 2011.
64. Elhddad AS, Lashen H. Fetal growth in relation to maternal and fetal IGF-axes: a systematic review and meta-analysis. *Acta Obstet Gynecol Scand* 92: 997-1006, 2013.
65. Wyatt JW, Frias JL, Hoyme HE, et al. Congenital anomaly rate in offspring of mothers with diabetes treated with insulin lispro during pregnancy. *Diabet Med* 22: 803-7, 2005.
66. Boskovic R, Feig DS, Derewlany L et al. Transfer of insulin lispro across the human placenta: in vitro perfusion studies. *Diabetes Care* 26(5): 1390-4, 2003.
67. Hod M, Damm P, Kaaja R et al. Fetal and perinatal outcomes in type 1 diabetes pregnancy: a randomized study comparing insulin aspart with human insulin in 322 subjects. *Am J Obstet Gynecol* 198: 186.e1-186.e7, 2008.
68. Mathiesen ER, Kinsley B, Amiel SA, et al. Maternal glycemic control and hypoglycemia in type 1 diabetic pregnancy: a randomized trial of insulin aspart versus human insulin in 322 pregnant women. *Diabetes Care* 30: 771-776, 2007.
69. Poyhonen Alho M, Ronnema T, Saltevo J, et al. Use of insulin glargine during pregnancy. *Acta Obstetrica et Gynecologica* 86: 1171-1174, 2007.
70. Imbergamo MP, Amato MC, Sciortino G, et al. Use of glargine in pregnant women with type 1 diabetes mellitus: a case control study. *Clin Ther* 30: 1476-1484, 2008.
71. Price N, Bartlett C, Gillmer M. Use of insulin glargine during pregnancy: a case-control pilot study. *BJOG* 114: 453-457, 2007.
72. Fang YM, MacKeen D, Egan JF, et al. Insulin glargine compared with Neutral Protamine Hagedorn insulin in the treatment of pregnant diabetics. *J Matern Fetal Neonatal Med* 22: 249-253, 2009.
73. Egerman RS, Ramsey RD, Kao LW, et al. Perinatal outcomes in pregnancies managed with antenatal insulin glargine. *Am J Perinatol* 26: 591-595, 2009.
74. Smith JG, Manuck TA, White J, et al. Insulin glargine versus neutral protamine hagedorn in-

- ulin for treatment of diabetes in pregnancy. *Am J Perinatol* 26: 57-62, 2009.
75. Ciaraldi TP, Philips SA, Carter L, et al. Effects of rapid acting insulin analog and insulin glargine on cultured human skeletal muscle cells: comparisons to insulin and insulin - like growth factor -1. *J. Clin Endocrinol Metab* 86: 5838-5847, 2005.
 76. Pollex E, Moretti ME, Koren G, et al. Safety of Insulin glargine use in pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *Ann Pharmacother* 45: 9-16, 2011.
 77. Negrato CA, Rafacho A, Negrato G, et al. Glargine vs. NPH insulin therapy in pregnancies complicated by diabetes: an observational cohort study. *Diabetes Res Clin Pract* 89: 46-51, 2010.
 78. Callesen NF, Damm J, Mathiesen JM, et al. Treatment with the long-acting insulin analogues detemir or glargine during pregnancy in women with type 1 diabetes: comparison of glycaemic control and pregnancy outcome. *J Mater Fetal Neonatal Med* 26: 588-592, 2013.
 79. Mathiesen ER, Hod M, Ivanisevic M, et al. Maternal efficacy and safety outcomes in a randomized, controlled trial comparing insulin detemir with NPH insulin in 310 pregnant women with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 35(10): 2012-2017, 2012.
 80. Imbergamo MP, Amato MC, Amodeo R, et al. Use of basal insulin analog detemir in pregnant women with type1 diabetes: a case-control retrospective study. *Giorn Ital Ostet Ginecol* 34: 491-498 24, 2012.
 81. Hod M, Mathiesen ER, Jovanovic L et al. A randomized trial comparing perinatal outcomes using insulin detemir or neutral protamine Hagedorn in type 1 diabetes. *J Matern Fetal Neonatal Med* 27: 7-13, 2014.
 82. Colatrella A, Visalli N, Abbruzzese S, et al. Comparison of Insulin Lispro Protamine Suspension with NPH Insulin in Pregnant Women with Type 2 and Gestational Diabetes Mellitus: Maternal and Perinatal Outcomes. *International Journal of Endocrinology* 2013: 151975, 2013.
 83. Lapolla A, Dalfrà MG, Romoli E, et al. Use of Insulin Lispro Protamine Suspension in Pregnancy. *Adv Ther*, Oct; 32(10): 888-905, 2015.
 84. Bonora BM, Avogaro A, Fadini GP. Exposure to insulin degludec during pregnancy: report of a small series and review of the literature. *Journal of Endocrinological Investigation* July: 5, 2018.
 85. Formoso G, Ginestra F, Di Dalmazi G, et al. Empagliflozin, metformin and insulin degludec, during pregnancy: a case report. *Acta Diabetol* 55(7): 759-761, 2018.
 86. Hiranput S, Ahmed SH, Macaulay D, et al. Successful Outcomes with Insulin Degludec in Pregnancy: A Case Series. *Diabetes Ther* 10(1): 283-289, 2019.
 87. O'Neill SM, Kenny LC, Khashan AS, et al. Different insulin types and regimens for pregnant women with preexisting diabetes. *Cochrane Database Syst Rev*, Feb 3; 2: CD011880, 2017.
 88. Blum Alyson k. Insulin use in pregnancy: an update. *Diabetes Spectr*, May; 29(2): 92-97, 2016.
 89. García-Patterson A, Gich I, Amin SB, et al. Insulin requirements throughout pregnancy in women with type 1 diabetes mellitus: three changes of direction. *Diabetologi* 53: 446-451, 2010.
 90. Jincy Immanuel and David Simmons. A Perspective on the Accuracy of Blood Glucose Meters During Pregnancy. *Diabetes Care* 41(10): 2053-2058, 2018.
 91. Gabbe SG, Holing E, Temple P, et al. Benefits, risks, costs, and patient satisfaction associated with insulin pump therapy for the pregnancy complicated by type 1 diabetes mellitus. *Am J Obstet Gynecol* 182(6): 1283-91, 2000.
 92. Lapolla A, DiCianni G, DiBenedetto A, et al. Clinical Study Quality of Life,Wishes and Needs in Women with Gestational Diabetes: Italian DAWN Pregnancy Study. *Int J Endocrinol* 2012: 784726, 2012.
 93. Fallucca F, Di Biase N, Sabbatini A, et al. Telemedicine in the treatment of diabetic pregnancy. *Practical Diabetes International* 13(4): 115-118, 1996.
 94. Napoli A, Festa C, Bongiovanni M, et al. Continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) in diabetic pregnancy: a review. *Recent Patents on Endocrine, Metabolic e Immune Drug Discovery* 3: 3, 2019.
 95. Murphy HR. Intensive Glycemic Treatment During-Type1 Diabetes Pregnancy: A Story of (Mostly) Sweet Success! *Diabetes Care* 41: 1563-1571, 2018.
 96. Cohen O, Keidar N, Simchen M, et al. Macrosomia in well controlled CSII treated Type 1 diabetic pregnancy. *Gynecol Endocrinol* 24: 611-613, 2008.
 97. Bruttomesso D, Bonomo M, Costa S, et al. Type 1 diabetes control and pregnancy outcomes in women

- treated with continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) or with insulin glargine and multiple daily injections of rapid-acting insulin analogues (glargine-MDI). *Diabetes Metab* 37(5): 426-31, 2011.
98. Farrar D, Tuffnell DJ, West J, et al. Continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily injections of insulin for pregnant women with diabetes. *Cochrane Database Syst Rev*, Jun 7(6), 2016.
 99. Raman P, Shepherd E, Dowswell T, et al. Different methods and settings for glucose monitoring for gestational diabetes during pregnancy. *Cochrane Database Systematic Review*, Oct 29; 10: CD011069, 2017.
 100. Moy FM, Ray A, Buckley BS, et al. Techniques of monitoring blood glucose during pregnancy for women with pre-existing diabetes. *Cochrane Database Syst Rev*, Jun 11; 6: CD009613, 2017.
 101. Feig Denise S, Donovan Lois E, et al. Continuous glucose monitoring in pregnant women with type 1 diabetes (CONCEPTT): a multicentre international randomised controlled trial. *Lancet* 390: 2347-59, 2017.
 102. Mulla BM, Noor N, James-Todd T, et al. Continuous Glucose Monitoring, Glycemic Variability, and Excessive Fetal Growth in Pregnancies Complicated by Type 1 Diabetes. *Diabetes Technology & Therapeutics* 20(6): 416-19, 2018.
 103. Jovanovic L, Knopp RH, Brown Z et al. Declining insulin requirement in the late first trimester of diabetic pregnancy. *Diabetes Care* 24: 1130-1136, 2001.
 104. Achong N, Mac Intyre HD, Callaway L. Factors determining insulin requirements in women with type I diabetes mellitus during pregnancy: a review. *Obstetric Med*, Jun; 7(2): 52-9 , 2014.
 105. Barbour LA, Hernandez TL. Maternal Non-glycemic Contributors to Fetal Growth in Obesity and Gestational Diabetes: Spotlight on Lipids. *Current Diabetes Reports* 18(6): 37, 2018.
 106. Yogeve Y, Ben-Haroush A, Chen R, et al. Diurnal glycemic profile in obese and normal weight nondiabetic pregnant women. *Am J Obstet Gynecol* 191: 949-953, 2004.
 107. Hernandez TL, Friedman JE, Van Pelt RE, Barbour LA. Patterns of glycemia in normal pregnancy should the current therapeutic targets be challenged? *Diabetes Care* 34(7): 1660-68, 2011.
 108. de Veciana M, Major CA, Morgan MA, et al. Postprandial versus preprandial blood glucose monitoring in women with gestational diabetes mellitus requiring insulin therapy. *N Engl J Med* 333: 1237-1241, 1995.
 109. Bolli GB. Hypoglycaemia unawareness. *Diabetes Metab* 23(Suppl 3): 29-35, 1997.
 110. Gernot D, Nolan CJ. The fetal glucose steal: an underappreciated phenomenon in diabetic pregnancy *Diabetologia* 59: 1089-1094, 2016.
 111. Geng X, Geng L, Zhang Y, et al. Fetal sex influences maternal fasting plasma glucose levels and basal β -cell function in pregnant women with normal glucose tolerance. *Acta Diabetol* 54(12): 1131-1138, 2017.
 112. Giannubilo SR, Pasculli A, Ballatori C, et al. Fetal Sex, Need for Insulin, and perinatal Outcomes in Gestational Diabetes Mellitus: An Observational Cohort Study. *Clin Ther* 40(4): 587-592, 2018.
 113. California Diabetes and Pregnancy Program. Sweet Success guidelines for care 2012, www.perinatology.com/Reference/CDAPP.
 114. Bongiovanni M, Fresa R, Visalli N, et al. A Study of the Carbohydrate-to-Insulin Ratio in Pregnant Women with Type 1 Diabetes on Pump Treatment *Diabetes Technol Ther*, Jun; 18(6): 360-5, 2016.
 115. Mathiesen JM, Secher AL, Ringholm L, et al. Changes in basal rates and bolus calculator settings in insulin pumps during pregnancy in women with type 1 diabetes. *J Matern Fetal Neonatal Med*, May; 27(7): 724-8, 2014.
 116. Rader HA, Moore TR, Ramos GA. Insulin Pump Dosing across Gestation in Women with well-controlled type 1 Diabetes Mellitus. *Am J Obstet Gynecol* 207(4): 324, 2012.
 117. Polsky Sarit. Effective Postprandial Glucose Management in Pregnancy with Type 1 Diabetes. *Diabetes Technology & Therapeutics*, Vol. 18, N. 6: 343-345, 2016.
 118. Standard Italiani di Cura 2018, www.siditalia.it, www.aemmedi.it.
 119. AACE/ACE Diabetes Guidelines, *Endocr Pract* 21(Suppl 1), 2015.
 120. Hernandez TL, Barbour LA. Review: A Standard Approach to Continuous Glucose Monitor Data in Pregnancy for the Study of Fetal Growth and Infant Out-

- comes. *Diabetes Technology & Therapeutics*, Vol. 15, N. 2: 1-8, 2013.
121. International consensus on use of continuous glucose monitoring. *Diabetes Care* 40: 1631-1640, 2017.
 122. Bailey TS. Clinical implications of accuracy measurements of continuous glucose sensors. *Diabetes Technol Ther* 19(S2): S51-S4, 2017.
 123. Clarke W, Kovatchev B. Statistical tools to analyze continuous glucose monitor data. *Diabetes Technol Ther* 11(Suppl 1): S45-S54, 2009.
 124. Heller S, Damm P, Mersebach H, et al. The timing of meal insulin administration. *Endocr Pract* 23: 1201-1209, 2017.
 125. Goudie RJ, Lunn D, Hovorka R, Murphy HR. Pharmacokinetics of insulin aspart in pregnant women with type 1 diabetes: every day is different. *Diabetes Care* 37: e121-e122, 2014.
 126. Murphy HR, Elleri D, Allen JM, et al. Pathophysiology of postprandial hyperglycaemia in women with type 1 diabetes during pregnancy. *Diabetologia* 55: 282-293, 2012.
 127. Di Biase N, Balducci S, Lencioni C, et al. General suggestions on physical activity to prevent an treat gestational and pre-existing diabetes during pregnancy and post partum. *Review Nutrition, Metabolism & Cardiovascular Diseases* 29(2): 115-126, 2019.
 128. Jovanovic L. Glucose and insulin requirements during labor and delivery: The case for normoglycemia in pregnancies complicated by diabetes. *Endocr Pract* 10(Suppl 2): 40-45, 2004.
 129. Jovanovic L, Peterson CM. Insulin and glucose requirements during the first stage of labor in insulin-dependent diabetic women. *Am J Med* 75: 607-612, 1983.
 130. Jovanovic L, ED. *Medical management of pregnancy complicated by diabetes*. 4th ed. Alexandria, VA: American Diabetes Association, 2009.
 131. National Collaborating Centre for Women's and Children's Health. *Diabetes in pregnancy. Preterm labour and birth*. November, 2015. www.nice.org.uk/guidance/ng25/chapter/Recommendations#maternal-corticosteroids.
 132. National Collaborating Centre for Women's and Children's Health (UK). *Diabetes in pregnancy: management of diabetes and its complications from preconception to the postnatal period*. London: National Institute for Health and Care Excellence (UK), Feb 2015.
 133. Dashora UK, Temple R, Murphy H et al. Joint British Diabetes Societies Inpatient Care Group. *Management of Glycaemic Control in Pregnant Women with Diabetes on Obstetric Wards and Delivery Units*. May, 2017. www.diabetologists-abcd.org.uk/JBDS/JBDS_Pregnancy_201017.pdf.
 134. Lepercq J, Abbou H, Agostini C, et al. A standardized protocol to achieve normoglycaemia during labour and delivery in women with type 1 diabetes. *Diabetes Metab* 34: 33-37, 2008.
 135. Fresa R, Visalli N, Di Blasi V, et al. Experiences of continuous subcutaneous insulin infusion in pregnant women with type 1 diabetes during delivery from four Italian centers: a retrospective observational study. *Diabetes Technol Ther*, Apr; 15(4): 328-34, 2013.
 136. Drever E, Tomlinson G, Bai AD et al Insulin pump use compared with intravenous insulin during labour and delivery: the INSPIRED observational cohort study. *Diabet Med*, Sep 33(9): 1253-9, 2016.
 137. Krop Jort, Del Favero Simone, Place Jerome, et al. 2 month evening and night closed-loop glucose control in patients with type 1 diabetes under free-living conditions: a randomised crossover trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*, Dec; 3(12): 939-47, 2015.
 138. Zoe A. Steward, Malgorzata E, Wilinska, et al. Closed-loop insulin delivery during pregnancy in women with type 1 diabetes. *N Engl J Med*, Aug 18; 375(7): 644-54, 2016.

Il paziente con scompenso cardiaco nell'ambulatorio di diabetologia

Stefano Ciardullo, Rosa Cannistraci, Gianluca Perseghin

Dipartimento di Medicina e Riabilitazione, Policlinico di Monza; Dipartimento di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Milano Bicocca

INTRODUZIONE

L'ultima decade è stata contrassegnata da un cambio di paradigma nella gestione del paziente affetto da diabete mellito, promosso da una famosa metanalisi, in seguito ampiamente criticata, che mostrò un incremento del rischio di infarto miocardico nei pazienti trattati con un farmaco in grado di migliorare il compenso glicemico, il rosiglitazone (1). Questo dato ha spostato il focus delle agenzie regolatorie, e di conseguenza della ricerca clinica in ambito diabetologico, da una visione gluco-centrica, basata sull'ipotesi secondo cui un miglioramento del compenso glicemico dovesse necessariamente tradursi in una riduzione dell'incidenza delle complicanze micro- e macro-vascolari, ad una visione prognosi-centrica, che considera valido un trattamento qualora esso riesca a ridurre (o almeno a non incrementare) l'incidenza di eventi clinici rilevanti, con particolare enfasi sull'ambito cardiovascolare. A tale proposito l'attenzione è stata rivolta principalmente agli eventi su base aterosclerotica vaso-occlusiva, i cosiddetti MACE (Major Adverse Cardiovascular Events), diventati l'end-point primario dei numerosi trial condotti nell'ultimo decennio, che comprendono infarto miocardico ed ictus non fatali e morte cardiovascolare. Mentre questi sforzi ci hanno permesso di valutare la sicurezza di molti farmaci in una fase precoce del processo di marketing, fino a pochi anni orsono non vi erano studi focalizzati specificamente su una delle complicanze più precoci,

comuni e temibili nei pazienti con diabete, rappresentata dallo scompenso cardiaco (SCC) (2). Quando si manifesta, esso determina un notevole peggioramento della qualità di vita e della prognosi del paziente, portando a numerose e ripetute ospedalizzazioni ed in ultimo al decesso. L'avvento degli inibitori del Sodium-Glucose Transporter 2 (SGLT-2), ed in particolare i risultati del primo trial pubblicato (EMPAREG-OUTCOME con empagliflozin), che dimostrava come un farmaco antidiabetico fosse in grado di ridurre considerevolmente le ospedalizzazioni per SCC (3), hanno fatto rivolgere l'attenzione del diabetologo a que-

FAD ECM "il Diabete"

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

Per partecipare al corso occorre:

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

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

Per ulteriori informazioni: www.fad.siditalia.it

Tabella 1 ♦ **Criteri per la diagnosi di scompenso cardiaco**

TIPO DI HF	HFREF	HFMREF	HFPEF
Criteri	1	Sintomi ± Segni	Sintomi ± Segni
	2	FE <40%	FE ≥50%
	3	-	1) BNP >35 pg/mL e/o NT-proBNP >125 pg/mL 2) Almeno uno fra: a) anomalia cardiaca strutturale (ipertrofia ventricolare sinistra e/o dilatazione atriale sinistra b) disfunzione diastolica valutata ecocardiograficamente

HF = scompenso cardiaco; HFREF = scompenso cardiaco a frazione d'ieiezione ridotta; HFmREF = scompenso cardiaco a frazione d'ieiezione intermedia; HFpEF = scompenso cardiaco a frazione d'ieiezione preservata; FE = frazione d'ieiezione. Adattata da: Ponikowski et al. Eur Heart J 37(27): 2129-200, 2016

sta condizione clinica, che incontra di frequente nella sua attività quotidiana e che ora può contrastare attivamente. Questa rassegna ha lo scopo di fornire al diabetologo una revisione dell'epidemiologia, della fisiopatologia, e dell'approccio terapeutico, ma soprattutto informazioni pratiche per la valutazione diagnostica e follow-up del paziente diabetico con SCC o ad alto rischio di SCC nell'ambulatorio di diabetologia.

DEFINIZIONE DI SCOMPENSO CARDIACO

Lo scompenso cardiaco è definito dalle linee guida dell'European Society of Cardiology (ESC) come una sindrome clinica caratterizzata da sintomi tipici (dispnea, ortopnea, astenia) che possono essere accompagnati o meno da segni caratteristici (turgore giugulare, crepitii polmonari ed edemi declivi). Per la diagnosi di scompenso cardiaco sono necessari anche la presenza di un rialzo dei peptidi natriuretici (BNP ≥ 35 pg/mL e/o NT-proBNP ≥ 125 pg/mL) ed almeno un criterio fra: anomalia cardiaca strutturale (per es. ipertrofia ventricolare sinistra e/o dilatazione atriale) e disfunzione diastolica valutata ecocardiograficamente (Tab. 1).

Lo scompenso viene ulteriormente classificato in base alla frazione d'ieiezione (FE) in SCC a FE ridotta HFREF (<40%), SCC a frazione d'ieiezione preservata HFpEF ($\geq 50\%$) o SCC a FE intermedia (40-49%) (4). Le linee guida promosse congiuntamente dall'American Heart Association (AHA) e dall'American College of Cardiology (ACC) inseriscono nella classificazione dello scompenso cardiaco anche soggetti senza anomalie strutturali o asintomatici (stadio

A e B), enfatizzando l'importanza della prevenzione nei soggetti ad alto rischio (5).

EPIDEMIOLOGIA

Diabete e scompenso cardiaco sono condizioni frequenti nella popolazione generale ed in costante crescita. Si stima abbiano una prevalenza a livello globale dell'8,5% e dell'11,8% rispettivamente (6). Essi tendono a coesistere nel medesimo paziente in un rapporto di causalità spesso bi-direzionale e ad influenzare negativamente la prognosi di ciascuna condizione. Lo studio Framingham fu il primo a mostrare che i pazienti diabetici avessero un rischio due-tre volte maggiore rispetto a soggetti non diabetici di sviluppare SCC, anche dopo correzione per altri fattori di rischio noti (7). Questo dato è stato più volte confermato in studi più recenti ed in diverse etnie (8-9). Una recente meta-analisi condotta su più di 12 milioni di soggetti ha messo in luce come l'eccesso di rischio di scompenso cardiaco attribuibile al diabete sia significativamente maggiore nelle donne rispetto agli uomini (10). Oltre al sesso, i principali fattori di rischio sono rappresentati dall'età, dalla durata di malattia, dall'ipertensione arteriosa (8), da precedenti sindromi coronariche acute, dall'insufficienza renale cronica, dalle complicanze micro-vascolari (11), dall'obesità e dal controllo glicemico (12). Si stima infatti che ad ogni aumento dell'1% dell'emoglobina glicata (HbA1c) si associ un aumento del 15% circa del rischio di scompenso (13-14). Esso risulta inoltre già aumentato nei pazienti con alterata tolleranza glucidica (15-16). La presenza di SCC peggiora sensibilmente la prognosi *quo-*

ad vitam e la qualità di vita del paziente diabetico (9). Dati italiani provenienti dall'osservatorio ARNO mostrano infatti come lo scompenso cardiaco sia tra le prime cause di ospedalizzazione nei soggetti diabetici, contribuendo in maniera consistente al costo associato a questa patologia (17). Dall'altra parte lo scompenso cardiaco rappresenta una condizione associata ad insulino-resistenza (18) e la prevalenza di diabete tra questi pazienti è circa del 20% nella popolazione generale (19), del 30% nei pazienti arruolati in trial clinici ed arriva al 40-45% nei registri di pazienti ospedalizzati (20). Il diabete a sua volta incrementa la mortalità cardiovascolare e per tutte le cause (21), come confermato recentemente da una sottoanalisi del trial PARADIGM-HF (22).

FISIOPATOLOGIA

Fattori di rischio comuni e comorbidità: lo sviluppo di scompenso cardiaco nei pazienti affetti da diabete mellito è attribuibile in larga parte alla presenza di ipertensione e coronaropatia (23). Tuttavia, poiché questo eccesso di rischio si mantiene anche correggendo per la presenza di queste comorbidità, sono stati studiati molteplici meccanismi attraverso cui il diabete possa alterare la struttura e/o la funzionalità cardiaca (Fig. 1). Tra questi vi sono le alterazioni nel metabolismo energetico, l'iperattivazione del sistema simpatico e del sistema renina-angiotensina-aldosterone, l'effetto dei prodotti avanzati della glicosilazione (AGEs), la presenza di necrosi miocardica subclinica, disfunzione mitocondriale, disfunzione endoteliale, stress ossidativo, alterata omeostasi del calcio, alterazioni del microcircolo e l'azione degli scambiatori sodio-idrogeno (sodium-hydrogen exchangers, NHEs).

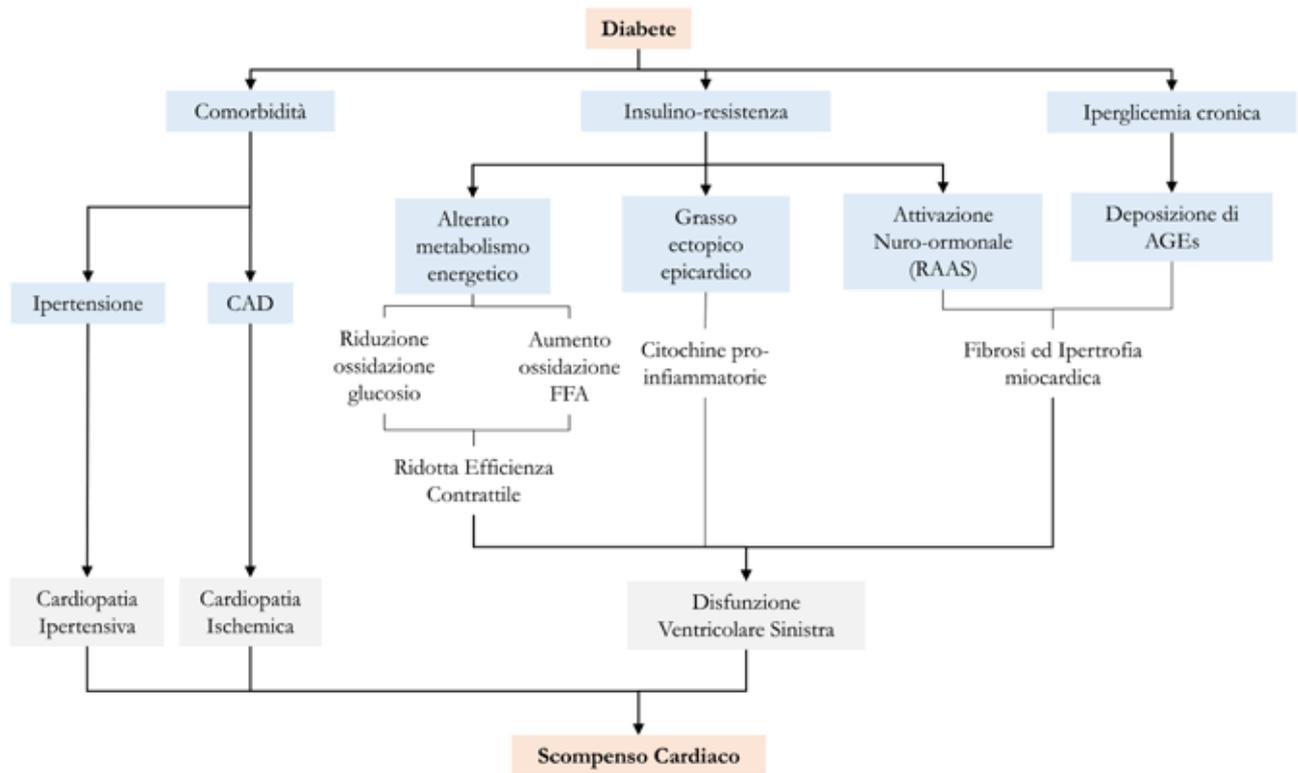
Meccanismi fisiopatologici: dal punto di vista energetico i principali substrati utilizzati dal miocardio sono rappresentati dagli acidi grassi e dal glucosio, con una componente minoritaria proveniente dai corpi chetonici (24). Nei soggetti sani il cuore ha la possibilità di passare dall'utilizzo di un substrato all'altro a seconda delle condizioni ambientali (aumento del carico di lavoro, ischemia), concetto noto col nome di flessibilità metabolica. L'insulino-resistenza che si associa ad obesità e diabete determina a livello miocardico uno shift verso l'utilizzo preferenziale di acidi grassi a scapito del glucosio (25-27) con una riduzione di questa flessibilità energetica, già in condizioni basali (28). Poiché a parità di lavoro meccanico effettuato

l'utilizzo di acidi grassi richiede un maggiore consumo di ossigeno, questa condizione si associa ad una ridotta efficienza cardiaca e ad un maggiore stress metabolico e funzionale per il miocardio (29-30). Questo ha rappresentato il razionale per valutare il potenziale effetto benefico di farmaci in grado di modulare l'utilizzo dei substrati a livello cardiaco favorendo il metabolismo ossidativo del glucosio. La molecola più studiata, la trimetazidina, ha mostrato effetti benefici in studi di piccole dimensioni (31), confermati in una successiva metanalisi (32).

L'aumentata disponibilità di acidi grassi liberi circolanti caratteristica delle condizioni di insulino-resistenza si associa poi alla deposizione di grasso epicardico che è in grado di secernere a livello locale adipochine con effetti negativi sulla funzione miocardica. In un recente studio le dimensioni del grasso epicardico correlavano infatti con una peggiore funzionalità cardiaca valutata tramite RMN (33). Inoltre è stato messo in evidenza più recentemente come vi sia un incremento dell'utilizzo di corpi chetonici come fonti di energia per i miocardiociti sia in pazienti con scompenso cardiaco (34), sia in pazienti diabetici (35); in questi ultimi, vi era poi una correlazione tra l'utilizzo di corpi chetonici e livelli ematici di pro-BNP, biomarker di disfunzione miocardica. Rimane da chiarire se questo rappresenti un adattamento alla ridotta capacità di utilizzo di substrati alternativi.

Dati provenienti dallo studio di popolazione ARIC (Atherosclerosis Risk In Communities) supportano invece l'ipotesi di un potenziale ruolo della necrosi miocardica subclinica nel favorire l'incidenza di scompenso. In questo studio infatti i pazienti con pre-diabete e diabete presentavano valori più elevati di troponina ad alta sensibilità (hs-TnT) e, tra i pazienti diabetici, valori più elevati di hs-TnT erano associati a maggior rischio di eventi cardiovascolari, comprese le ospedalizzazioni per scompenso (36).

Per quanto concerne la relazione tra scompenso glicemico ed incidenza di scompenso, messa in evidenza da studi osservazionali (37), essa potrebbe essere almeno in parte mediata dall'accumulo a livello miocardico di prodotti avanzati della glicosilazione. Si tratta di sostanze di natura chimica eterogenea che si formano da reazioni non enzimatiche tra il glucosio e i gruppi amino-terminali liberi di proteine, lipidi ed acidi nucleici. Essi stimolano la deposizione ed il cross-linking delle molecole di collagene, determinando un aumento della fibrosi miocardica ed una riduzione della compliance. I livelli sierici di que-

Figura 1 ♦ Meccanismi fisiopatologici che legano il diabete mellito allo sviluppo di scompenso cardiaco

sti composti correlano infatti con il tempo di rilassamento isovolumetrico (parametro di funzione diastolica) del ventricolo sinistro (38).

L'insulino-resistenza si associa frequentemente ad uno stato di attivazione del sistema renina-angiotensina aldosterone (RAAS), che è noto giocare un importante ruolo nella patogenesi di molte forme di malattia cardiovascolare, tra cui lo scompenso cardiaco (39). L'iper-attivazione del RAAS favorisce da una parte l'infiammazione (40), lo stress ossidativo (41) e la fibrosi miocardica determinando un processo di rimodellamento cardiaco, dall'altra promuove a sua volta l'insulino-resistenza tramite l'attivazione della via di trasduzione del segnale mediata da mTOR e S6K1 (42). L'importanza clinica di questo sistema è supportata dai numerosi effetti benefici dimostrati dagli ACE-inibitori e dagli antagonisti del recettore dell'angiotensina.

Recentemente hanno ricevuto attenzione gli scambiatori sodio-idrogeno (NHEs) come possibile link tra diabete e scompenso cardiaco. Essi sono proteine transmembrana in grado di favorire lo scambio tra ioni idrogeno e sodio. L'isoforma 1 è espressa in molti tipi cellulari, tra cui i miocardiociti e sembra regolare il volume ed il pH intra-

cellulari, mentre l'isoforma 3 è espressa selettivamente a livello renale dove media il riassorbimento tubulare di sodio. L'attività di entrambe le isoforme è aumentata nei pazienti diabetici e con scompenso cardiaco, condizioni caratterizzate da un incremento della concentrazione intramiocardiocitaria di sodio (43). È stato inoltre ipotizzato che l'effetto benefico dimostrato dagli SGLT2-i potrebbe essere in parte ascrivibile ad una loro dimostrata azione inibitoria nei confronti degli NHEs (44).

TERAPIA DELLO SCOMPENSO NEL PAZIENTE DIABETICO

Per quanto concerne l'HFrEF diverse classi farmacologiche hanno dimostrato in RCT di ridurre le ospedalizzazioni e la mortalità, con simili effetti nei pazienti diabetici e non diabetici. Essi sono rappresentati dagli inibitori del RAAS (ACE-inibitori, ARBs ed antagonisti dell'aldosterone), dai beta-bloccanti e dagli inibitori della neprilisina (ARNi) (45). Altri farmaci in grado di ridurre la sintomatologia ed in alcuni casi le ospedalizzazioni, ma non la mortalità, sono i diuretici dell'ansa, l'ivabradina e la digossina. Nessun approccio farmacologico si

Tabella 2 ◆ **Effetto delle principali classi di farmaci antidiabetici sulle ospedalizzazioni per scompenso cardiaco**

CLASSE	STUDI	EFFETTO SULLE OSPEDALIZZAZIONI PER SCC
Tiazolidinedioni	RCT	↑
	RWE	↔
Sulfaniluree	RCT	↔
	RWE	↑
DPP4-i	RCT	↔/↑*
	RWE	↔
Acarbosio	RCT	↔
	RWE	↔
Insulina	RCT	↔
	RWE	↔/↑
GLP1-RA	RCT	↓
	RWE	↓
SGLT2-i	RCT	↓↓
	RWE	↓↓

* Incremento delle ospedalizzazioni per SCC con Saxagliptin (SAVOR-TIMI 53), trend riportato anche per alogliptin (EXAMINE). Abbreviazioni: RCT: Randomized Controlled Trials, RWE: Real World Evidence, SCC: Scompenso Cardiaco Congestizio; N/A: Not Available

è invece dimostrato in grado di ridurre la mortalità nei pazienti con HFpEF.

EFFETTI DEI FARMACI ANTIDIABETICI SULLO SCOMPENSO CARDIACO

Controllo glicemico

Mentre diversi studi epidemiologici hanno mostrato una relazione tra i livelli di emoglobina glicosilata ed incidenza di scompenso cardiaco, evidenze contrastanti giungono dai principali trial volti a valutare l'effetto del controllo glicemico intensivo su endpoint cardiovascolari (ACCORD (46), ADVANCE (47) e VADT (48)), i quali non hanno mostrato una riduzione delle ospedalizzazioni.

Farmaci antidiabetici

Gli effetti dei principali farmaci anti-diabetici sull'incidenza di ospedalizzazioni per scompenso cardiaco sono riassunti nella tabella 2.

Farmaci con potenziale effetto negativo

Tiazolidinedioni (TZD): L'attivazione dei recettori PPAR- α , uno dei bersagli principali di questa classe di farmaci, determina un aumento dell'espressione di canali del sodio ENaC a livello del dotto collettore e quindi un aumentato riassorbimento di questo ione (49-50). Questo meccanismo, unitamente all'effetto vasodilatatorio e di incremento della permeabilità capillare dimostrato da questi farmaci sembra essere responsabile dell'aumentato rischio di edema riportato da numerosi studi. Dall'altra parte il pioglitazone ha mostrato di avere un effetto positivo sulla funzione diastolica del ventricolo sinistro (51). Dati ricavati dai trial DREAM (52) e RECORD (53) con rosiglitazone e PROactive (54) con pioglitazone mostrano un incremento delle ospedalizzazioni per SCC (anche se non della mortalità), dato non confermato invece dallo studio IRIS (55), dove il dosaggio di pioglitazone è stato incrementato gradatamente ed il farmaco è stato sospeso in caso di comparsa di edema. Questi farmaci sono comunque da considerarsi controindicati nei pazienti affetti da SCC.

Inibitori della Dipeptidil-Peptidasi 4 (DPP4-i): l'uscita dei primi RCT relativi a questa classe ha destato preoccupazione per segnali sfavorevoli sul rischio di ospedalizzazione per SCC. Nel trial SAVOR-TIMI 53 i pazienti allocati a saxagliptin hanno avuto un incremento del rischio di ospedalizzazione per SCC del 27% rispetto al gruppo placebo (56); anche alogliptin ha mostrato nell'RCT EXAMINE di incrementare, anche se non in maniera statisticamente significativa questi eventi (57). Inoltre lo studio VIVID, con endpoint ecocardiografico e non clinico, ha evidenziato un aumento del volume telesistolico e telediastolico del ventricolo sinistro nei pazienti allocati a vildagliptin (58). Dati più rassicuranti sono invece giunti dai RCT effettuati con sitagliptin (TECOS) e linagliptin (CARMELINA) che non hanno mostrato alcun segnale in questo senso. Tra i meccanismi proposti alla base di questi risultati possibilmente sfavorevoli vi sono un aumento del cAMP nei miocardiociti che determinerebbe un overload di calcio ed un aumento dell'attività simpatica.

Sulfaniluree (SUs): le SU stimolano la secrezione di insulina a livello β -cellulare in modo glucosio-indipendente legandosi ad una subunità del canale del potassio, definita SUR (SulfonylUreas Receptor). È stato ipotizzato che possano modificare il preconditionamento ischemico agendo a livello cardiaco sul recettore SUR2; tuttavia non vi

sono studi che abbiano accertato il ruolo delle diverse molecole della classe che presentano differenti affinità per questa isoforma (59). Ad oggi non è disponibile alcun RCT atto a valutare specificamente la sicurezza cardiovascolare di questi farmaci. Studi osservazionali retrospettivi e prospettici hanno mostrato in modo concorde che le SU sono associate ad un rischio di scompenso cardiaco aumentato rispetto a metformina e simile a quello dei TZDs (60-61). A questo proposito il trial randomizzato pragmatico TOSCA non ha rilevato differenze in termini di incidenza di SCC tra i pazienti allocati a SU ed i pazienti allocati a pioglitazone (62). Nel recente trial CAROLINA, infine, pazienti con precedenti eventi cardiovascolari o ad alto rischio per gli stessi sono stati randomizzati a ricevere linagliptin o glimepiride (63). La prevalenza di SCC al baseline era in questo studio molto bassa (5%) e pochi pazienti lo hanno sviluppato durante il follow-up. Non è stata comunque riscontrata alcuna differenza tra i due bracci per quanto riguarda le ospedalizzazioni.

Insulina: è noto da molti anni che l'insulina esercita un effetto sodio ritentivo dose dipendente attraverso la sua azione sul canale del sodio amiloride-sensibile a livello renale (64-65). Diversi studi osservazionali e retrospettivi hanno inoltre mostrato come i pazienti diabetici con scompenso cardiaco trattati con insulina presentassero una prognosi peggiore (66). Anche in questo caso non vi sono dati provenienti da trial finalizzati a valutare l'effetto sullo scompenso cardiaco. Tuttavia i trial di sicurezza cardiovascolare condotti con insulina glargine (ORIGIN) e degludec (DEVOTE) non hanno riportato alcun incremento nelle ospedalizzazioni per SCC (67).

Farmaci neutri

Inibitori dell' α -glucosidasi: mediante l'inibizione dell'assorbimento di carboidrati a livello intestinale questi farmaci sono in grado di ridurre significativamente la glicemia post-prandiale, noto fattore di rischio cardiovascolare (68). Tuttavia il trial di efficacia cardiovascolare ACE, l'unico disponibile per questa classe, in cui pazienti con alterata tolleranza glucidica (IGT) sono stati randomizzati a ricevere acarbosio o placebo, non ha mostrato differenze tra i due gruppi né per quanto riguarda gli eventi su base ischemica né per quanto riguarda le ospedalizzazioni per SCC (69). Essi sono dunque da considerarsi neutri per questo aspetto.

Farmaci con effetti positivi

Metformina: nonostante questo farmaco sia in commercio in Europa dal 1957, il suo meccanismo d'azione non è ancora stato del tutto chiarito. A livello cardiaco è documentata la sua attività stimolatoria nei confronti dell'enzima AMPK (AMP-activated Kinase), che svolge un'azione inibitoria sulla sintesi proteica, con un possibile effetto inibitorio sull'ipertrofia cardiaca (70). Nonostante non siano mai stati condotti RCT di outcome cardiovascolare di confronto tra metformina e placebo, negli anni le evidenze accumulate suggeriscono un effetto positivo di questo farmaco. In particolare un ruolo protettivo sugli eventi cardiovascolari è suggerito dagli studi UKPDS (71) e HOME (72). Per quanto riguarda l'SCC dati provenienti da metanalisi e review sistematiche di studi osservazionali mostrano un effetto positivo della metformina rispetto a farmaci di classi differenti sulla sopravvivenza (riduzione del 20% della mortalità rispetto prevalentemente alle sulfaniluree) e le ospedalizzazioni (73-75). Sulla scorta di questi dati le linee guida della società europea di cardiologia (ESC) 2016 raccomandavano la metformina come farmaco antidiabetico di prima scelta nel paziente con scompenso cardiaco (qualora non altrimenti controindicata) (76); questa raccomandazione è cambiata più di recente (linee guida ESC/EASD 2019) dopo l'affermarsi dell'effetto protettivo degli SGLT-2 inibitori (45) (vedi paragrafo dedicato).

Agonisti recettoriali del Glucagon-Like-peptide-1 (GLP1-RA): i singoli RCT eseguiti sui GLP1-RA non avevano come endpoint primario l'ospedalizzazione per SCC. Analizzando i dati in maniera metanalitica, è emerso un lieve effetto protettivo sull'ospedalizzazione per SCC, con una riduzione del 9% (HR 0.91, 95%-CI 0.83 to 0.99, $p=0.20$) ed un Number Needed to Treat (NNT) pari a 312 (165- 2810). Si tratta quindi di una classe di farmaci che si può utilizzare con sicurezza nei pazienti con SCC (77).

SGLT2-inibitori: i risultati delle metanalisi degli RCT di outcome cardiovascolare condotti con questi farmaci hanno evidenziato una riduzione delle ospedalizzazioni per SCC del 31% (HR 0.69, 95%-CI 0.61-0.79, $p<0.001$) sia in soggetti in prevenzione cardiovascolare primaria che secondaria. Si tratta di un risultato rilevante considerando anche il numero basso di soggetti da trattare per prevenire un'ospedalizzazione per scompenso: NNT 100 (79-147) per un follow-up medio di 3,3 anni (78). Questo effetto protettivo si è osservato nelle diverse categorie antropometriche

(età, sesso, BMI), nelle diverse classi di funzionalità renale ed indipendentemente dalla terapia farmacologica basale. I benefici degli SGLT2 sono stati confermati anche da studi di *real-life*. Un'analisi ad interim dello studio EMPRISE, che confronta empagliflozin con la classe dei DDP-4 inibitori, ha confermato l'efficacia degli SGLT2 nel ridurre le ospedalizzazioni per SCC. Anche lo studio CVD REAL, che ha analizzato oltre 400.000 soggetti, ha confermato l'effetto protettivo degli SGLT2 sulle ospedalizzazioni per insufficienza cardiaca (79-80).

Ad avvalorare ulteriormente i risultati sopracitati vi sono i risultati del trial DAPA-HF (*Dapagliflozin and Prevention of Adverse Outcomes in Heart Failure*), condotto in pazienti diabetici e non diabetici con noto SCC, che mostrano come dapagliflozin, associato alle altre terapie per l'SCC raccomandate dalle LG, riduca la mortalità cardiovascolare e le ospedalizzazioni indipendentemente dalla presenza di diabete (81). Lo studio DAPA HF si concentra su pazienti con HFrEF; gli studi ongoing EMPEROR-Reduced, EMPEROR-Preserved e DELIVER forniranno informazioni sulle eventuali differenze fra HFrEF ed HfpEF (82-83).

Una recente sub-analisi di DAPA HF ha inoltre mostrato che l'effetto protettivo sullo SCC era simile in tutte le fasce di età. La popolazione over 75 ha mostrato la maggiore riduzione assoluta del rischio, visto l'aumentato profilo di rischio basale. Questa categoria di soggetti, spesso pluripatologici e quindi in polifarmacoterapia, non ha evidenziato alcun aumento degli effetti collaterali, a conferma del buon profilo di sicurezza del SGLT2 e lascia immaginare che l'era della quadruplica terapia per lo SCC (beta-bloccanti, ARNi, anti-aldosteronici ed SGLT-2) possa essere considerata (84-85).

Infine, il trial DEFINE-HF (*Dapagliflozin Effects on Biomarkers, Symptoms and Functional Status in Patients with HF with Reduced Ejection Fraction*) ha evidenziato come, in pazienti con HFrEF, dapagliflozin migliori la sintomatologia correlata allo scompenso (indagata con il *Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire*) a 12 settimane (86).

Come aggiustare la terapia diuretica e quella concomitante? Cherney e Udell offrono alcuni suggerimenti pratici per la gestione della terapia con diuretici in un soggetto in cui si vorrebbe introdurre SGLT2. Non è consigliato iniziare il trattamento con SGLT2 in caso di ipovolemia, mentre in caso di ipervolemia il trattamento è possibile. Se il paziente è euvolemico, bisognerebbe prestare particolare attenzione ai valori pressori: nei soggetti ipotesi non è

raccomandato intraprendere una terapia con SGLT2. Se i valori pressori sono nella norma, iniziando la terapia con SGLT2 è consigliabile ridurre la dose del diuretico dell'ansa del 50%. La terapia con tiazidici invece può rimanere invariata. È possibile reintrodurre il dosaggio pieno di diuretico in caso di aumento di peso o pressorio.

In tutti i casi di terapia combinata è consigliabile monitorare peso, pressione, funzionalità renale ed elettroliti almeno nelle prime 2 settimane di terapia. Si dovrebbe avere un riguardo particolare in situazioni di disidratazione acuta (alta temperatura, gastroenterite, stress chirurgico): è utile avvisare il paziente che in questi casi bisogna idratarsi adeguatamente e se necessario sospendere il diuretico (87). Per quanto riguarda gli ARNi, l'associazione è possibile: entrambe le classi di farmaci hanno effetti protettivi sulla perdita di eGFR, ed allo stesso tempo l'SGLT2 inibitore potrebbe controbilanciare l'aumentata escrezione di albumina associata all'assunzione di sacubitril/valsartan (88).

CHIRURGIA BARIATRICA ED INTERVENTO NUTRIZIONALE

Uno dei principali fattori di rischio per scompenso sia nella popolazione generale che nei pazienti diabetici è rappresentato dall'obesità (89); di conseguenza la chirurgia bariatrica risulta un'alternativa terapeutica attraente. I dati in nostro possesso derivano soprattutto da studi retrospettivi che hanno mostrato un miglioramento della funzionalità contrattile del ventricolo sinistro dopo interventi di bypass gastrico e bendaggio regolabile (90). Un recente studio condotto sul database della Cleveland Clinic ha inoltre mostrato una riduzione del 62% delle ospedalizzazioni per SCC in pazienti con DMT2 trattati con chirurgia bariatrica quando confrontati con pazienti comparabili per grado di obesità in terapia medica. Anche l'intervento nutrizionale si è dimostrato positivo in pazienti obesi con scompenso cardiaco, con un aumento del picco di consumo d'ossigeno (91).

PREVENZIONE PRIMARIA, LA NUOVA FRONTIERA?

I risultati delle metanalisi su SGLT2 e GLP1 hanno rivoluzionato il concetto di prevenzione primaria e secondaria: se nel 2018 ADA/EASD e gli Standard di Cura Italiani suggerivano come terapia di seconda linea SGLT2/GLP1 in

soggetti con malattia cardiovascolare o scompenso cardiaco preesistente, per la prima volta, le linee guida ACC/AHA 2019 propongono SGLT2 e GLP1 anche nei pazienti in prevenzione primaria ed alto rischio cardiovascolare (92). Un'ulteriore revisione a questa raccomandazione deriva dalle linee guida ESC/EASD 2019, dove la terapia con SGLT2/GLP1 passa addirittura in prima linea in presenza di danno d'organo o multipli fattori di rischio cardiovascolari (93). È quindi molto attuale la necessità di individuare i pazienti diabetici a maggior rischio di sviluppare SCC, allo scopo di indirizzare verso una strategia terapeutica che garantisca protezione o proporre accertamenti cardiologici più approfonditi.

Con questo intento sono stati proposti dei calcolatori di rischio validati su soggetti diabetici di facile impiego nella pratica clinica ambulatoriale.

DIAGNOSI E MONITORAGGIO NELL'AMBULATORIO DI DIABETOLOGIA

Biomarcatori di SCC

Il valore dei biomarcatori ematici per definire il rischio cardiovascolare è limitato: le linee guida ESC/EASD 2019 sconsigliano infatti l'utilizzo routinario dei biomarcatori per stratificare il rischio cardiovascolare (classe III livello B) (93).

Alcuni studi hanno evidenziato una correlazione fra albuminuria e scompenso cardiaco. Nell'*Heart Outcomes Prevention Evaluation Study* un rapporto ACR urinario $>17.7\text{mg/g}$ è risultato associato ad un aumento del rischio di ospedalizzazione per SCC [HR 3.23 (95% CI, 2.54-4.10)]. Inoltre, per ogni aumento del rapporto ACR di 3.5-mg/g vi era un aumento del rischio di ospedalizzazione per scompenso del 10,6% (95% CI, 8.4-13.0%) (94).

Fra i marcatori storicamente e culturalmente associati allo scompenso cardiaco vi è sicuramente il NT-proBNP. Nel trial clinico randomizzato PONTIAC, condotto su una popolazione di pazienti diabetici in prevenzione cardiovascolare primaria, è stato definito un cut off di NT-proBNP di 125 pg/ml che si è dimostrato associato ad un rischio aumentato di sviluppare SCC. NT-proBNP si era inoltre dimostrato essere utile nell'identificare soggetti che avrebbero beneficiato di un controllo intensivo dei fattori di rischio cardiovascolari per ridurre il rischio di ospedalizzazione e morte cardiovascolare (endpoint primario). Nello studio l'endpoint è

stato raggiunto aumentando la dose di antagonisti del RAAS e beta-bloccanti ed inviando il paziente ad eseguire accertamenti cardiologici più approfonditi (95).

In uno studio prospettico osservazionale condotto su 631 soggetti diabetici lo stesso cut off era associato ad una prognosi peggiore a 12 mesi. Il valore predittivo negativo del NT-proBNP $<125\text{ pg/ml}$ per ospedalizzazione e morte cardiovascolari nel breve termine è risultato del 98% (96). Scirica et al. in un'altra analisi hanno osservato come all'aumentare dei valori di NTproBNP vi sia un aumento proporzionale del rischio di ospedalizzazione per malattia cardiovascolare in soggetti diabetici in prevenzione cardiovascolare primaria e secondaria (97). Lo studio DEFINE, che ha valutato gli effetti di dapagliflozin su NT-proBNP a 12 settimane, non ha trovato una differenza media significativa con il gruppo trattato con placebo. Lo studio ha riscontrato una maggiore variabilità baseline di NT-proBNP di quella attesa e gli autori suggeriscono che questa diminuisca il valore dell'analisi del NT-proBNP medio e precluda l'identificazione di variazioni di piccola entità del biomarker. Infatti non sono emerse differenze significative nei valori medi a 12 settimane ma una proporzione maggiore di individui trattati con dapagliflozin ha riscontrato una riduzione $\geq 20\%$ del NT-proBNP (86).

Algoritmo diagnostico

Con l'intento di offrire un approccio pragmatico per individuare pazienti ad alto rischio di sviluppare SCC tra quelli senza scompenso e senza malattia cardiovascolare basale Verma et al. propongono uno schema pratico di semplice utilizzo nella pratica clinica.

La flow chart si basa sia sulla valutazione dei fattori di rischio anamnestici, antropometrici e laboratoristici, che sulla valutazione del NT proBNP per individuare soggetti in prevenzione primaria in cui si potrebbe introdurre la classe degli SGLT2 inibitori. I parametri considerati sono correlati al diabete (utilizzo farmaci antidiabetici che possono favorire l'insorgenza di SCC, durata del diabete >10 anni, HbA1c $\geq 7\%$, evidenza di malattia microvascolare) ma anche a fattori di rischio cardiovascolari (ipertensione, obesità, fibrillazione atriale) e non cardiovascolari (età avanzata, storia di OSAS). Se questi fattori di rischio clinici sono presenti, è suggerita la valutazione del NTproBNP che stratifica il rischio a seconda dei valori: viene consigliata l'introduzione di SGLT2 se i valori di

NTproBNP sono superiori a 50 pg/mL. Inoltre, per valori ≥ 125 pg/mL è suggerita una valutazione ecocardiografica per lo screening della cardiopatia sottostante (98).

L'algoritmo suggerisce quindi una valutazione del NT-proBNP in un grande numero di soggetti diabetici, considerando la grande prevalenza dei fattori di rischio considerati: basti pensare che oltre il 60% dei soggetti con diabete tipo 2 risulta iperteso (99). Sebbene questa flow chart non sia ancora validata, può costituire un aiuto per il clinico nel processo decisionale.

Calcolatori di rischio

La tabella 3 riassume le caratteristiche dei principali calcolatori del rischio di scompenso cardiaco in pazienti con diabete mellito.

Lo score TRS-HFDM (Timi Risk Score for Heart Failure in Diabetes): il gruppo di studio americano TIMI (Thrombolysis in Myocardial Infarction Study Group), noto per i numerosi RCT condotti in ambito cardiovascolare, propone lo score TRS-HFDM per valutare il rischio di ospedalizzazione per SCC in soggetti con DMT2.

Lo score è stato sviluppato su pazienti diabetici con malattia cardiovascolare o con fattori di rischio cardiovascolari. In particolare sono stati valutati 8212 soggetti del gruppo placebo del trial SAVOR-TIMI 53 (Saxagliptin Assessment of Vascular Outcomes Recorded in Patients With Diabetes Mellitus- TIMI 53) e lo score così ottenuto è stato successivamente validato su 8578 soggetti del braccio placebo del trial DECLARE-TIMI 58 (Dapagliflozin Effect on Cardiovascular Events-TIMI 58). Lo score è basato su 5 variabili cliniche e laboratoristiche facilmente reperibili durante la visita ambulatoriale di un soggetto diabetico: la presenza di pregresso SCC, anamnesi positiva per fibrillazione atriale, presenza di coronaropatia, eGFR e UACR (rapporto albuminuria/creatinuria suddiviso in: 30-300mg/g, >300 mg/g). Sommando le variabili si ottiene un numero intero compreso tra 0 e 7, dove tutti i parametri hanno un punteggio di 1 tranne la presenza di SCC noto e di albuminuria >300 mg/g, che hanno un peso di 2 in quanto maggiormente associate all'outcome ospedalizzazione per SCC rispetto alle altre variabili. Il punteggio finale identifica categorie di rischio da basso (0 punti) a molto alto (≥ 3 punti), con percentuale di ospedalizzazione che aumenta fino a 20 volte passando da una categoria alla successiva. Dopo la calibrazione e la valida-

zione nella coorte esterna è stata osservata una buona sovrapposizione fra il numero degli eventi attesi utilizzando lo score ed il numero di eventi che si sono verificati a distanza di 4 anni. L'aspetto interessante che caratterizza questa analisi è la successiva valutazione dell'efficacia dell'SGLT-2 inibitore dapagliflozin all'interno delle diverse categorie di rischio: come ci si potrebbe aspettare, la riduzione relativa del rischio era simile all'interno dei sottogruppi (25%-34%; P per l'interazione = 0.95), mentre la riduzione assoluta del rischio utilizzando il farmaco era maggiore nei soggetti ad alto rischio di ospedalizzazione per SCC. Nello specifico, i pazienti con rischio basso, intermedio, alto e molto alto hanno evidenziato una riduzione del rischio assoluto dello 0.3%, 0.6%, 1.5% e 2.7%; gli NNT per prevenire una ospedalizzazione per SCC a distanza di 4 anni sono risultati, rispettivamente, 303, 172, 65 e 36. Lo studio ha quindi confermato la protezione sul rischio di ospedalizzazione per SCC degli SGLT2 indipendentemente dal rischio basale, mettendo però in evidenza un gradiente assoluto di beneficio che aumenta con la classe di rischio. Questo score si propone dunque come uno strumento semplice e pratico per valutare quali soggetti possano beneficiare maggiormente dell'utilizzo di SGLT2 inibitori nella pratica ambulatoriale. Rimane tuttavia da valutare la performance di questo score in popolazioni real life per poterne estendere l'utilizzo nella pratica clinica (100).

Il WATCH-DM Risk Score: la metodologia del *machine learning* ha permesso di ottenere il WATCH-DM Risk Score. La popolazione coinvolta è composta dagli 8.756 pazienti senza SCC al basale del trial ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes) ed è stato utilizzato un metodo di machine learning (random survival forest model) per identificare i predittori di incidenza di SCC. Sono stati impiegati entrambi i gruppi del trial ACCORD, sia quello sottoposto a trattamento intensivo con obiettivi di HbA1c più stringenti che quello sottoposto a trattamento standard dal momento che non era stata riscontrata alcuna differenza sul rischio di sviluppare SCC tra i due bracci; inoltre la randomizzazione al trattamento è stata inserita come covariata nel modello di predizione del rischio. Lo score è stato poi validato esternamente nella coorte del trial ALLHAT (Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial) su una popolazione di 10.819 pazienti, mostrando una buona performance. L'endpoint primario

Tabella 3 ♦ **Caratteristiche principali degli algoritmi di calcolo del rischio di SCC**

RISK CALCULATOR	TRS-HFDM	WATCH-DM	QDIABETES (HEART FAILURE)	PCF-HF SCORE
VALUTAZIONE RISCHIO	incidenza di ospedalizzazione per SCC (1000 pazienti/anno)	incidenza di SCC (in 5 anni)	incidenza di SCC (in 10 anni)	incidenza di SCC (in 10 anni)
SITO WEB	timi.org	cvriskscores.com	qdiabetes.org/heart-failure/	hf-risk-calculator.surge.sh
VARIABILI CLINICHE	- presenza di scompenso cardiaco - storia di fibrillazione atriale - CAD	- età - precedente IMA - precedente bypass coronarico - BMI - pressione arteriosa sistolica e diastolica	- età - sesso - etnia - Fumo (n° sigarette/die) - diabete (tipo 1 / tipo 2) - diagnosi diabete (n° anni) - IRC - FA - pressione arteriosa sistolica (mmHg) - BMI	- età - sesso - etnia - fumo (si/no) - pressione arteriosa sistolica (mmHg) - BMI - trattamenti antipertensivi (si/no) - trattamenti antidiabetici (si/no)
VARIABILI LABORATORISTICHE	- eGFR <60 ml/min/1,73*m2 - ACR > 300 mg/g oppure 30-300 mg/g	- creatinina (mg/dL) - glicemia a digiuno (mg/dL) - colesterolo HDL (mg/dL)	- HBA1c (mmol/mol) - rapporto colesterolo/HDL	- glicemia a digiuno - colesterolo totale (mg/dL) - colesterolo HDL (mg/dL)
VARIABILI STRUMENTALI		elettrocardiogramma: QRS (ms)		elettrocardiogramma: QRS (ms)

era l'ospedalizzazione o la morte per SCC (con evidenza clinica, radiologica o post mortem di SCC in assenza di un evento ischemico acuto). Inoltre, in un sottogruppo di partecipanti di ALLHAT, erano disponibili informazioni circa il sottotipo di scompenso a FE preservata o ridotta. Sono state identificate 10 variabili, suddivise in anamnestiche (età, precedente infarto miocardico, precedente intervento di bypass coronarico, BMI, pressione arteriosa sistolica e diastolica), laboratoristiche (glicemia a digiuno, creatinina, colesterolo HDL) ed elettrocardiografiche (durata del QRS). La popolazione è stata poi suddivisa in 5 quintili di rischio che vanno da *molto basso*, con un rischio di incidenza di scompenso a 5 anni del 1,1% fino a *molto alto* con un rischio vicino al 20%. La valutazione multiorgano che emerge dallo score riflette la complessità e la multisistemicità di questo quadro clinico patologico. I parametri utilizzati si sono rivelati sovrapponibili a quelli proposti da un altro score ricavato dallo studio PREVENT HF condotto su 33.000 soggetti non cardiopatici e non diabetici; le uniche variabili per cui si differenzia WATCH-DM sono

la storia anamnestica di patologia cardiovascolare e la creatinina sierica (101). Fra i soggetti che disponevano di informazioni sulla tipologia di SCC, il 44,3% erano HFpEF ed il 55,7% HFrEF. La mediana di rischio ottenuto tramite il WATCH-DM era più alta per i soggetti con HFrEF (mediana 14 [25-75% percentile 11-16] vs. 12 [9-15], $p < 0,01$). L'incidenza cumulativa di HFrEF e HFpEF nel quintile più basso di WATCH-DM era 0,4% e dello 0,8% rispettivamente, e in quello più alto 7,1% e 4%. Lo score ha dimostrato una migliore discriminazione del rischio di sviluppare HFrEF rispetto a HFpEF. Si può ipotizzare che dato l'elevato valore predittivo di pregresso IMA e bypass, vi sia una predisposizione maggiore ad individuare la cardiomiopatia ad eziologia ischemica. Questo dato sottolinea come le due tipologie di insufficienza cardiaca non siano sovrapponibili e richiedano una valutazione del rischio e molto probabilmente anche una proposta terapeutica differente. I soggetti valutati nello studio erano caratterizzati da un alto rischio cardiovascolare e la sua applicabilità in soggetti a rischio più basso non è nota. Sarebbe

inoltre interessante valutare l'effetto degli SGLT2-i nelle diverse categorie di rischio ottenute con questo score. In conclusione, il metodo di derivazione delle variabili e dello score (che non risente delle limitazioni delle assunzioni statistiche dei modelli tradizionali) ed il campione numericamente rilevante rendono WATCH-DM uno score molto valido. Il fatto che non richieda marker o imaging cardiovascolari specifici lo rende anche facilmente inseribile nella pratica clinica ambulatoriale del diabetologo (102).

Qdiabetes: un altro score oggetto della nostra analisi è il *Qdiabetes*, ottenuto da una popolazione di pazienti diabetici afferenti alla medicina generale nel Regno Unito. Questo calcolatore è stato derivato in una coorte di 437.806 del QResearch primary care database, e i soggetti sono stati seguiti dal 1998 al 2014; il calcolatore del rischio è stato poi validato su due coorti esterne di 137.028 e 197.905 pazienti. Grazie alla numerosità delle popolazioni analizzate si è così ottenuto un modello ben calibrato in grado di discriminare l'insorgenza di SCC a dieci anni in soggetti diabetici. Come per gli altri score descritti, *Qdiabetes* non considera variabili non richieste routinariamente nella pratica clinica della medicina generale (come ad esempio i peptidi natriuretici). L'equazione include le seguenti variabili: età, sesso, etnia, BMI, pressione arteriosa sistolica, rapporto colesterolo totale/HDL, HbA1c, fumo, durata e tipo del diabete, malattia renale cronica, presenza di fibrillazione atriale. Nelle sottoanalisi è stato interessante riscontrare come il numero di sigarette/die avesse un peso rilevante, ed è quindi stata introdotta la possibilità specificare il numero di sigarette per meglio stratificare il rischio del paziente di sviluppare SCC. Nelle donne inoltre è stato osservato come il DM tipo 1 conducesse ad un rischio aumentato del 38% di sviluppare scompenso cardiaco rispetto al DM tipo 2, quindi all'interno dello score è possibile differenziare la tipologia di diabete. Lo score permette di analizzare il rischio di sviluppare scompenso cardiaco e può essere uno strumento valido anche nell'ottica di quantificare la riduzione del rischio contenendo i fattori di rischio (es. cessazione del fumo). Evidenziare i soggetti a rischio alto può inoltre indirizzare il medico nella richiesta di ulteriori analisi cardiologiche. Le curve ROC sono sovrapponibili con quelle ottenute dallo studio ARIC (Atherosclerosis Risk In Communities) basato su 15.792 pazienti america-

ni con età tra i 45 e i 64 anni (103). Per quanto possa essere limitato dal bias potenziale dei dati mancanti e dalle mancanze di una diagnosi formale di SCC, *Qdiabetes* è sicuramente uno studio con un importante campione ed un follow-up lungo e privo di bias nella selezione dei pazienti (104).

PCF-HF score (Pooled Cohort equations to Prevent HF): il PCF-HF è un calcolatore che permette di valutare il rischio di sviluppare SCC a distanza di 10 anni. È stato ottenuto e validato da un'analisi svolta su 33.010 pazienti della popolazione generale seguiti per 12 anni, in un periodo dal 1985 al 2000. I soggetti avevano un'età compresa fra i 30 e i 79 anni ed erano in prevenzione cardiovascolare primaria al basale. Da notare che solo il 12% dei soggetti sono risultati ad alto rischio di SCC. I parametri da inserire nel calcolatore sono: età, sesso, BMI, pressione arteriosa sistolica, etnia, fumo (si/no), trattamenti antipertensivi (si/no), glicemia a digiuno, trattamenti antidiabetici (si/no), colesterolo totale (mg/dL), colesterolo HDL (mg/dL), durata del QRS (ms). Seppure non si tratti di uno strumento di calcolo sviluppato su una popolazione diabetica, PCF-HF tiene conto di parametri metabolici nella valutazione del rischio e potrebbe essere considerato anche in un ambulatorio di medicina generale per definire quali pazienti indirizzare a misure di screening addizionali (101).

CONCLUSIONI

Lo SCC è una condizione che riscontriamo con elevata frequenza nei nostri pazienti affetti da diabete. Fino a pochi mesi fa la nostra preoccupazione doveva essere solo quella di evitare il rischio di riacutizzazioni della malattia con l'uso incongruo di farmaci anti-diabetici che si associavano ad un rischio assoluto o relativo più alto. Ora, come testimoniato dalle linee guida nazionali e internazionali, che riflettono la documentata possibilità di migliorare la prognosi dei nostri pazienti, viene richiesto al diabetologo di imparare ad utilizzare con destrezza i nuovi strumenti terapeutici con un duplice intento. Non solo metabolico ma anche emodinamico, dove il secondo aspetto diventa molto rilevante e richiede una più stretta collaborazione con il collega cardiologo per massimizzare gli effetti benefici e minimizzare gli effetti collaterali e gli eventuali eventi avversi associati a queste terapie.

Il compito non si deve limitare ai pazienti che sono già affetti da una delle forme di SCC, ma in presenza dei dati di prevenzione del rischio di ricovero nei pazienti in prevenzione cardio-vascolare primaria e in virtù del fatto che è sempre più evidente che la distinzione tra prevenzione primaria e secondaria è artificiosa nel contesto di un continuum prognostico più ampio che potrebbe arrivare alle condizioni di pre-diabete, il diabetologo deve imparare a identificare i pazienti che più si possono avvantaggiare dall'utilizzo delle diverse classi di farmaci che hanno documentato effetti cardiovascolari e renali positivi precocemente nella storia naturale della malattia.

Per questo motivo imparare a considerare i fattori di rischio su cui focalizzare l'attenzione clinica esplorando gli strumenti clinico-diagnostici necessari con crescente competenza è diventato mandatorio. In questo senso gli algoritmi terapeutici e i calcolatori di rischio di SCC, e non solo di malattia aterosclerosi-relata, anche se di non semplice applicazione clinica nella routine quotidiana, possono aiutarci nella nostra attività quotidiana nell'assolvere al compito di personalizzare l'intervento terapeutico prima che la complicità del SCC si manifesti.

BIBLIOGRAFIA

1. Nissen SE, Wolski K. Effect of Rosiglitazone on the Risk of Myocardial Infarction and Death from Cardiovascular Causes. *N Engl J Med* 356(24): 2457-71, 2007.
2. McMurray JJV, Gerstein HC, Holman RR, et al. Heart failure: a cardiovascular outcome in diabetes that can no longer be ignored. *The Lancet Diabetes & Endocrinology* 2(10): 843-51, 2014.
3. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 373(22): 2117-28, 2015.
4. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail* 18(8): 891-975, 2016.
5. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2017 ACC/AHA/HFSA Focused Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America. *J Card Fail* 23(8): 628-51, 2017.
6. van Riet EES, Hoes AW, Wagenaar KP, et al. Epidemiology of heart failure: the prevalence of heart failure and ventricular dysfunction in older adults over time. A systematic review. *Eur J Heart Fail* 18(3): 242-52, 2016.
7. Kannel WB, McGee DL. Diabetes and Cardiovascular Disease: The Framingham Study. *JAMA* 241(19): 2035-38, 1979.
8. Nichols GA, Hillier TA, Erbey JR, et al. Congestive heart failure in type 2 diabetes: prevalence, incidence, and risk factors. *Diabetes Care* 24(9): 1614-9, 2001.
9. Bertoni AG, Hundley WC, Massing MW, et al. Heart Failure Prevalence, Incidence, and Mortality in the Elderly With Diabetes. *Diabetes Care* 27(3): 699-703, 2004.
10. Ohkuma T, Komorita Y, Peters SAE, et al. Diabetes as a risk factor for heart failure in women and men: a systematic review and meta-analysis of 47 cohorts including 12 million individuals. *Diabetologia* 62(9): 1550-60, 2019.
11. Tromp J, Lim SL, Tay WT, et al. Microvascular Disease in Patients With Diabetes With Heart Failure and Reduced Ejection Versus Preserved Ejection Fraction. *Diabetes Care* 42(9): 1792-99, 2019.
12. Stratton IM, Adler AI, Neil HAW, et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ* 321 (7258): 405-12, 2000.
13. Iribarren C, Karter AJ, Go AS, et al. Glycemic Control and Heart Failure Among Adult Patients With Diabetes. *Circulation* 103(22): 2668-73, 2001.
14. Tomova GS, Nimbal V, Horwich TB. Relation Between Hemoglobin A1c and Outcomes in Heart Failure Patients With and Without Diabetes Mellitus. *The American Journal of Cardiology* 109(12): 1767-73, 2012.
15. Matsushita K, Blecker S, Pazin-Filho A, et al. The Association of Hemoglobin A1c With Incident Heart Failure Among People Without Diabetes: The Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Diabetes* 59(8): 2020-26, 2010.
16. Thrainsdottir IS, Aspelund T, Thorgeirsson G, et al. The Association Between Glucose Abnormalities and Heart Failure in the Population-Based Reykjavik Study. *Diabetes Care* 28(3): 612-16, 2005.

17. Osservatorio ARNO Diabete Il profilo assistenziale della popolazione con diabete, Rapporto 2019 Volume XXXI - Collana Rapporti ARNO, 2019.
18. Doehner W, Rauchhaus M, Ponikowski P, et al. Impaired Insulin Sensitivity as an Independent Risk Factor for Mortality in Patients With Stable Chronic Heart Failure. *J Am Coll Cardiol* 46(6): 1019-26, 2005.
19. Davies MK, Hobbs FDR, Davis RC, et al. Prevalence of left-ventricular systolic dysfunction and heart failure in the Echocardiographic Heart of England Screening study: a population based study. *Lancet* 358(9280): 439-44, 2001.
20. Seferovic PM, Petrie MC, Filippatos GS, et al. Type 2 diabetes mellitus and heart failure: a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail* 20(5): 853-72, 2018.
21. Dauriz M, Mantovani A, Bonapace S, et al. Prognostic Impact of Diabetes on Long-term Survival Outcomes in Patients With Heart Failure: A Meta-analysis. *40(11): 1597-605, 2017.*
22. Kristensen SL, Preiss D, Jhund PS, et al. Risk Related to Pre-Diabetes Mellitus and Diabetes Mellitus in Heart Failure With Reduced Ejection Fraction: Insights From Prospective Comparison of ARNI With ACEI to Determine Impact on Global Mortality and Morbidity in Heart Failure Trial. *Circ Heart Fail* 9(1), 2016.
23. Boonman-de Winter LJ, Rutten FH, Cramer MJ, et al. High prevalence of previously unknown heart failure and left ventricular dysfunction in patients with type 2 diabetes. *Diabetologia* 55(8): 2154-62, 2012.
24. Neubauer S. The Failing Heart – An Engine Out of Fuel. *N Engl J Med* 356(11): 1140-51, 2007.
25. Iozzo P, Chareonthaitawee P, Rimoldi O, et al. Mismatch between insulin-mediated glucose uptake and blood flow in the heart of patients with Type II diabetes. *Diabetologia* 45(10): 1404-9, 2002.
26. Peterson LR, Herrero P, Schechtman KB, et al. Effect of Obesity and Insulin Resistance on Myocardial Substrate Metabolism and Efficiency in Young Women. *Circulation* 109(18): 2191-96, 2004.
27. Herrero P, Peterson LR, McGill JB, et al. Increased Myocardial Fatty Acid Metabolism in Patients With Type 1 Diabetes Mellitus. *J Am Coll Cardiol* 47(3): 598-604, 2006.
28. Perseghin G, Ntali G, De Cobelli F, et al. Abnormal left ventricular energy metabolism in obese men with preserved systolic and diastolic functions is associated with insulin resistance. *Diabetes Care* 30(6): 1520-26, 2007.
29. Korvald C, Elvenes OP, Myrmet T. Myocardial substrate metabolism influences left ventricular energetics in vivo. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology* 278(4): H1345-H51, 2000.
30. Salerno A, Fragasso G, Esposito A, et al. Effects of short-term manipulation of serum FFA concentrations on left ventricular energy metabolism and function in patients with heart failure: no association with circulating bio-markers of inflammation. *Acta Diabetol* 52(4):753-61, 2015.
31. Fragasso G, Perseghin G, De Cobelli F, et al. Effects of metabolic modulation by trimetazidine on left ventricular function and phosphocreatine/adenosine triphosphate ratio in patients with heart failure. *Eur Heart J* 27(8): 942-48, 2006.
32. Lionetti V, Stanley WC, Recchia FA. Modulating fatty acid oxidation in heart failure. *Cardiovasc Res* 90(2): 202-09, 2011.
33. Levelt E, Pavlides M, Banerjee R, et al. Ectopic and Visceral Fat Deposition in Lean and Obese Patients With Type 2 Diabetes. *J Am Coll Cardiol* 68(1): 53-63, 2016.
34. Bedi KC, Snyder NW, Brandimarto J, et al. Evidence for Intramyocardial Disruption of Lipid Metabolism and Increased Myocardial Ketone Utilization in Advanced Human Heart Failure. *Circulation* 133(8): 706-16, 2016.
35. Mizuno Y, Harada E, Nakagawa H, et al. The diabetic heart utilizes ketone bodies as an energy source. *Metabolism* 77: 65-72, 2017.
36. Selvin E, Lazo M, Chen Y, et al. Diabetes Mellitus, Pre-diabetes, and Incidence of Subclinical Myocardial Damage. *Circulation* 130(16): 1374-82, 2014.
37. Devereux RB, Roman MJ, Paranicas M, et al. Impact of diabetes on cardiac structure and function: the strong heart study. *Circulation* 101(19): 2271-6, 2000.
38. Berg TJ, Snorgaard O, Faber J, et al. Serum levels of advanced glycation end products are associated with left ventricular diastolic function in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 22(7): 1186-90, 1999.
39. Bugger H, Abel ED. Molecular mechanisms of diabetic cardiomyopathy. *Diabetologia* 57(4): 660-71, 2014.
40. Candido R, Allen TJ, Lassila M, et al. Irbesartan but not amlodipine suppresses diabetes-associated atherosclerosis. *Circulation* 109(12): 1536-42, 2004.

41. Fiordaliso F, Cuccovillo I, Bianchi R, et al. Cardiovascular oxidative stress is reduced by an ACE inhibitor in a rat model of streptozotocin-induced diabetes. *Life Sci* 79(2): 121-29, 2006.
42. Jia G, Aroor AR, Martinez-Lemus LA, et al. Overnutrition, mTOR signaling, and cardiovascular diseases. *American Journal of Physiology-Regulatory Integrative and Comparative Physiology* 307(10): R1198-R206, 2014.
43. Lambert R, Srodulski S, Peng X, et al. Intracellular Na⁺ Concentration ([Na⁺]_i) Is Elevated in Diabetic Hearts Due to Enhanced Na⁺-Glucose Cotransport. *Journal of the American Heart Association* 4(9): e002183, 2015.
44. Uthman L, Baartscheer A, Bleijlevens B, et al. Class effects of SGLT2 inhibitors in mouse cardiomyocytes and hearts: inhibition of Na⁽⁺⁾/H⁽⁺⁾ exchanger, lowering of cytosolic Na⁽⁺⁾ and vasodilation. *Diabetologia* 61(3): 722-26, 2018.
45. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, et al. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: The Task Force for diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur Heart J*, 2019.
46. Cushman WC, Evans GW, Byington RP, et al. Effects of Intensive Blood-Pressure Control in Type 2 Diabetes Mellitus. *N Engl J Med* 362(17): 1575-85, 2010.
47. Patel A, MacMahon S, Chalmers J, et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 358(24): 2560-72, 2008.
48. Duckworth W, Abraira C, Moritz T, et al. Glucose Control and Vascular Complications in Veterans with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 360(2): 129-U62, 2009.
49. Seki G, Endo Y, Suzuki M, et al. Role of renal proximal tubule transport in thiazolidinedione-induced volume expansion. *World journal of nephrology* 1(5): 146-50, 2012.
50. Basu A, Jensen MD, McCann F, et al. Effects of pioglitazone versus glipizide on body fat distribution, body water content, and hemodynamics in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 29(3): 510-14, 2006.
51. Clarke GD, Solis-Herrera C, Molina-Wilkins M, et al. Pioglitazone Improves Left Ventricular Diastolic Function in Subjects With Diabetes. *Diabetes Care* 40(11): 1530-36, 2017.
52. Gerstein HC, Yusuf S, Bosch J, et al. Effect of rosiglitazone on the frequency of diabetes in patients with impaired glucose tolerance or impaired fasting glucose: a randomised controlled trial. *Lancet* 368(9541): 1096-105, 2006.
53. Home PD, Pocock SJ, Beck-Nielsen H, et al. Rosiglitazone evaluated for cardiovascular outcomes in oral agent combination therapy for type 2 diabetes (RECORD): a multicentre, randomised, open-label trial. *Lancet* 373(9681): 2125-35, 2009.
54. Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJA, et al. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomised controlled trial. *Lancet* 366(9493): 1279-89, 2005.
55. Kernan WN, Viscoli CM, Furie KL, et al. Pioglitazone after Ischemic Stroke or Transient Ischemic Attack. *N Engl J Med* 374(14): 1321-31, 2016.
56. Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, et al. Saxagliptin and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *N Engl J Med* 369(14): 1317-26, 2013.
57. White WB, Cannon CP, Heller SR, et al. Alogliptin after Acute Coronary Syndrome in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 369(14): 1327-35, 2013.
58. McMurray JJV, Ponikowski P, Bolli GB, et al. Effects of Vildagliptin on Ventricular Function in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus and Heart Failure. *Jacc-Heart Failure* 6(1): 8-17, 2018.
59. Quast U, Stephan D, Bieger S, et al. The impact of ATP-sensitive K⁽⁺⁾ channel subtype selectivity of insulin secretagogues for the coronary vasculature and the myocardium. *Diabetes* 53: S156-S64, 2004.
60. McAlister FA, Eurich DT, Majumdar SR, et al. The risk of heart failure in patients with type 2 diabetes treated with oral agent monotherapy. *Eur J Heart Fail* 10(7): 703-08, 2008.
61. Pantalone KM, Kattan MW, Yu C, et al. The risk of developing coronary artery disease or congestive heart failure, and overall mortality, in type 2 diabetic patients receiving rosiglitazone, pioglitazone, metformin, or sulfonylureas: a retrospective analysis. *Acta Diabetol* 46(2): 145-54, 2009.
62. Vaccaro O, Masulli M, Nicolucci A, et al. Effects on the incidence of cardiovascular events of the addition of pioglitazone versus sulfonylureas in patients with type 2

- diabetes inadequately controlled with metformin (TOS-CA.IT): a randomised, multicentre trial. *The lancet Diabetes & endocrinology* 5(11): 887-97, 2017.
63. Rosenstock J, Kahn SE, Johansen OE, et al. Effect of Linagliptin vs Glimepiride on Major Adverse Cardiovascular Outcomes in Patients With Type 2 Diabetes: The CAROLINA Randomized Clinical Trial. *JAMA* 322(12): 1155-66, 2019.
 64. DeFronzo RA, Cooke CR, Andres R, et al. The effect of insulin on renal handling of sodium, potassium, calcium, and phosphate in man. *J Clin Invest* 55(4): 845-55, 1975.
 65. Horita S, Seki G, Yamada H, et al. Insulin Resistance, Obesity, Hypertension, and Renal Sodium Transport. *Int J Hypertens*, 2011.
 66. Murcia AM, Hennekens CH, Lamas GA, et al. Impact of diabetes on mortality in patients with myocardial infarction and left ventricular dysfunction. *Arch Intern Med* 164(20): 2273-79, 2004.
 67. Gerstein HC, Jung H, Ryden L, et al. Effect of Basal Insulin Glargine on First and Recurrent Episodes of Heart Failure Hospitalization The ORIGIN Trial (Outcome Reduction With Initial Glargine Intervention). *Circulation* 137(1): 88-90, 2018.
 68. Glucose tolerance and mortality: comparison of WHO and American Diabetes Association diagnostic criteria. The DECODE study group. European Diabetes Epidemiology Group. *Diabetes Epidemiology: Collaborative analysis Of Diagnostic criteria in Europe*. *Lancet* 354(9179): 617-21, 1999.
 69. Holman RR, Coleman RL, Chan JCN, et al. 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 & Endocrinology* 5(11): 877-86, 2017.
 70. Horman S, Beauloye C, Vanovershelde J-L, et al. AMP-activated protein kinase in the control of cardiac metabolism and remodeling. *Curr Heart Fail Rep* 9(3): 164-73, 2012.
 71. Stratton IM, Adler AI, Neil HAW, et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *Bmj-British Medical Journal* 321(7258): 405-12, 2000.
 72. Wulffélé MC, Kooy A, Lehert P, et al. Combination of Insulin and Metformin in the Treatment of Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* 25(12): 2133-40, 2002.
 73. Eurich DT, Weir DL, Majumdar SR, et al. Comparative Safety and Effectiveness of Metformin in Patients With Diabetes Mellitus and Heart Failure Systematic Review of Observational Studies Involving 34 000 Patients. *Circulation-Heart Failure* 6(3): 395-402, 2013.
 74. Crowley MJ, Diamantidis CJ, McDuffie JR, et al. Clinical Outcomes of Metformin Use in Populations With Chronic Kidney Disease, Congestive Heart Failure, or Chronic Liver Disease A Systematic Review. *Ann Intern Med* 166(3): 191-200, 2017.
 75. Hippisley-Cox J, Coupland C. Diabetes treatments and risk of heart failure, cardiovascular disease, and all cause mortality: cohort study in primary care. *Bmj-British Medical Journal* 354, 2016.
 76. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J* 37(27): 2129-200, 2016.
 77. Zelniker TA, Wiviott SD, Raz I, et al. Comparison of the Effects of Glucagon-Like Peptide Receptor Agonists and Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors for Prevention of Major Adverse Cardiovascular and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes Mellitus. *Circulation* 139(17): 2022-31, 2019.
 78. Zelniker TA, Wiviott SD, Raz I, et al. SGLT2 inhibitors for primary and secondary prevention of cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *Lancet* 393(10166): 31-39, 2019.
 79. Kosiborod M, Lam CSP, Kohsaka S, et al. Cardiovascular Events Associated With SGLT-2 Inhibitors Versus Other Glucose-Lowering Drugs: The CVD-REAL 2 Study. *J Am Coll Cardiol* 71(23): 2628-39, 2018.
 80. Scherthaner G, Karasik A, Abraitene A, et al. Evidence from routine clinical practice: EMPRISE provides a new perspective on CVOTs. *Cardiovasc Diabetol* 18(1): 115, 2019.
 81. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, et al. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med* 381(21): 1995-2008, 2019.

82. Packer M, Butler J, Filippatos GS, et al. Evaluation of the effect of sodium-glucose co-transporter 2 inhibition with empagliflozin on morbidity and mortality of patients with chronic heart failure and a reduced ejection fraction: rationale for and design of the EMPEROR-Reduced trial. *Eur J Heart Fail* 21(10): 1270-78, 2019.
83. Anker SD, Butler J, Filippatos GS, et al. Evaluation of the effects of sodium-glucose co-transporter 2 inhibition with empagliflozin on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure and a preserved ejection fraction: rationale for and design of the EMPEROR-Preserved Trial. *Eur J Heart Fail* 21(10): 1279-87, 2019.
84. Martinez FA, Serenelli M, Nicolau JC, et al. Efficacy and Safety of Dapagliflozin in Heart Failure With Reduced Ejection Fraction According to Age: Insights From DAPA-HF. *Circulation*, 2019.
85. Felker GM. Building the Foundation for a New Era of Quadruple Therapy in Heart Failure. *Circulation*, 2019.
86. Nassif ME, Windsor SL, Tang F, et al. Dapagliflozin Effects on Biomarkers, Symptoms, and Functional Status in Patients With Heart Failure With Reduced Ejection Fraction: The DEFINE-HF Trial. *Circulation* 140(18): 1463-76, 2019.
87. Cherney DZ, Udell JA. Use of Sodium Glucose Cotransporter 2 Inhibitors in the Hands of Cardiologists: With Great Power Comes Great Responsibility. *Circulation* 134(24): 1915-17, 2016.
88. Störk S. Renal effects of sacubitril/valsartan in patients with diabetes. *The Lancet Diabetes & Endocrinology* 6(7): 519-21, 2018.
89. Aune D, Sen A, Norat T, et al. Body Mass Index, Abdominal Fatness, and Heart Failure Incidence and Mortality A Systematic Review and Dose-Response Meta-Analysis of Prospective Studies. *Circulation* 133(7): 639-49, 2016.
90. Leichman JG, Wilson EB, Scarborough T, et al. Dramatic Reversal of Derangements in Muscle Metabolism and Left Ventricular Function After Bariatric Surgery. *Am J Med* 121(11): 966-73, 2008.
91. Kitzman DW, Brubaker P, Morgan T, et al. Effect of Caloric Restriction or Aerobic Exercise Training on Peak Oxygen Consumption and Quality of Life in Obese Older Patients With Heart Failure With Preserved Ejection Fraction A Randomized Clinical Trial. *Jama-Journal of the American Medical Association* 315(1): 36-46, 2016.
92. Arnett DK, Blumenthal RS, Albert MA, et al. 2019 ACC/AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation* 140(11): e596-e646, 2019.
93. 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(2): 255-323, 2019.
94. Hertzfel C, Gerstein. Albuminuria and risk of cardiovascular events, death, and heart failure in diabetic and nondiabetic individuals. *JAMA* 286(4): 421-6, 2001.
95. Huelsmann M, Neuhold S, Resl M, et al. PONTIAC (NT-proBNP selected prevention of cardiac events in a population of diabetic patients without a history of cardiac disease): a prospective randomized controlled trial. *J Am Coll Cardiol* 62(15): 1365-72, 2013.
96. Huelsmann M, Neuhold S, Strunk G, et al. NT-proBNP has a high negative predictive value to rule-out short-term cardiovascular events in patients with diabetes mellitus. *Eur Heart J* 29(18): 2259-64, 2008.
97. Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, et al. Prognostic Implications of Biomarker Assessments in Patients With Type 2 Diabetes at High Cardiovascular Risk: A Secondary Analysis of a Randomized Clinical Trial. *JAMA Cardiol* 1(9): 989-98, 2016.
98. Verma S, Sharma A, Kanumilli N, et al. Predictors of heart failure development in type 2 diabetes: a practical approach. *Curr Opin Cardiol* 34(5): 578-83, 2019.
99. Nathan DM, Bayless M, Cleary P, et al. Diabetes control and complications trial/epidemiology of diabetes interventions and complications study at 30 years: advances and contributions. *Diabetes* 62(12): 3976-86, 2013.
100. Berg DD, Wiviott SD, Scirica BM, et al. Heart Failure Risk Stratification and Efficacy of Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus 1569-69-77, 2019.
101. Khan SS, Ning H, Shah SJ, et al. 10-Year Risk Equations for Incident Heart Failure in the General Population. *J Am Coll Cardiol* 73(19): 2388-97, 2019.
102. Segar MW, Vaduganathan M, Patel KV, et al. Machine Learning to Predict the Risk of Incident Heart Failure Hospitalization Among Patients With Diabetes: The WATCH-DM Risk Score. *Diabetes Care* 42(12): 2298-306, 2019.
103. Agarwal SK, Chambless LE, Ballantyne CM, et al. Prediction of incident heart failure in general practice: the

Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Circ Heart Fail* 5(4): 422-9, 2012.

104. Hippisley-Cox J, Coupland C. Development and validation of risk prediction equations to estimate future risk of heart failure in patients with diabetes: a prospective cohort study. *BMJ Open* 5(9): e008503, 2015.

Diabete e chirurgia bariatrica

Federica Vinciguerra, Lucia Frittitta

Endocrinologia, Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università degli Studi di Catania

La chirurgia bariatrica o metabolica nel paziente affetto da obesità e diabete mellito di tipo 2 (DMT2) è oramai parte integrante delle opzioni terapeutiche per la cura del diabete.

Essa rappresenta da diversi anni una strategia terapeutica efficace nel trattamento dell'obesità grave, essendo in grado di determinare non solo una perdita di peso che si mantiene a lungo termine ma soprattutto la remissione del diabete in una elevata percentuale di pazienti e il miglioramento dei fattori di rischio cardiovascolare associati all'obesità e al diabete: da qui la denominazione di chirurgia metabolica.

CHIRURGIA BARIATRICA

La chirurgia bariatrica a partire dai primi anni Cinquanta ha rappresentato un'opzione terapeutica per il trattamento dell'obesità grave. A partire dalla metà degli anni Novanta, l'approccio laparoscopico e minimamente invasivo alle procedure di chirurgia bariatrica ne ha ridotto significativamente i tassi di morbilità e mortalità peri-operatoria. Oggi, vengono eseguite annualmente circa 600.000 procedure di chirurgia bariatrica in tutto il mondo (1) e in Italia nel 2018 ne sono state eseguite 18.226 (2).

La principale distinzione tra le diverse tecniche chirurgiche si basa sul loro meccanismo d'azione in funzione della quale si distinguono (Fig. 1):

- *procedure puramente restrittive* che limitano l'introduzione di cibo in modo meccanico, riducendo le dimensioni dello stomaco e dunque la capacità gastrica quali la Sleeve Gastrectomy (SG) e il Bendaggio Gastrico Regolabile (BGR);
- *procedure puramente malassorbitive* che limitano in maniera rilevante l'assorbimento dei nutrienti attraverso il tratto intestinale determinando un importante deficit calorico quale la Deversione Biliopancreatica (DBP);
- *procedure miste* che esplicano la loro azione mediante entrambi i meccanismi in maniera funzionale come il *bypass gastrico*.

Esistono poi procedure più recenti quali il *Mini bypass gastrico* o *One Anastomosis Gastric Bypass* che è una variante del bypass gastrico con un'unica anastomosi tra stomaco e intestino. Le procedure più eseguite attualmente in Italia sono la SG, il mini bypass gastrico e il bypass gastrico (2).

Il decremento ponderale ottenuto con le diverse procedure chirurgiche può essere variabile in funzione del meccanismo d'azione specifico. La percentuale media di eccesso di peso perso riportata in letteratura varia tra il 47% dopo BGR, 48% dopo SG, 62% dopo bypass gastrico, e 70% dopo DBP (3-4). È evidente come la componente malassorbitiva e la lun-

Figura 1 ◆ **Principali procedure chirurgiche bariatriche**

ghezza del tratto intestinale che vengono esclusi svolgono un ruolo importante nel determinare l'entità della perdita di peso e degli effetti metabolici (5). Le procedure con importante componente malassorbitiva, alterando in modo permanente l'anatomia gastro-intestinale, possono determinare, se non adeguatamente integrate, carenze vitaminiche e di micronutrienti nonché l'insorgenza di malnutrizione proteica. Tali carenze nutrizionali si verificano in misura differente a seconda del tipo d'intervento e derivano in parte dalla riduzione dell'introito calorico e dall'esclusione del transito degli alimenti in tratti di intestino ove fisiologicamente avviene l'assorbimento delle sostanze nutritive. La prevenzione di tali complicanze prevede un percorso nutrizionale specializzato al fine di fornire indicazioni dietetiche e comportamentali oltre che la supplementazione vitaminica e di micronutrienti appropriate alla procedura chirurgica eseguita.

EFFETTI SULLA REMISSIONE DEL DIABETE

Numerosi studi clinici hanno dimostrato i benefici della chirurgia bariatrica sul compenso glicometabolico e la remissione del diabete nel paziente con diabete mellito di tipo 2 (DMT2). Negli ultimi 10 anni, sia studi osservazionali sia studi randomizzati controllati (RCT) hanno confrontato l'efficacia della chirurgia bariatrica rispetto alla terapia medica convenzionale nel trattamento del DMT2 nel determinare la remissione del diabete e il miglioramento del compenso glicometabolico (6-11). Tali studi hanno dimostrato complessivamente la significativa superiorità del trattamento chirurgico rispetto alla terapia medica nel determinare il miglioramento del compenso e il raggiungimento dell'obiettivo glicemico desiderato.

Uno studio prospettico (SOS, Swedish Obese Study) su una ampia casistica di pazienti obesi seguiti per oltre 15 anni ha dimostrato che, 2 anni dopo l'intervento, il tasso di remissione del DMT2 era più elevato nel gruppo trattato con chirurgia bariatrica rispetto al gruppo di controllo seguito con terapia medica (72% vs 16%, $p < 0,001$). La remissione del diabete, sebbene si riduca dopo 15 anni di follow-up, rimane comunque superiore nel gruppo trattato con chirurgia bariatrica rispetto ai controlli [30% vs 6,5%, $p < 0,001$] (6).

Lo studio randomizzato e controllato di Mingrone e coll., ha dimostrato che la remissione del DMT2, 2 anni dopo l'intervento di chirurgia bariatrica, si otteneva nel 95% dei pazienti trattati con DBP, nel 75% di quelli con bypass gastrico e in nessun caso nel gruppo di controllo a terapia medica. Dopo un follow-up di 5 anni, tale remissione permaneva

nel 63% dei pazienti con DBP e nel 39% con bypass gastrico (7). È da evidenziare che nei soggetti che andavano incontro a recidiva, il controllo glicemico complessivo e l'uso di farmaci erano significativamente più bassi nei gruppi trattati chirurgicamente (7).

Un altro studio RCT ha confrontato gli effetti del bypass gastrico, BGR e del trattamento non chirurgico sulla remissione del diabete in soggetti con diabete e obesità di primo e secondo grado: la remissione parziale e completa si otteneva, dopo 3 anni di follow-up, nel 40% dei casi dopo bypass gastrico, nel 29% dopo BGR e in nessun caso nel gruppo di controllo (9). Lo studio di Cummings et al. (10) ha confrontato gli effetti del bypass gastrico, rispetto a una terapia medica intensiva combinata con un intervento sullo stile di vita, sulla remissione del T2DM dimostrando la remissione nel 60% dei casi nel gruppo chirurgico e nel 5.9% nel gruppo non chirurgico (10).

Lo studio STAMPEDE (Surgical Treatment and Medications Potentially Eradicate Diabetes Efficiently), infine, condotto su pazienti diabetici sottoposti esclusivamente a terapia medica convenzionale o ad intervento di chirurgia bariatrica (bypass gastrico o SG), ha dimostrato, dopo 5 anni di follow-up, la maggiore efficacia della terapia chirurgica nell'indurre riduzione dei livelli di emoglobina glicosilata (-2.1% nel gruppo chirurgia vs -0.3% nel gruppo terapia medica, $p=0.003$). Inoltre, solo nel 5% dei pazienti trattato con terapia medica si raggiungevano valori di emoglobina glicosilata $\leq 6\%$ rispetto al 29% in quelli con by-pass gastrico e al 23% con SG (11).

Una recente metanalisi degli studi RCT ha evidenziato che il tasso di remissione del DMT2 è significativamente più elevato dopo chirurgia bariatrica, rispetto alla terapia medica convenzionale, sia a 2 anni (53% vs 3.5%; $p<0.001$) che a 5 anni (28% vs 3.8%; $p<0.001$) (12).

L'effetto della chirurgia bariatrica nell'indurre la remissione del DMT2 è certamente influenzato dalla procedura chirurgica. Un recente studio multicentrico, che ha valutato l'efficacia delle due tecniche chirurgiche oggi più frequentemente eseguite a livello internazionale quali il by-pass gastrico e la sleeve gastrectomy, ha dimostrato un tasso di remissione più elevato nei soggetti con by-pass gastrico rispetto a quelli con sleeve gastrectomy (13). L'efficacia sembra decrescere progressivamente passando dalla diversione biliopancreatica/duodenal switch, al bypass gastrico fino al bendaggio gastrico regolabile (14).

Gli effetti della chirurgia bariatrica sul miglioramento e/o remissione del DMT2 dipendono in parte dal decremento ponderale ma sono stati descritti altri meccanismi. In particolare, gli effetti insulino-sensibilizzanti multiorgano, il miglioramento della funzione beta cellulare pancreatica, le alterazioni della secrezione di ormoni gastro-intestinali e la modulazione dei circuiti neuronali ipotalamici coinvolti nel bilancio energetico e nella regolazione dell'appetito, le alterazioni del gusto e le modifiche delle preferenze alimentari e dei comportamenti alimentari che seguono a una ristrutturazione delle vie di segnale intestino-cervello, le modificazioni del microbiota intestinale, l'aumento dell'attività metabolica del tessuto adiposo bruno (15-16).

Proprio tali effetti, non del tutto riproducibili con l'intervento sulla dieta e/o con la terapia medica, hanno reso la chirurgia metabolica un trattamento preferenziale in pazienti con diabete e obesità.

EFFETTI SULLE COMPLICANZE CRONICHE DEL DIABETE

Gli effetti benefici della chirurgia bariatrica sul compenso glicemico e sui fattori di rischio cardiovascolari sembrano determinare a lungo termine una riduzione delle complicanze cardiovascolari associate alla patologia diabetica (17).

Le evidenze confermano, infatti, un significativo miglioramento dei fattori di rischio metabolici e cardiovascolari quali l'ipertensione e la dislipidemia. Una revisione sistematica di 73 studi, che ha analizzato 19.543 soggetti sottoposti a chirurgia bariatrica, ha riportato il miglioramento e la remissione dell'ipertensione nel 63% dei soggetti e della dislipidemia nel 65%. I dati ecocardiografici, disponibili in un sottogruppo di soggetti, dimostravano una significativa riduzione della massa del ventricolo sinistro (18).

Diversi studi osservazionali, inoltre, hanno dimostrato una minore incidenza di eventi macrovascolari e di malattia coronarica nei soggetti obesi con DMT2 dopo chirurgia bariatrica rispetto ai controlli non trattati chirurgicamente (19-20). Una metanalisi di studi, condotti su soggetti con DMT2 e con almeno 5 anni di follow-up, ha evidenziato che

la chirurgia bariatrica è associata ad un'incidenza significativamente più bassa di eventi macrovascolari (rischio relativo 0.52, IC 95% 0.44-0.61), microvascolari (rischio relativo 0.37, IC 95% 0.30-0.46) e mortalità (rischio relativo 0.21, IC 95% 0.20-0.213) rispetto alla terapia medica (21). Tali dati sono stati confermati anche nello studio SOS, che dopo un follow-up di circa 18 anni, ha evidenziato una ridotta incidenza di complicanze macrovascolari e microvascolari nei pazienti trattati con chirurgia bariatrica rispetto al gruppo di controllo (6)

Anche nell'ambito delle complicanze microvascolari, è stata riportata un effetto favorevole della chirurgia metabolica nella patologia renale diabetica sia in termini di riduzione significativa del rapporto albumina-creatinina (7, 20, 22) sia di miglioramento della velocità di filtrazione glomerulare anche in soggetti con insufficienza renale cronica (23-24). È stata, inoltre, osservata un'incidenza di nefropatia diabetica inferiore di oltre il 50% a 5 e 10 anni nei pazienti sottoposti a chirurgia bariatrica (25-26). Al contrario, gli effetti della chirurgia sulle complicanze retiniche non sono sempre concordanti: è riportata una minore incidenza di retinopatia e minore progressione nei soggetti senza retinopatia o con retinopatia background prima della chirurgia. Viceversa, un peggioramento è stato descritto nei soggetti con retinopatia moderata o grave prima della chirurgia (27-28). Gli effetti benefici della chirurgia bariatrica sulla retinopatia, inoltre, non trovano conferma in tutti gli studi (29). I dati quinquennali dello studio STAMPEDE non hanno mostrato alcuna evidenza di beneficio del bypass gastrico o della SG rispetto allo stile di vita intensivo e alla terapia medica sui tassi di retinopatia (11). Si può ipotizzare che diversi fattori possano attenuare il potenziale impatto benefico di un migliore controllo glicemico ottenuto con la chirurgia bariatrica sull'incidenza della retinopatia. Questi includono un rapido miglioramento del controllo glicemico, la maggiore frequenza di ipoglicemie reattive e la carenza di vitamine, in particolare di vitamina A, eventi che possono verificarsi soprattutto dopo interventi di tipo malassorbitivo.

È stata osservata, infine, dopo chirurgia bariatrica un'incidenza inferiore, rispetto alla terapia medica, di neuropatia diabetica (25) nonché una riduzione significativa dei sintomi e della disabilità ad essa correlata (30-31).

INDICAZIONI E CONTROINDICAZIONI ALLA CHIRURGIA BARIATRICA

Le società scientifiche internazionali quali l'International Diabetes Federation (IDF), l'American Diabetes Association (ADA) e la Società Italiana di Diabetologia (SID) (32-34) hanno già da diversi anni inserito la chirurgia bariatrica tra le opzioni terapeutiche per il trattamento del DMT2 con obesità.

Le linee guida suggeriscono il ricorso a tale strategia terapeutica nei pazienti diabetici adulti (18-65 anni) con obesità di III grado ($BMI > 40 \text{ kg/m}^2$), indipendentemente dal loro compenso glicemico, e nei pazienti con obesità di II grado ($BMI 35-40 \text{ kg/m}^2$) con scarso controllo glicemico nonostante un'appropriate terapia medica (35). La chirurgia bariatrica può essere, tuttavia, presa in considerazione anche nei pazienti con obesità di II grado ($BMI 35-40 \text{ kg/m}^2$) in buon controllo glicemico o con obesità di I grado ($BMI 30-35 \text{ kg/m}^2$) con scompenso glicemico nonostante un'appropriate terapia medica (35).

Tale trattamento non è raccomandato negli adolescenti (<18 anni) e negli anziani (> 65 anni), se non in casi particolari dopo aver valutato attentamente il rapporto rischio/beneficio (36). Nell'individuazione del paziente da avviare al trattamento chirurgico è necessario tener conto delle controindicazioni assolute a tale procedura quali la presenza di patologie psichiatriche, dipendenze da alcool o droghe, incapacità a partecipare ad un prolungato protocollo di follow-up, inabilità a prendersi cura di sé stessi o mancanza di un adeguato supporto familiare e sociale, tutte condizioni indispensabili per la corretta gestione di un trattamento chirurgico a lungo termine.

I fattori predittivi di remissione del DMT2 dopo chirurgia bariatrica ad oggi non sono completamente noti. Gli studi clinici hanno evidenziato che i tassi più elevati di remissione e il minore rischio di recidiva sono associati alla minore durata della patologia diabetica, ai livelli di C-peptide e al migliore controllo glicemico preoperatorio, all'utilizzo della terapia ipoglicemizante orale rispetto a quella insulinica prima dell'intervento di chirurgia bariatrica (37).

Tali dati, pertanto, suggeriscono di effettuare un'attenta valutazione dei benefici attesi in pazienti candidati alla chirurgia bariatrica per il trattamento del DMT2 che tenga conto della gravità, della durata della patologia diabetica e della riserva beta cellulare residua.

La gestione del paziente richiede, sia nel momento della selezione che nel follow-up a lungo termine, l'intervento di un team multidisciplinare (medico esperto nella gestione dell'obesità, psicologo o psichiatra, nutrizionista e/o dietista, chirurgo bariatrico) con competenze di chirurgia bariatrica. Nel follow-up a lungo termine è necessario il mantenimento di un adeguato stato nutrizionale e la prevenzione dell'insorgenza delle principali complicanze mediche e chirurgiche associate a un trattamento che modifica in maniera permanente l'anatomia gastro-intestinale.

TRATTAMENTO FARMACOLOGICO DEL DIABETE PRIMA E DOPO CHIRURGIA BARIATRICA

Prima dell'intervento chirurgico, al fine di ridurre le complicanze peri operatorie legate all'iperglicemia, è raccomandata l'ottimizzazione del compenso glicemico attraverso l'utilizzo preferenziale di farmaci con maggiore effetto sul calo ponderale.

Il trattamento con metformina deve essere sospeso 24 ore prima dell'intervento. Nel periodo post-operatorio è necessario un monitoraggio glicemico intensivo per la possibile drammatica riduzione dei livelli glicemici che potrebbe necessitare la sospensione della terapia farmacologica. Nel primo periodo postoperatorio è sconsigliato l'uso di sulfaniluree per l'aumentato rischio di ipoglicemia e degli inibitori del trasportatore SGLT2 per l'eventuale disidratazione e comparsa di chetosi conseguenti rispettivamente alla riduzione fisiologica dell'introito idrico e calorico. In caso di valori glicemici non adeguati, è possibile riprendere la terapia con metformina a partire dal terzo giorno dall'intervento, a dosaggio ridotto rispetto al preoperatorio per l'aumentata disponibilità biologica del farmaco a seguito dell'intervento. Particolare attenzione richiede l'utilizzo di farmaci ad alto rischio di ipoglicemia quali la terapia insulinica o le sulfaniluree (38). Sebbene non siano in atto disponibili raccomandazioni sull'uso di altri farmaci per il trattamento del DMT2 dopo chirurgia bariatrica, un recente studio randomizzato e controllato ha dimostrato l'efficacia e la sicurezza di Liraglutide dopo 26 settimane in pazienti con DMT2 persistente o ricorrente dopo bypass gastrico o sleeve gastrectomy, con effetti collaterali sovrapponibili a quelli già noti del farmaco (39). Un altro studio ha anche dimostrato la sicurezza e una modesta efficacia di Sitagliptin, in termini di riduzione dei livelli post-prandiali dopo 4 settimane, in pazienti diabetici sottoposti ad intervento di bypass gastrico (40).

FOLLOW-UP A LUNGO TERMINE

I pazienti con DMT2 sono considerati in "remissione completa" se, per almeno un anno dopo l'intervento, mostrano un buon controllo metabolico (glicemia <100 mg/dl, HbA1c <6%) in assenza di terapia farmacologica. Se tale condizione si protrae per oltre 5 anni si considera "remissione prolungata".

I pazienti, invece, con valori di glicemia a digiuno tra 100-125 mg/dl e/o HbA1c <6.5%, in assenza di terapia farmacologica per almeno un anno dopo l'intervento, sono considerati in "remissione parziale".

Le indicazioni della Società Italiana di Diabetologia (SID) e della Società Italiana di Chirurgia dell'Obesità (SICOB) indicano che tutti i soggetti con remissione parziale o completa del DMT2 devono comunque proseguire lo screening delle complicanze croniche come previsto nei soggetti con DMT2 (38).

È necessario, inoltre, un follow-up a lungo termine, per il monitoraggio dello stato di remissione o la presenza di eventuali recidive.

I dati di letteratura suggeriscono, infatti, che il DMT2 possa ripresentarsi da 3 a 15 anni dopo l'intervento chirurgico nel 25-53% dei pazienti che inizialmente hanno ottenuto la remissione della patologia diabetica (11, 41-42). Una maggiore durata del DMT2, la terapia insulinica, l'utilizzo di numerosi farmaci per la cura del DMT2, uno scarso controllo glicemico e livelli preoperatori più elevati di HbA1c, tutti espressione di una ridotta funzione beta-cellulare, sembrano essere i principali fattori di rischio pre-operatori per la ripresa di malattia dopo remissione (7, 43).

Inoltre, una ridotta perdita di peso dopo un anno dall'intervento chirurgico così come le procedure chirurgiche restrittive, a confronto con quelle malassorbitive, sembrano essere associate a un maggiore rischio di ripresa di malattia a lungo termine (13, 44). Questi dati avvalorano l'importanza di un corretto inquadramento preoperatorio per la corretta

selezione del paziente che tenga conto dei benefici attesi e di un monitoraggio a lungo termine per la prevenzione delle recidive.

Il paziente sottoposto a chirurgia bariatrica necessita, inoltre, di controlli periodici per la prevenzione delle complicanze mediche a lungo termine. Le linee guida raccomandano la supplementazione di micronutrienti, di minerali (ferro, calcio, zinco, selenio, magnesio, rame, cromo) e vitamine (B1, B12, C, D), oggi disponibili in commercio in formulazioni precostituite (45-46) dopo ogni tipo di procedura chirurgica eccetto che il bendaggio gastrico per il quale tale supplementazione è indicata solo in caso di carenza. Nelle procedure a prevalente componente malassorbitiva è consigliata anche l'integrazione di vitamine liposolubili (A, E, K). È raccomandato il periodico monitoraggio biochimico al fine di individualizzare la supplementazione ed è, inoltre, consigliata la valutazione della densità minerale ossea ogni 2 anni.

CONCLUSIONI

La chirurgia bariatrica è una valida opzione terapeutica nel trattamento del diabetico obeso. Ad oggi, se confrontata con la terapia medica convenzionale, ha dimostrato migliori risultati a lungo termine per quanto riguarda il decremento ponderale, il compenso glicometabolico, la remissione del diabete e le complicanze cardiovascolari, inclusa la mortalità. Essa, inoltre, inducendo un consistente decremento ponderale, è in grado di migliorare a lungo termine anche le altre complicanze correlate all'eccesso di peso (es. ipertensione arteriosa, dislipidemia, apnea notturna, patologie osteo-articolari).

Bisogna però sottolineare che i dati di confronto tra chirurgia bariatrica e terapia medica convenzionale per il DMT2, per quanto riguarda sia il compenso glicemico sia l'incidenza/progressione delle patologie cardiovascolari e renali così come per la mortalità, fanno in gran parte riferimento a casistiche nelle quali la terapia medica anti-iperglicemizzante non prevedeva l'uso dei farmaci innovativi quali gli inibitori SGLT-2 e gli agonisti del recettore del GLP-1. Tali farmaci hanno rivoluzionato la terapia medica del DMT2 negli ultimi anni e sono, pertanto, necessari ulteriori studi di confronto a lungo termine per valutarne l'efficacia rispetto alla chirurgia bariatrica.

In conclusione, le evidenze scientifiche oggi disponibili suggeriscono che la chirurgia bariatrica è un'opzione che deve essere considerata e proposta al paziente diabetico obeso, a seguito però di un'accurata selezione e in presenza di un team multidisciplinare che ne garantisca il follow-up a lungo termine.

BIBLIOGRAFIA

1. Angrisani L, Santonicola A, Iovino P, et al. Bariatric Surgery and Endoluminal Procedures: IFSO Worldwide Survey 2014. *Obes Surg* 27(9): 2279-2289, 2017.
2. Società Italiana di Chirurgia dell'Obesità e delle malattie metaboliche. Indagine Conoscitiva Anno 2018, 2019, www.sicob.org.
3. Buchwald H, Avidor Y, Braunwald E, et al. Bariatric surgery: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 292(14): 1724-37, 2004.
4. Eid GM, Brethauer S, Mattar SG, et al. Laparoscopic sleeve gastrectomy for super obese patients: forty-eight percent excess weight loss after 6 to 8 years with 93% follow-up. *Ann Surg* 256(2): 262-5, 2012.
5. Abdeen G, le Roux CW. Mechanism underlying the weight loss and complications of roux-en-Y gastric bypass. *Obes Surg* 26(2): 410-21, 2016.
6. Sjostrom L, Peltonen M, Jacobson P, et al. Association of bariatric surgery with long-term remission of type 2 diabetes and with microvascular and macrovascular complications. *JAMA* 311: 2297-3304, 2014.
7. Mingrone G, Panunzi S, De Gaetano A, et al. Bariatric-metabolic surgery versus conventional medical treatment in obese patients with type 2 diabetes: 5 year follow-up of an open-label, single centre, randomized controlled trial. *Lancet* 386(9997): 964-73, 2015.

8. Ikramuddin S, Billington CJ, Lee WJ, et al. Roux-en-Y gastric bypass for diabetes (the Diabetes Surgery Study): 2-year outcomes of a 5-year, randomised, controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 3(6): 413-422, 2015.
9. Courcoulas AP, Belle SH, Neiberg RH, et al. Three-year outcomes of bariatric surgery vs. lifestyle intervention for type 2 diabetes mellitus treatment: a randomized clinical trial. *JAMA Surg* 150(10): 931-40, 2015.
10. Cummings DE, Arterburn DE, Westbrook EO, et al. Gastric bypass surgery vs. intensive lifestyle and medical intervention for type 2 diabetes: the CROSSROADS randomised controlled trial. *Diabetologia* 59(5): 945-53, 2016.
11. Schauer PR, Bhatt DL, Kirwan JP, et al. STAMPEDE Investigators. Bariatric surgery versus intensive medical therapy for diabetes 5-year outcomes. *N Engl J Med* 376(7): 641-651, 2017.
12. Khorgami Z, Shoar S, Saber AA, et al. Outcomes of Bariatric Surgery Versus Medical Management for Type 2 Diabetes Mellitus: a Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Obes Surg* 29: 964-974, 2019.
13. McTigue KM, Wellman R, Nauman E, et al. Comparing the 5-Year Diabetes Outcomes of Sleeve Gastrectomy and Gastric Bypass: The National Patient-Centered Clinical Research Network (PCORNet) Bariatric Study. *JAMA Surg*: e200087, 2020.
14. Buchwald H, Estok R, Fahrbach K, et al. Weight and type 2 diabetes after bariatric surgery: systematic review and meta-analysis. *Am J Med* 122: 248-56, 2009.
15. Chondronikola M, Harris LL, Klein S, et al. Bariatric surgery and type 2 diabetes: are there weight loss-independent therapeutic effects of upper gastrointestinal bypass? *J Intern Med* 280(5): 476-486, 2016.
16. Tadross JA, le Roux CW. The mechanisms of weight loss after bariatric surgery. *Int J Obes* 33(Suppl 1): S28-32, 2009.
17. Sjöström L, Lindroos AK, Peltonen M, et al. Lifestyle, Diabetes, and Cardiovascular Risk Factors 10 Years after Bariatric Surgery. *N Engl J Med* 351: 2683-2693, 2004.
18. Vest AR, Heneghan HM, Agarwal S, et al. Bariatric surgery and cardiovascular outcomes: a systematic review. *Heart* 98: 1763-77, 2012.
19. Fisher DP, Fisher DP, Johnson E, Haneuse S, et al. Association Between Bariatric Surgery and Macrovascular Disease Outcomes in Patients With Type 2 Diabetes and Severe Obesity *JAMA*. 320(15): 1570-1582, 2018.
20. Aminian A, Zajichek A, Arterburn DE, et al. Association of Metabolic Surgery With Major Adverse Cardiovascular Outcomes in Patients With Type 2 Diabetes and Obesity. *JAMA*, 2019, doi: 10.1001/jama.2019.14231.
21. Sheng B, Truong K, Spitler H, et al. The Long-Term Effects of Bariatric Surgery on Type 2 Diabetes Remission, Microvascular and Macrovascular Complications, and Mortality: a Systematic Review and Meta-Analysis. *Obes Surg* 27: 2724-2732, 2017.
22. Miras AD, Ravindra S, Humphreys A et al. Metabolic Changes and Diabetes Microvascular Complications 5 Years After Obesity Surgery. *Obes Surg* 29: 3907-3911, 2019.
23. Young L, Nor Hanipah Z, Brethauer SA, et al. Long-term impact of bariatric surgery in diabetic nephropathy. *Surg Endosc* 33(5): 1654-1660, 2019.
24. Imam TH, Fischer H, Jing B, et al. Estimated GFR before and after bariatric surgery in CKD. *Am J Kidney Dis* 69(3): 380-388, 2017.
25. O'Brien R, Johnson E, Haneuse S, et al. Microvascular outcomes in patients with diabetes after bariatric surgery versus usual care: a matched cohort study. *Ann Intern Med* 169(5): 300-310, 2018.
26. Carlsson LM, Romeo S, Jacobson P, et al. The incidence of albuminuria after bariatric surgery and usual care in Swedish Obese Subjects (SOS): a prospective controlled intervention trial. *Int J Obes* 39(1): 169-75, 2015.
27. Thomas RL, Prior SL, Barry JD, et al. Does bariatric surgery adversely impact on diabetic retinopathy in persons with morbid obesity and type 2 diabetes? A pilot study. *J Diabetes Complications* 28(2): 191-5, 2014.
28. Kim YJ, Kim BH, Choi B, et al. Bariatric surgery is associated with less progression of diabetic retinopathy: A systematic review and meta-analysis. *Surg Obes Relat Dis* 13(2): 352-360, 2017.
29. Chen Y, Laybourne JP, Sandinha MT, et al. Does bariatric surgery prevent progression of diabetic retinopathy? *Eye* 31(8): 1131-1139, 2017.
30. Aghili R, Malek M, Tanha K, et al. The Effect of Bariatric Surgery on Peripheral Polyneuropathy: a Systematic Review and Meta-analysis. *Obes Surg* 29: 3010-3020, 2019.

31. Casellini CM, Parson HK, Hodges K, et al. Bariatric Surgery Restores Cardiac and Sudomotor Autonomic C-Fiber Dysfunction towards Normal in Obese Subjects with Type 2 Diabetes. *PLoS One* 11:e0154211, 2016.
32. Dixon JB, Zimmet P, Alberti KG, et al. Bariatric surgery: an IDF statement for obese type 2 diabetes. *Diabetic Medicine* 32(28): 628-42, 2011.
33. Standards of medical care in diabetes-2012, American Diabetes Association. *Diabetes Care* 35(Suppl 1): S11-63, 2012.
34. Standard Italiani per la Cura del Diabete Mellito. SID-AMD 2014, www.siditalia.it.
35. Standard Italiani per la Cura del Diabete Mellito. SID-AMD 2018, www.siditalia.it.
36. Standard Italiani per la Cura dell'Obesità. SIO-ADI 2016-2017, <https://sio-obesita.org>.
37. Yan W, Bai R, Li Y, et al. Analysis of Predictors of Type 2 Diabetes Mellitus Remission After Roux-en-Y Gastric Bypass in 101 Chinese Patients. *Obes Surg* 29: 1867-1873, 2019.
38. Position statement: diabete e chirurgia bariatrica SID-SIO-SICOB, 2017, www.siditalia.it.
39. Miras AD, Pérez-Pevida B, Aldhwayan M, et al. Adjunctive liraglutide treatment in patients with persistent or recurrent type 2 diabetes after metabolic surgery (GRAVITAS): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 7: 549-59, 2019.
40. Shah A, Levesque K, Pierini E. et al. Effect of sitagliptin on glucose control in type 2 diabetes mellitus after Roux-en-Y gastric bypass surgery. *Diabetes Obes Metab* 20(4): 1018-1023, 2018.
41. Arterburn DE, Bogart A, Sherwood NE, et al. A multisite study of long-term remission and relapse of type 2 diabetes mellitus following gastric bypass. *Obes Surg* 23: 93-102, 2013.
42. Chikunguwo SM, Wolfe LG, Dodson P, et al. Analysis of factors associated with durable remission of diabetes after Roux-en-Y gastric bypass. *Surg Obes Relat Dis* 6(3): 254-259, 2010.
43. Debédat J, Sokolovska N, Coupaye M, et al. Long-term Relapse of Type 2 Diabetes After Roux-en-Y Gastric Bypass: Prediction and Clinical Relevance. *Diabetes Care* 41: 2086-2095, 2018.
44. Aminian A, Vidal J, Salminen P, et al. Late Relapse of Diabetes After Bariatric Surgery: Not Rare, but Not a Failure. *Diabetes Care* 43(3): 534-540, 2020.
45. Mechanick JL, Youdim A, Jones DB, et al. Clinical practice guidelines for the perioperative nutritional, metabolic, and nonsurgical support of the bariatric surgery patient-2013 update: cosponsored by American Association of Clinical Endocrinologists, the Obesity Society, and American Society for Metabolic & Bariatric Surgery. *Obesity* 21 Suppl 1: S1-27, 2013.
46. Busetto L, Dicker D, Azran C, et al. Practical recommendations of the obesity management task force of the European Association for the Study of Obesity for the post-bariatric surgery medical management. *Obes Facts* 10(6): 597-632, 2017.

a cura di Marta Letizia Hribal

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

ARTICOLI SELEZIONATI E COMMENTATI

Il Diabete n. 1/2020

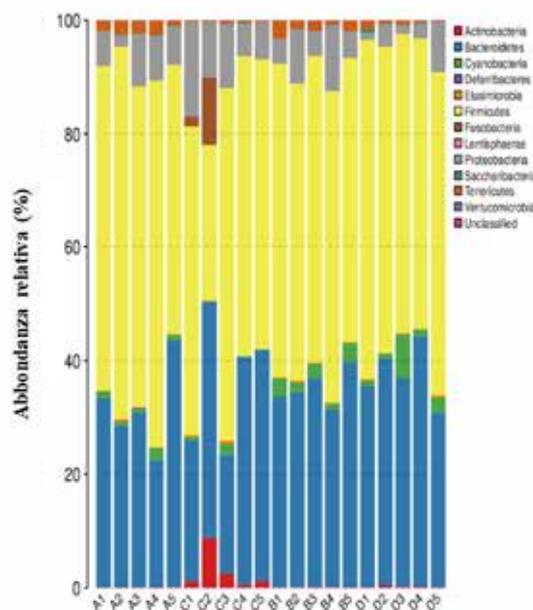
Single-anastomosis duodenal jejunal bypass improve glucose metabolism by regulating gut microbiota and short-chains fatty acids in Goto-Kakisaki rats ● *Il bypass digiuno-ileale a singola anastomosi migliora il metabolismo glucidico regolando il microbiota intestinale e la produzione di acidi grassi a corta catena in ratti Goto-Kakisaki*

Yu X, Wu Z, Song Z, Zhang H, Zhan J, Yu H, Huang H, Yang B, Xie L, Dai X, Zhao W, Yu J, Wu L
Front Microbiol 2020; 11: 273

La chirurgia bariatrica rappresenta, come ben evidenziato dall'*Editoriale* della prof.ssa Lucia Frittitta, medico e ricercatrice con notevole esperienza nel campo, un trattamento efficace per la cura del diabete mellito di tipo 2 (DM2). Recentemente è stato dimostrato che la chirurgia bariatrica modifica il microbiota presente nell'intestino, sia in termini di abbondanza relativa sia in termini di composizione, inducendo una alterazione dei livelli di acidi grassi a corta catena (SCFA) prodotti dalla fermentazione batterica dei carboidrati. Tuttavia, rimane ancora da chiarire il meccanismo attraverso il quale il microbiota intestinale migliora il metabolismo glucidico dopo chirurgia bariatrica. Nello studio qui riassunto sono stati analizzati i cambiamenti nel microbiota intestinale e nel quantitativo di SCFA dopo bypass digiuno-ileale a singola anastomosi (DJB-sa) in ratti Goto-Kakizaki (GK) ed è stato verificato se questi cambiamenti correlassero con un miglioramento del metabolismo glucidico. Nell'ambito dello studio, 12 ratti con livelli di glicemia ≥ 11.1 mmol/l (200 mg/dl) sono stati suddivisi in maniera random in un gruppo sottoposto a DJB-sa (n=6) e uno di controllo (SHAM surgery) (n=6). I ratti sono stati poi sacrificati dopo 12 ore di digiuno a 8 settimane dall'intervento. I livelli di glicemia a digiuno (FBC), durante test di tolleranza glucidica intraperitoneale (IPGTT) e di insulinemia a digiuno (FSI) sono risultati inferiori dopo 8 settimane dall'intervento, con un miglioramento del metabolismo glucidico nei ratti sottoposti a DJB-sa rispetto al gruppo di controllo. Dall'analisi tassonomica del microbiota intestinale, è emerso un aumento statisticamente significativo dei phyla *Actinobacteria* (p < 0.01) e *Proteobacteria* (p < 0.05) (Fig. 1), a differenza di quanto osservato per i phyla *Bacteroidetes* e *Firmicutes*, i cui livelli non subivano variazioni rilevanti, nonostante costituissero circa il 90% della popolazione batterica intestinale.

Tali dati, sebbene non siano in accordo con quanto dimostrato in studi precedenti, suggeriscono che il miglioramento del diabete dopo DJB-sa sia associato ad una componente minoritaria del microbiota e non ai gruppi dominanti. Si ri-

Figura 1 ♦ A1-A5: Abbondanza relativa dei maggiori phyla in campioni fecali di ratti GK gruppo DJB-sa prima dell'intervento; B1-B5: gruppo di controllo (SHAM) prima dell'intervento; C1-C5: gruppo DJB-sa 8 settimane dopo l'intervento; D1-D5: gruppo SHAM 8 settimane dopo l'intervento

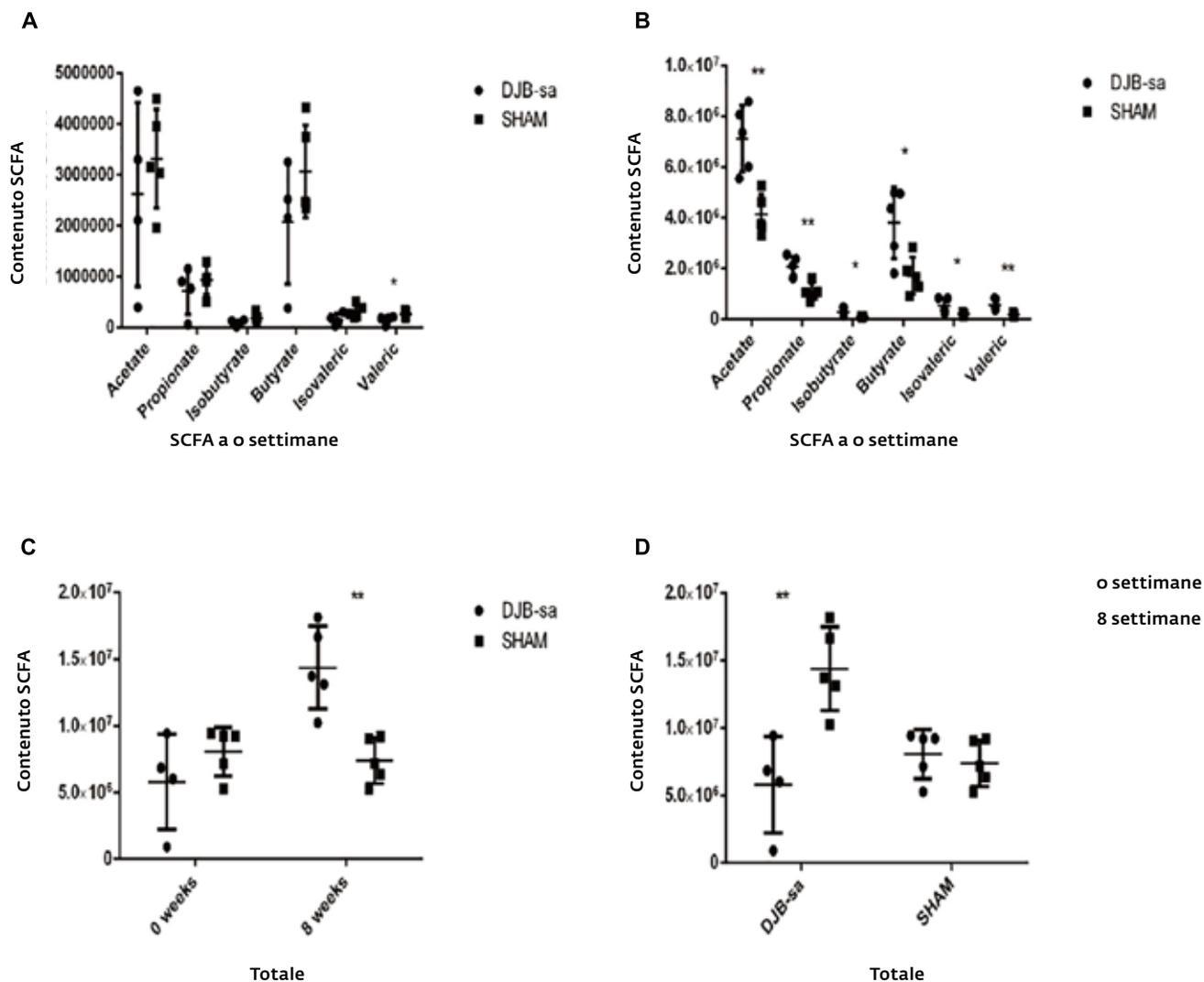


scontrava, inoltre, una variazione in 19 generi, per sei di essi precedenti esistono dati di letteratura, ottenuti anche in studi clinici sull'uomo, che suggeriscono una possibile associazione con il DM2. I dati ottenuti mostrano un incremento di *Bifidobacterium*, *Faecalibaculum*, *Escherichia Shigella*, *Enterococcus* e un decremento di *Intestinibacter* e *Oscillospira*. Queste variazioni potrebbero avere un impatto non solo sul metaboloma fecale, ma anche sulla risposta immunitaria, sullo stress ossidativo e sullo stato infiammatorio. Si osservava inoltre sia un aumento statisticamente significativo del contenuto totale di SCFA ($p < 0.05$) che dei singoli SCFA valutati in particolare acetato, propionato, isobutirrato, butirrato, isovalerato e valerato, nei ratti sottoposti a DJB-sa sia rispetto al gruppo di controllo che al gruppo non sottoposto ad interventi a zero settimane (Fig. 2).

La variazione del contenuto fecale di SCFA dopo DJB-sa è in accordo con la riorganizzazione strutturale del microbiota intestinale post-intervento. Infine, sono stati analizzati gli effetti della chirurgia DJB-sa sui recettori degli SCFA. I risultati ottenuti mostrano un aumento dei livelli di espressione dei recettori GPR41, GPR43 e GPR109A nel tessuto intestinale dopo DJB-sa, che correlava con un aumento del rilascio di GLP-1.

Complessivamente, i dati di questo studio, dimostrano che la chirurgia DJB-sa consente un miglioramento del metabolismo glucidico mediato dall'incremento delle specie batteriche intestinali predisposte alla produzione di SCFA con conseguente attivazione del pathway SCFA/recettori (GPR41, GPR43, GPR109A)/GLP-1. Sebbene non sia stata dimostrata una correlazione diretta tra miglioramento del metabolismo glucidico e aumento della produzione di SCFA dopo DJB-sa, questo studio mette in evidenza il ruolo che gli SCFA potrebbero svolgere nella remissione del DM2 dopo chirurgia bariatrica; ponendo così le basi per studi futuri volti ad identificare nuove strategie terapeutiche per la cura del diabete. Inoltre, è importante sottolineare la duplice valenza di questo studio che, da una parte, si propone l'obiettivo di individuare quali elementi, oltre alla perdita di peso, partecipano al miglioramento del metabolismo glucidico successivo a interventi di chirurgia bariatrica nei pazienti con DM2; mentre dall'altra mette in evidenza il contributo della sperimentazione animale nella determinazione dei meccanismi che operano nell'uomo.

Figura 2 ♦ A) Contenuto fecale di vari SCFA nel gruppo DJB-sa e nel gruppo di controllo SHAM prima dell'intervento. Da sinistra verso destra, i sei SCFA includono acetato propionato, isobutirrato, butirrato, isovalerato e valerato. B) Illustrazione delle differenze statisticamente significative per ogni SCFA, 8 settimane dopo l'intervento di DJB-sa. C) Il totale rappresenta la somma dei sei SCFA. Il contenuto totale di SCFA è aumentato a 8 settimane nel gruppo DJB-sa rispetto al gruppo SHAM. D) Variazione totale di ogni gruppo a 8 settimane rispetto a 0 settimane. Le differenze tra il gruppo DJB-sa e il gruppo SHAM sono state valutate tramite test t di Student, *p < 0.05, **p < 0.01



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

Altri organi bersaglio nella patogenesi del diabete di tipo 2

Dimmi cosa mangi e ti dirò... - A cura di Maria Ida Maiorino

Schulze MB. Metabolic health in normal-weight and obese individuals. *Diabetologia* 62(4): 558-566, 2019

Link al commento del Journal Club: <http://www.siditalia.it/ricerca/journal-club/altri-aspetti-patogenetici-del-diabete-tipo-2/2271-metabolic-health-in-normal-weight-and-obese-individuals>

Aspetti molecolari nella patogenesi del diabete di tipo 2

Inibire l’interazione TAZ-PPAR γ per ripristinare la funzione di PPAR γ nel tessuto adiposo e migliorare la sensibilità insulinica - A cura di Teresa Vanessa Fiorentino

El Ouarrat D, Isaac R, Lee YS, Oh DY, Wollam J, Lackey D, Riopel M, Bandyopadhyay G, Seo JB, Sampath-Kumar R, Olefsky JM. TAZ Is a Negative Regulator of PPAR γ Activity in Adipocytes and TAZ Deletion Improves Insulin Sensitivity and Glucose Tolerance. *Cell Metab* 31(1): 162-173, 2020

Link al commento del Journal Club: www.siditalia.it/ricerca/journal-club/aspetti-molecolari-nella-patogenesi-del-diabete-tipo-2/2548-taz-is-a-negative-regulator-of-ppar-activity-in-adipocytes-and-taz-deletion-improves-insulin-sensitivity-and-glucose-tolerance

Attività fisica

“Twin-Cycle hypothesis”, attività fisica e controllo glicemico - A cura di Stefano Balducci

Koivula RW, Atabaki-Pasdar N, Giordano GN, White T, Adamski J, Bell JD, Beulens J, Brage S, Brunak S, De Masi F, Dermitzakis ET, Forgie IM, Frost G, Hansen T, Hansen TH, Hattersley A, Kokkola T, Kurbasic A, Laakso M, Mari A, McDonald TJ, Pedersen O, Rutters F, Schwenk JM, Teare HJA, Thomas EL, Vinuela A, Mahajan A, McCarthy MI, Ruetten H, Walker M, Pearson E, Pavo I, Franks PW; IMI DIRECT Consortium. The role of physical activity in metabolic homeostasis before and after the onset of type 2 diabetes: an IMI DIRECT study. *Diabetologia* 63(4): 744-756, 2020.

Link al commento del Journal Club: www.siditalia.it/ricerca/journal-club/attivita-fisica/2665-the-role-of-physical-activity-in-metabolic-homeostasis-before-and-after-the-onset-of-type-2-diabetes-an-imi-direct-study

Automonitoraggio glicemico e microinfusori

Come valutare compenso glicemico e variabilità glicemica con i dati del monitoraggio in continuo del glucosio - A cura di Giuseppe Lepore

Battelino T, Danne T, Bergenstal RM, Amiel SA, Beck R, Biester T, Bosi E, Buckingham BA, Cefalu WT, Close KL, Cobelli C, Dassau E, DeVries JH, Donaghue KC, Dovc K, Doyle III FJ, Garg S, Grunberger G, Heller S, Heinemann L, Hirsch IB, Hovorka R, Jia W, Kordonouri O, Kovatchev B, Kowalski A, Laffel L, Levine B, Mayorov A, Mathieu C,

Murphy HR, Nimri R, Nørgaard K, Parkin KG, Renard E, Rodbard D, Saboo B, Schatz D, Stoner K, Urakami T, Weinzimer SA, Phillip M. Clinical Targets for Continuous Glucose Monitoring Data Interpretation: Recommendations From the International Consensus on Time in Range. *Diabetes Care* 42(8): 1593-1603, 2019

Link al commento del Journal Club: www.siditalia.it/ricerca/journal-club/automonitoraggio-glicemico-e-microinfusori/2408-clinical-targets-for-continuous-glucose-monitoring-data-interpretation-recommendations-from-the-international-consensus-on-time-in-range

Beta e alfa cellule e ormoni incretinici nel diabete di tipo 2

Ipoglicemia, il vero “colpevole” è il più insospettabile! - A cura di Francesca Urbano e Agnese Filippello

Vergari E, Knudsen JG, Ramracheya R, Salehi A, Zhang Q, Adam J, Asterholm IW, Benrick A, Briant LJB, Chibalina MV, Gribble FM, Hamilton A, Hastoy B, Reimann F, Rorsman NJG, Spiliotis II, Tarasov A, Wu Y, Ashcroft FM, Rorsman P. Insulin inhibits glucagon release by SGLT2-induced stimulation of somatostatin secretion. *Nature Communications* 2019 Jan 11; 10(1): 139

Link al commento del Journal Club: www.siditalia.it/ricerca/journal-club/beta-e-alfa-cellule-nel-diabete-tipo-2/2382-insulin-inhibits-glucagon-release-by-sgl2-induced-stimulation-of-somatostatin-secretion

Coagulazione, infiammazione e CVD

Azione di empagliflozin sui cardiomiociti - A cura di Raffaele Napoli

Mustroph J, Lucht CM, Wagemann O, Sowa T, Hammer KP, Sag CM, Tarnowski D, Holzamer A, Pabel S, Beuthner BE, Sossalla S, Maier LS, and Wagner S. Empagliflozin enhances human and murine cardiomyocyte glucose uptake by increased expression of GLUT1. *Diabetologia* 62: 726-729, 2019

Link al commento del Journal Club: www.siditalia.it/ricerca/journal-club/coagulazione-inflammatione-e-cvd/2273-empagliflozin-enhances-human-and-murine-cardiomyocyte-glucose-uptake-by-increased-expression-of-glut1

a cura di Lorella Marselli

Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università degli Studi di Pisa

Ottimizzare la sequenza di ingestione dei macronutrienti per migliorare il controllo glicemico postprandiale: dalla ricerca alla pratica clinica

Alessandro Mengozzi¹, Lorenzo Nesti¹,
Domenico Tricò^{2,3}

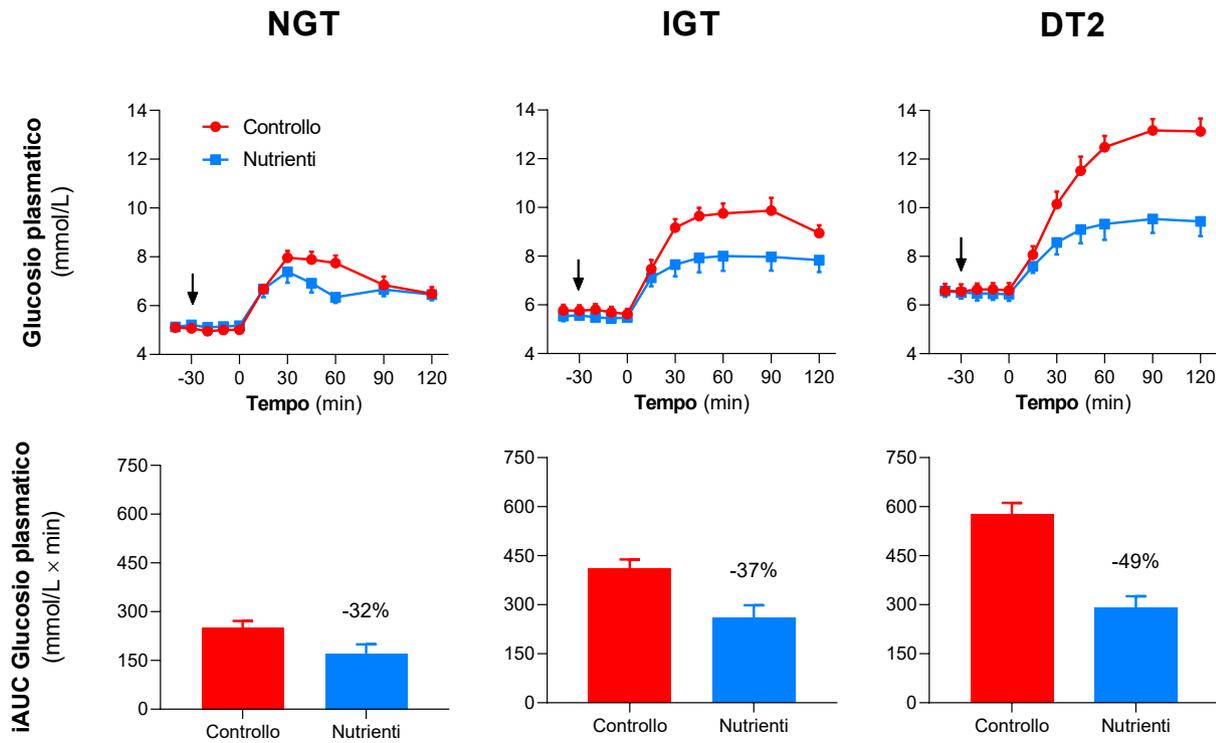
¹Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università degli Studi di Pisa; ²Dipartimento di Patologia Chirurgica, Medica, Molecolare e dell'Area Critica, Università degli Studi di Pisa; ³Istituto di Scienze della Vita, Scuola Superiore Sant'Anna, Pisa

INTRODUZIONE

Nella progressione del diabete mellito di tipo 2 (DT2), una patologia che interessa oltre 400 milioni di persone in tutto il mondo e con una prevalenza in costante aumento (1), la perdita del controllo glicemico postprandiale è generalmente la prima alterazione metabolica rilevabile (2-3). Non sorprende quindi che l'esposizione ad iperglicemia postprandiale sostenuta sia, di per sé, un fattore di rischio per lo sviluppo di DT2 (4-5) e delle sue complicanze micro- e macrovascolari (5-11), un'osservazione confermata anche dall'evidenza che strategie farmacologiche capaci di limitare l'escursione glicemica postprandiale risultano efficaci nel ridurre l'incidenza del DT2 (12-14). In assenza di malattia conclamata, tuttavia, l'impiego di trattamenti farmacologici non è supportato da chiare evidenze scientifiche ed è limitato da fattori etici ed economici, dato l'elevato numero di soggetti a rischio ("pre-diabetici") nella popolazione generale. Per tale motivo, è auspicabile lo sviluppo di nuove strategie terapeutiche ipoglicemizzanti, non farmacologiche, con un più favorevole rapporto costo-beneficio e che possano essere implementate in condizioni di aumentato rischio per prevenire o ritardare lo sviluppo del diabete.

La terapia medica nutrizionale è indicata come trattamento di prima linea per il prediabete e il DT2 (15-16) e può essere uno strumento utile per migliorare la tolleranza glucidica. La quantità e la qualità dei carboidrati assunti con il pasto sono fra i principali determinanti dell'escursione glicemica postprandiale (17), per cui una restrizione del consumo di carboidrati (insieme a una riduzione dell'introito calorico giornaliero) è considerato un trattamento efficace per contrastare l'iperglicemia postprandiale. Analogamente ai carboidrati, altre classi di macronutrienti sono in grado di modulare, in maniera dose- e tempo-dipendente, i complessi processi fisiologici che regolano la glicemia postprandiale, tra cui la velocità dello svuotamento gastrico e l'assorbimento del glucosio, la secrezione di ormoni pancreatici e intestinali, l'estrazione epatica dell'insulina, l'utilizzo di glucosio da parte dei tessuti insulino-sensibili e la produzione endogena di glucosio (18). È noto tuttavia che l'aderenza a raccomandazioni nutrizionali di tipo restrittivo o qualitativo è in genere modesta, in particolare nel lungo periodo, riducendone progressivamente l'efficacia. Un approccio nutrizionale emergente per limitare l'iperglicemia postprandiale consiste nell'ingestione di una piccola quantità di alimenti ricchi di proteine e grassi all'inizio del pasto (19) (Fig. 1). Infatti, numerose osservazioni sperimentali hanno dimostrato che i macronutrienti non glucidici, quali proteine e grassi, possono migliorare sensibilmente la tolleranza al glucosio (20-25) se assunti prima degli alimenti ad elevato contenuto di carboidrati piuttosto che insieme o dopo di essi (21-22) (Tab. 1). Sulla base di queste osservazioni, è stato ipotizzato che ottimizzare la sequenza di ingestione dei

Figura 1 ♦ Effetto di un piccolo “antipasto” misto non glucidico sulla risposta glicemica durante un test di tolleranza ad un carico orale di glucosio in soggetti con normale tolleranza al glucosio (NGT, n=12), alterata tolleranza al glucosio (IGT, n=13) o diabete mellito di tipo 2 (DT2, n=10). L'antipasto consisteva in un uovo sodo e 50 g di parmigiano (indicati come “nutrienti”), consumati 30 min prima dell'ingestione del glucosio (tempo -30 min, indicato dalla freccia). iAUC, area sotto la curva incrementale. Mod da Tricò et al., *Diabetologia* 2015 (25)



macronutrienti antepoendo ad ogni pasto il consumo di proteine e grassi possa rappresentare una strategia efficace e di facile attuazione per la prevenzione ed il trattamento dell'iperglicemia postprandiale.

Il numero di studi sperimentali a supporto di questo approccio nutrizionale è in rapida crescita (26). Tali studi sono però di difficile reperimento a causa della molteplicità delle parole chiave utilizzate dai diversi gruppi di ricerca per definire strategie dietetiche simili, quali ad esempio *premeal consumption* (27-28) o *nutrient preload* (22, 29-32) / *sequence* (33-34) / *order* (35). A questo si aggiunge l'estrema eterogeneità della qualità, quantità, tempistiche e modi di somministrazione dei singoli macronutrienti che contribuisce alla varietà degli effetti ipoglicemizzanti osservati e rende difficile l'interpretazione e il confronto dei diversi studi (36).

Lo scopo di questo lavoro consiste nell'analizzare, sulla base di un'accurata revisione della letteratura, le modalità e i meccanismi tramite cui l'ottimizzazione della sequenza di ingestione dei macronutrienti (proteine, lipidi e carboidrati) è in grado di migliorare il controllo glicemico postprandiale. Vengono inoltre presentate e messe a confronto le evidenze sperimentali disponibili, sia in condizioni acute che croniche, suddividendole per classi di tolleranza glucidica al fine di sottolinearne la potenziale rilevanza clinica come terapia di prima scelta nella patologia diabetica.

Tabella 1 ◆ Studi che hanno valutato l'effetto della sequenza di ingestione dei macronutrienti sulla tolleranza al glucosio

	REF.	N	PRECARICO	TEMPO	CONTROLLO	PASTO	GLICEMIA POST-PRANDIALE
Diabete mellito tipo 2							
Gentilcore et al, 2006	(21)	6	30 ml olio d'oliva	-30'	30 ml acqua	65 g patate in polvere + 250 ml acqua + 20 g glucosio	Picco di glucosio ritardato di 65'
Ma et al, 2009	(22)	8	55 g proteine del siero + 350 ml acqua	-30'	350 ml acqua	65 g patate in polvere + 250 ml acqua + 20 g glucosio	iAUC glucosio -51%
Chen et al, 2010	(93)	10	30 g semi di soia + 75 g yogurt	-120'	Nessuno	51 g carboidrati + 4.8 g grassi + 5.8 g proteine	iAUC glucosio -36% Glicemia 2h -9%
Clifton et al, 2014	(94)	24	17 g proteine del siero + 3 g lattosio + 5 g guar + 150 ml acqua	-15'	150 ml acqua	2-3 fette di pane + marmellata e margarina, the e caffè	Picco di glucosio -1.4 mM Glicemia media -0.8 mM
Jakubovicz et al, 2014	(53)	15	50 g proteine del siero + 250 ml acqua	-30'	250 ml acqua	Colazione ad alto indice glicemico (353 kcal)	AUC glucosio -28%
Li et al, 2015	(29)	30	18 g Inzone® Vitality (7.6 g proteine + 1.8 g grassi + 1.6 g fibre + 5.2 g carboidrati) + 150 ml acqua	-30', ogni pasto, 12 settimane	Nessuno	Dieta normale	HbA1c -0.3% Glicemia 2h -14%
Ma et al, 2015	(98)	7	25 g proteine del siero + 100 ml acqua	-30', 4 settimane	100 ml acqua aromatizzata	Dieta normale <i>Studio acuto</i> : 65 g patate + 250 ml acqua + 20 g glucosio	Fruttosamina -9%* Picco di glucosio -5*-9%
Shukla et al, 2015	(35)	11	150 g carne di pollo + 170 g vegetali	-15'	Ordine inverso	90 g pane + 120 ml succo d'arancia	iAUC glucosio -73% Glicemia 2h -7%
Trico et al, 2015	(25)	10	50 g parmigiano + 50 g uovo + 300 ml acqua	-30'	500 ml acqua	75 g glucosio <i>per os</i>	iAUC glucosio -49%
Kuwata et al, 2016	(33)	12	100 g sgombro o 79 g carne di manzo	-15'	Ordine inverso	150 g riso	iAUC glucosio -30-40%
Trico et al, 2016	(31)	8	50 g parmigiano + 50 g uovo + 300 ml acqua	-30'	500 ml acqua	75 g glucosio <i>per os</i>	iAUC glucosio -28% Picco di glucosio -49%

	REF.	N	PRECARICO	TEMPO	CONTROLLO	PASTO	GLICEMIA POST-PRANDIALE
Trico et al, 2016	(104)	17	Pasto ricco di proteine e grassi prima dei carboidrati	Prima dei carboidrati, 8 settimane	Ordine inverso	Dieta isocalorica	HbA1c -0.3% * CV glucosio -32% Glicemia 2h -102%
Wu et al, 2016	(32)	22	25 g proteine del siero + 250 ml acqua	-30'	250 ml acqua aromatizzata	400 g lasagne di carne	AUC glucosio -1% * Picco di glucosio -5%
Shukla et al, 2017	(70)	16	150 g carne di pollo + 170 g vegetali	-10'	Ordine inverso	90 g pane + 120 ml succo d'arancia	iAUC glucosio -53% Picco di glucosio -54%
Bae et al, 2018	(28)	15	30 g barretta ricca di proteine e fibre + 150 ml acqua	-30'	Ordine inverso	100 g bagel + 70 g formaggio + 210 ml succo d'arancia	iAUC glucosio -25%
King et al, 2019	(79)	11	a) 15 g proteine del siero b) 15 g proteine del siero idrossilate	-0'	Placebo	Colazione: 60 g pane integrale + 250 ml latte intero Pranzo: 4 fette di pane, 5 g di burro, 100 g di carne di pollo	a) AUC glucosio ~ -15% Picco di glucosio ~ -15% b) AUC glucosio ~ -10% Picco di glucosio ~ -9%
Alterata tolleranza al glucosio							
Trico et al, 2015	(25)	12	50 g parmigiano + 50 g uovo + 300 ml acqua	-30'	500 ml acqua	75 g glucosio <i>per os</i>	iAUC glucosio -37%
Crouch and Slater, 2016	(96)	20	14 g mandorle + 237 ml acqua	-30'	Nessuno	75 g glucosio <i>per os</i>	AUC glucosio -15.5% Glicemia 2h -14%
Shukla et al, 2018	(95)	15	100 g carne di pollo + 285 vegetali + 15 ml olio d'oliva	-20'	Ordine inverso	90 g pane	iAUC glucosio -38.8%
Normale tolleranza glucidica							
Cunningham and Read, 1989	(20)	6	60 g margarina	-20'	300 ml consommé di carne	300 g purè di patate + 230 ml acqua	AUC glucosio -39% Picco di glucosio -18% ritardato di 58'
Akhavan et al, 2010	(27)	16	5-40 g proteine del siero + 400 ml acqua	-30'	300 ml acqua	12 kcal/kg pizza + 500 ml acqua	Riduzione dose-dipendente AUC glucosio (~0-50%)
Akhavan et al, 2014	(47)	10	10 o 20 g proteine del siero + 400 ml acqua	-30'	300 ml acqua	12 kcal/kg pizza + 500 ml acqua	Glicemia media -4%

	REF.	N	PRECARICO	TEMPO	CONTROLLO	PASTO	GLICEMIA POST-PRANDIALE
Trico et al, 2015	(25)	12	50 g parmigiano + 50 g uovo + 300 ml acqua	-30'	500 ml acqua	75 g glucosio <i>per os</i>	iAUC glucosio -32%
Kuwata et al, 2016	(33)	10	100 g sgombro 0 79 g carne di manzo	15'	Ordine inverso	150 g riso	AUC glucosio -19-30% *
Sun et al, 2017	(41)	20	322 ml latte di soia o di mucca	-30'	Nessuno	91 g pane bianco + 322 ml acqua	iAUC glucosio -40-49%
Nishino et al, 2018	(71)	8	60 g carne di maiale + 150 g vegetali + 5 ml olio d'oliva	Prima dei carboidrati	Ordine inverso	150 g riso + 45 g zucca + 75 g arancia + 150 ml acqua	AUC glucosio -48% *
Bae et al, 2018	(28)	15	30 g barretta ricca di proteine e fibre + 150 ml acqua	-30'	Ordine inverso	100 g bagel + 70 g parmigiano + 210 ml succo d'arancia	iAUC glucosio -18%
Diabete mellito tipo 1							
Faber et al, 2018	(97)	20	22 g parmigiano + 30 g carne di tacchino	-15'	22 g parmigiano + 30 g carne di tacchino nel pasto	2 fette di pane + 15 g marmellata + 150 ml succo d'arancia	AUC glucosio -19% * Glicemia media -9%
Diabete gestazionale							
Li et al, 2016	(30)	66	18 g Inzone ® Vitality (7.6 g proteine + 1.8 g grassi + 1.6 g fibre + 5.2 g carboidrati) + 250 ml acqua	-30', ogni pasto, 7 settimane	18 g latte in polvere (3.5 proteine + 1.1 g grassi + 11.2 g carboidrati) + 250 ml acqua	Dieta standard	Glicemia a digiuno ~ -17% Glicemia a 2h ~ -5%

Effetto statisticamente significativo ($p < 0.05$) dove non altrimenti specificato. * $p = ns$.

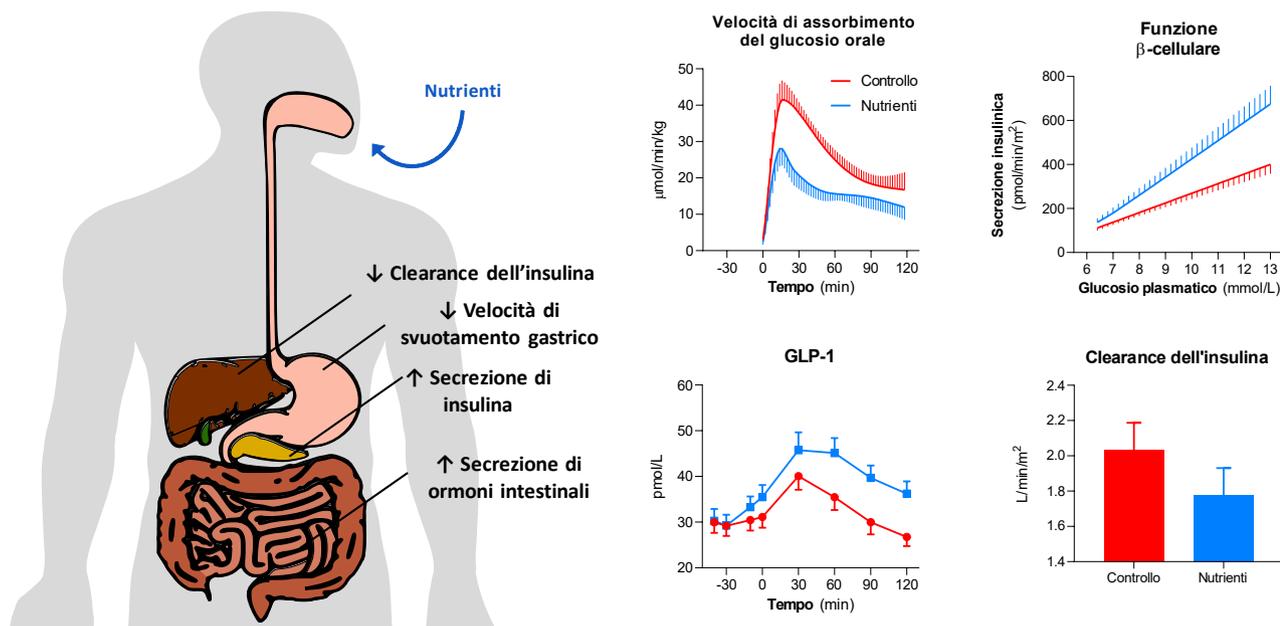
AUC, area sotto la curva; CV, coefficiente di variazione; HbA1c, emoglobina glicata; iAUC, AUC incrementale

MECCANISMI FISIOLGICI COINVOLTI NELLA REGOLAZIONE DELLA GLICEMIA POSTPRANDIALE ATTIVATI DAL CONSUMO DI MACRONUTRIENTI NON GLUCIDICI

Svuotamento gastrico e assorbimento intestinale del glucosio

Lo svuotamento gastrico è uno dei principali determinanti della velocità di distribuzione e assorbimento del glucosio orale nell'intestino tenue, responsabile di circa un terzo della variabilità nell'escursione glicemica precoce osservata durante un test da carico orale di glucosio (OGTT) (37-40). È noto che l'effetto dei macronutrienti non glucidici sulla tolleranza al glucosio dipende in gran parte dalla loro capacità di ritardare lo svuotamento gastrico (21-22, 25, 31, 33, 36, 41). In tal senso, i lipidi sono i macronutrienti più efficaci (20, 37, 42-44). Nel 1989, Cunningham e Read (20) mostra-

Figura 2 ♦ Meccanismi fisiologici attivati dal consumo di macronutrienti non glucidici responsabili del miglioramento nella risposta glicemica postprandiale. Nei grafici sono rappresentati gli effetti di un piccolo “antipasto” misto non glucidico (un uovo sodo e 50 g di parmigiano, indicati come “nutrienti”) sulla velocità di assorbimento intestinale del glucosio orale, la funzione β -cellulare, la secrezione di GLP-1 e la clearance dell’insulina durante un test di tolleranza ad un carico orale di glucosio in soggetti con diabete mellito di tipo 2 (n=10). Modificata da Nesti et al., *Front Endocrinol* 2019 (26) e Tricò et al., *Diabetologia* 2015 (25)



rono che il loro effetto è maggiore quando consumati prima di un pasto contenente carboidrati piuttosto che quando assunti in contemporanea ad esso, suggerendo una dipendenza di questo effetto dalla digestione dei lipidi in acidi grassi (21, 45-46). Nel 2009 è stata dimostrata una proprietà simile anche per le proteine (22), la cui azione, seppur di modesta entità (22, 47-48), appare sostenuta nel tempo (25) e mostra un peculiare effetto additivo rispetto a quello dei grassi. Il nostro gruppo ha dimostrato che l’assunzione di proteine e lipidi nella forma di un uovo sodo e di una piccola porzione di parmigiano (23 g proteine e 19 g grassi, per un totale di circa 250 kcal) 30 minuti prima di un OGTT è in grado di ridurre significativamente l’assorbimento del glucosio orale in soggetti con diversa tolleranza glucidica (da -16% in soggetti normali a -42% in soggetti con DT2) (25) (Fig. 2). In linea con questi risultati, Kuwata et al. (33) hanno osservato che sia la carne che il pesce, quando consumati prima di una porzione di riso, sono in grado di ritardare lo svuotamento gastrico con un effetto quantitativamente più evidente nei soggetti con DT2 (33). Analogamente a grassi e proteine, anche le fibre naturalmente presenti negli alimenti sono in grado di rallentare lo svuotamento gastrico grazie ad una duplice azione, la prima diretta sulla contrazione gastrica, la seconda indiretta secondaria all’aumento dell’escrezione biliare che determina un incremento dei livelli di *Glucagon-Like Peptide-1* (GLP-1), ormone intestinale coinvolto nel rallentamento della motilità gastrica (49-51). L’effetto delle fibre si osserva sia in soggetti diabetici che in soggetti sani, appare sinergico con quello delle proteine ed è particolarmente interessante dato il minimo contributo che le fibre aggiungono al contenuto calorico totale del pasto (28, 52).

Funzione β -cellulare

I macronutrienti non glucidici presentano un’azione insulintropica che contribuisce significativamente al loro effetto sul controllo glicemico postprandiale (21, 23, 25, 33, 35, 53-54). Le proteine si sono dimostrate particolarmente efficaci nello stimolare la secrezione di insulina indotta dal glucosio. Ma et al. (22) hanno mostrato infatti che il consumo di

proteine determina un incremento di 2-3 volte del rilascio di insulina stimolato da un successivo carico di carboidrati in individui con DT2, un dato confermato in altre popolazioni di soggetti diabetici e non diabetici (28, 48, 53). L'effetto insulintropico delle proteine è tempo- e dose-dipendente (22, 27) ed è verosimilmente secondario ad interazioni sia dirette che incretino-mediate degli aminoacidi con le β -cellule (54-58) (Fig. 3). Numerose evidenze suggeriscono infatti che l'incremento degli aminoacidi in circolo in seguito alla digestione delle proteine sia in grado di "pre-allertare" la β -cellula, producendo un rilascio di insulina più rapido e di maggiore entità in risposta al glucosio (59-60). Le proteine del siero del latte (*whey proteins*) sono particolarmente ricche in leucina ed aminoacidi ramificati; questo, unito ad un rapido assorbimento ed una pronta biodisponibilità, le rende particolarmente efficaci nel potenziare la secrezione insulinica (61-62). È interessante notare che questo effetto insulintropico si verifica anche per dosi modeste di proteine assunte: 10 g di proteine del siero del latte, intere od idrossilate, sono sufficienti ad incrementare sensibilmente i livelli di insulina plasmatica (27). Malgrado alcuni aminoacidi possiedano una più spiccata attività insulintropica rispetto ad altri, l'assunzione di proteine intere o la combinazione di più aminoacidi diversi è generalmente in grado di esercitare un effetto maggiore sulla β -cellula rispetto alla somministrazione di singoli aminoacidi separatamente (63). In tal senso, il nostro gruppo ha recentemente evidenziato una proporzionalità diretta tra l'incremento combinato dei livelli sierici di alanina, arginina, glutamina, leucina, lisina, e fenilalanina in seguito all'assunzione di alimenti ad elevato contenuto proteico e funzione β -cellulare in risposta ad un successivo carico orale di glucosio in soggetti con T2D (60) (Fig. 3).

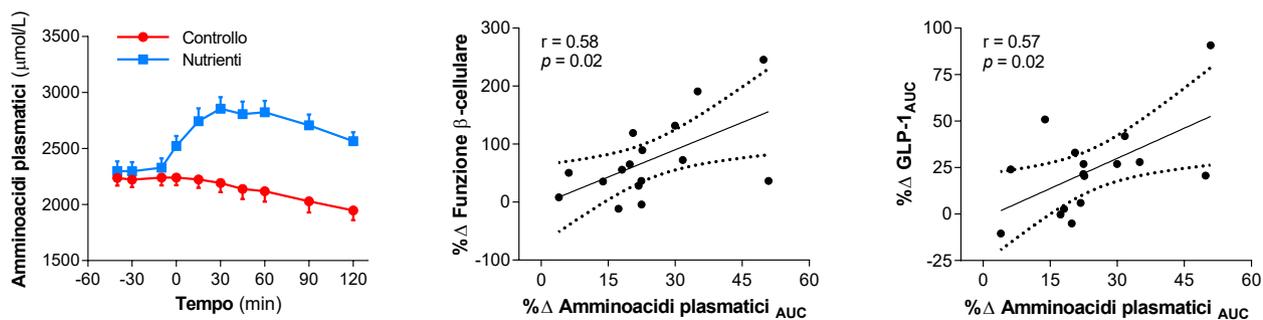
Per quanto concerne i grassi, anch'essi mostrano un effetto positivo sulla secrezione di insulina stimolata dal glucosio (58, 64-66), meno evidente rispetto a quello delle proteine in quanto tende ad essere mascherato dal più marcato effetto sullo svuotamento gastrico. Infatti, la riduzione della risposta glicemica dopo il consumo di grassi, dovuta principalmente al ritardo nell'assorbimento del glucosio, si accompagna tipicamente ad una risposta insulinemica ridotta e ritardata (20-21). Quando consumate in contemporanea, le due classi di macronutrienti mostrano un'interazione sinergica sulla secrezione insulinica (25, 31, 67, 68). Abbiamo infatti osservato che l'assunzione di proteine e grassi si associa ad una maggiore risposta insulinemica durante la prima ora dell'OGTT in tutte le diverse classi di tolleranza glucidica, nonostante una netta riduzione delle concentrazioni plasmatiche di glucosio (25). Questo si traduce in un miglioramento della funzione β -cellulare stimata di circa il 20% nei soggetti con normale tolleranza al glucosio e pre-diabetici e di circa il 60% nei soggetti diabetici (Fig. 2). Un incremento così spiccato della secrezione di insulina indotta dal glucosio nel soggetto diabetico rispetto al non diabetico può essere spiegato dal gradiente più elevato di aminoacidi plasmatici dopo la digestione e l'assorbimento delle proteine (54, 69). In altri studi volti a valutare l'effetto insulintropico combinato di proteine e grassi i risultati si sono rivelati eterogenei e, apparentemente, discordanti (33, 41, 70-71). Questo potrebbe essere giustificato, oltre che dai differenti protocolli sperimentali, anche da una differente e meno accurata misura della funzionalità β -cellulare (per esempio, non sempre i livelli di insulina e C-peptide sono stati corretti per la glicemia) unita ad un minore rapporto fra proteine e grassi assunti, che potrebbe contribuire a mascherare l'effetto insulintropico.

Clearance dell'insulina e insulino sensibilità

Oltre a una stimolazione diretta del rilascio di insulina indotto dal glucosio, il consumo di proteine e grassi può aumentare la biodisponibilità dell'insulina riducendone la degradazione epatica. A supporto di questa ipotesi, il nostro gruppo ha evidenziato una riduzione media della clearance dell'insulina di circa il 10% quando un OGTT di 2 ore veniva fatto precedere dall'assunzione di alimenti ricchi in proteine e grassi (Fig. 2), senza differenze significative tra soggetti con diversa tolleranza glucidica (25). In un esperimento simile in soggetti diabetici, abbiamo documentato che l'incremento dei livelli plasmatici di insulina durante un OGTT di 5 ore (+52%) era dovuto alla combinazione di una riduzione del 28% della clearance dell'insulina e un aumento del 22% della secrezione di insulina (31).

L'ingestione di alimenti ricchi di proteine e grassi all'inizio del pasto potrebbe avere un impatto sull'omeostasi post-prandiale del glucosio anche modulando l'azione periferica ed epatica dell'insulina. Tuttavia, nessuno studio ad oggi ha documentato una modifica significativa dell'insulino sensibilità in seguito a questo intervento dietetico (25, 31).

Figura 3 ◆ Correlazione fra l'incremento degli aminoacidi plasmatici e il potenziamento della funzione β -cellulare e della secrezione di GLP-1 che si verificano in seguito all'ingestione di un piccolo "antipasto" misto non glucidico (un uovo sodo e 50 g di parmigiano, indicati come "nutrienti") durante un test di tolleranza ad un carico orale di glucosio in soggetti con diabete mellito di tipo 2 (n=16). % Δ , differenza percentuale fra studio con nutrienti e studio di controllo; AUC, area sotto la curva. Mod da Tricò et al., Eur J Nutr 2019 (60).



Ormoni incretinici

Gli effetti ipoglicemizzanti di proteine e grassi potrebbero essere mediati dal rilascio di ormoni intestinali, quali il GLP-1 e il *Glucose-dependent Insulinotropic Polypeptide* (GIP) (22, 47-48, 72-77). GLP-1 e GIP sono comunemente indicati come "ormoni incretinici" in virtù della loro ben documentata azione insulinotropica sulle β -cellule pancreatiche. Questo effetto è glucosio- e dose-dipendente e, nel caso del GLP-1, appare ampiamente conservato nel soggetto diabetico (72, 78). Le incretine hanno tuttavia uno spettro di azione pleiotropico, che include una modulazione della motilità gastro-intestinale (GLP-1) (72, 78) e della clearance epatica dell'insulina (GIP) (76-77). Il rilascio di GLP-1 è stimolato indifferentemente dall'assunzione di proteine o grassi, mentre la secrezione di GIP sembrerebbe stimolata dalle proteine e inibita dai grassi, quando ingeriti separatamente (21-22, 28, 47-48, 53). Quando consumati insieme, proteine e grassi possono raddoppiare la secrezione di GIP stimolata dal glucosio e determinare un aumento più modesto ma significativo dei livelli di GLP-1 plasmatico (25). Questi effetti risultano quantitativamente paragonabili tra le varie classi di tolleranza glucidica, con una tendenza ad essere più pronunciati nei soggetti con alterata tolleranza al glucosio e diabetici (25, 31). In modo analogo, Kuwata et al. (33) hanno osservato che il consumo di carne o pesce prima dei carboidrati nello stesso pasto produce concentrazioni più elevate di GLP-1 e GIP, particolarmente in soggetti diabetici.

Sistema nervoso centrale

Proteine e grassi possono modulare la risposta glicemica postprandiale anche in virtù degli effetti che esercitano sul cosiddetto asse intestino-cervello. Le proteine, in particolare, sono coinvolte nell'attivazione di segnali neuro-ormonali che determinano la sensazione di appetito e sazietà (79). Un pasto proteico determina un aumento della sensazione di sazietà che è maggiore, in entità, rispetto a quello di un pasto ad elevato contenuto di grassi o carboidrati (80-84). Questo effetto è dose-dipendente (27, 85) e potrebbe essere mediato dal rilascio di ormoni del sistema neuroendocrino intestinale ad azione iposessizzante, quali colecistochinina (CCK), peptide YY (PYY) e GLP-1 (86-87), unito alla soppressione della grelina (81). In acuto, i cambiamenti ormonali indotti dal consumo di proteine si potrebbero tradurre in una riduzione dell'introito calorico al pasto successivo (27, 88-89). Bowen et al. (89) hanno infatti osservato che una prolungata soppressione postprandiale della grelina ed un'elevazione di GLP-1 e CCK dopo il consumo di proteine si associava ad un minore consumo di calorie durante un successivo pasto *ad libitum*. Proteine di diversa origine sembrerebbero avere un effetto quantitativamente eterogeneo. Nello specifico, l'effetto più rilevante è stato dimostrato per le proteine

del siero del latte (86), le quali eserciterebbero una maggiore stimolazione sul rilascio del PYY rispetto ad altre (47). Il rilascio di CCK, PYY e GLP-1 stimolato da proteine (22, 47) e grassi (90-91), così come l'attivazione di feedback neuronali, potrebbe anche essere il meccanismo alla base del rallentamento della motilità gastro-intestinale e quindi dell'assorbimento postprandiale del glucosio. Infine, l'effetto insulinotropico dei macronutrienti potrebbe essere mediato dalla stimolazione sensoriale di vista, olfatto e gusto, i quali potrebbero innescare segnali parasimpatici responsabili del rilascio anticipato di insulina prima ancora dell'ingestione e digestione del pasto (92). Il contributo della cosiddetta "fase cefalica" della secrezione dell'insulina nell'uomo tuttavia è modesto (~1% del rilascio di insulina postprandiale) e transitorio (8-10 minuti dalla stimolazione sensoriale) (92). Inoltre, osservazioni sperimentali non supportano il ruolo dell'attivazione parasimpatica sul rilascio di insulina in seguito al consumo di proteine e grassi (25). Queste considerazioni suggeriscono che tale sistema rivesta un ruolo minore.

Glucagone

Il consumo di proteine e grassi è in grado di stimolare acutamente la secrezione di glucagone (25, 31, 33, 48), il quale potrebbe diminuirne l'effetto ipoglicemizzante promuovendo la gluconeogenesi e la glicogenolisi. Tuttavia, è stato dimostrato che la soppressione della produzione endogena di glucosio durante OGTT non è influenzata dal consumo di proteine e grassi (25, 31), per cui la rilevanza e il significato dell'incremento della glucagonemia in questo contesto rimangono controversi.

IMPATTO DELLA SEQUENZA DI ASSUNZIONE DEI MACRONUTRIENTI SULLA GLICEMIA POSTPRANDIALE IN INDIVIDUI CON DIVERSA TOLLERANZA GLUCIDICA

Diabete mellito di tipo 2

Nei soggetti con DT2 il consumo di proteine e grassi - da soli o in combinazione - prima del pasto principale si è dimostrato efficace nel ridurre fino a normalizzare l'iperglicemia postprandiale (Tab. 1). Nel 2006, Gentilcore et al. (21) osservarono che l'assunzione di 30 ml di olio d'oliva 30 minuti prima di un pasto ad elevato contenuto di carboidrati permetteva di ritardare e ridurre l'escursione glicemica postprandiale in 6 soggetti diabetici. Nel 2009, lo stesso gruppo ha osservato una riduzione della glicemia postprandiale ancora più pronunciata dopo l'assunzione di 55 g di proteine del siero del latte in 8 soggetti con DT2 (22). Studi successivi hanno ripetutamente confermato che, all'interno dello stesso pasto, consumare alimenti ricchi in proteine o grassi prima di alimenti ricchi di carboidrati si traduce in una marcata riduzione dell'escursione glicemica postprandiale in pazienti con DT2, sia in termini di picco glicemico (-40%) che di escursione glicemica totale (fino a -70%) (25, 28, 31-33, 35, 53, 70, 93-94). Questo effetto è dose-dipendente e risulta quantitativamente minore quando proteine e grassi sono assunti separatamente rispetto alla loro combinazione, a causa degli effetti additivi e complementari su svuotamento gastrico e secrezione insulinica delle due classi di macronutrienti (79). Negli studi condotti dal nostro gruppo (25, 31), un piccolo "antipasto" ricco di proteine e grassi (50 g di parmigiano e un uovo sodo) si associava a una riduzione del 30-50% dell'area sotto la curva della glicemia durante OGTT in pazienti con DT2 ben controllati. Analogamente, Jakubowicz et al. (53) hanno mostrato una riduzione del 30% della glicemia postprandiale in seguito all'assunzione di 50 g di proteine del siero del latte prima di un pasto ad alto indice glicemico.

Da un punto di vista clinico, è interessante osservare come l'effetto di queste strategie nutrizionali appaia di entità sovrapponibile, se non addirittura maggiore, rispetto a quanto ottenibile con i farmaci antidiabetici orali attualmente disponibili. Wu et al. (32) hanno infatti documentato che l'effetto ipoglicemizzante acuto di una piccola quantità di proteine (25 g) è paragonabile a quello di un inibitore della dipeptidil peptidasi-4 (vildagliptin 50 mg) quando assunti prima di un carico di carboidrati. La combinazione di proteine e vildagliptin, inoltre, risulta più efficace nella riduzione della glicemia postprandiale rispetto a ciascuno dei due trattamenti singolarmente, suggerendo quindi un effetto additivo delle due strategie terapeutiche.

Alterata tolleranza al glucosio

In soggetti con ridotta tolleranza al glucosio (*Impaired Glucose Tolerance*, IGT), l'ingestione di alimenti ricchi di proteine e grassi 30 minuti prima dell'OGTT è capace di ridurre la glicemia postprandiale del 37% rispetto a un OGTT di controllo (25) (Tab. 1). Shukla et al. (95) hanno osservato un effetto simile (-39%) nei soggetti IGT che consumavano alimenti proteici e verdure prima dei carboidrati, rispetto allo stesso pasto con alimenti consumati nell'ordine inverso. Infine, in 20 soggetti IGT e/o con glicemia isolata ad un'ora ≥ 160 mg/dl, una piccola quantità di mandorle (14 g) si è dimostrata efficace nel ridurre la glicemia postprandiale del 15% (96). In questo studio, l'effetto delle mandorle era maggiore nei soggetti con glicemia a 2 ore più elevata durante l'OGTT di controllo, suggerendo una correlazione inversa tra effetto ipoglicemizzante e grado individuale di tolleranza al glucosio (96).

Normale tolleranza al glucosio

L'ottimizzazione della sequenza di assunzione dei macronutrienti sembra efficace nel ridurre l'iperglicemia postprandiale anche in soggetti con normale tolleranza al glucosio (*Normal Glucose Tolerance*, NGT) (Tab. 1). Assumere proteine del siero del latte o derivate dalla soia (27, 41, 47), cioccolato arricchito di proteine (28) o margarina (20) prima di un pasto ricco di carboidrati riduce la glicemia postprandiale in soggetti NGT in maniera dose-dipendente. In accordo con quanto sopra, il nostro gruppo ha dimostrato che alimenti ricchi di proteine e grassi consumati prima di un OGTT riducono del 32% l'escursione glicemica postprandiale (25). Infine, altri studi hanno mostrato che l'ingestione di carne, pesce o verdure prima di una porzione di riso ritarda di 30-60 minuti il picco glicemico postprandiale e lo riduce di quasi il 50% rispetto al medesimo pasto consumato in ordine inverso (33, 71).

Diabete di tipo 1

La terapia del diabete di tipo 1 si basa sulla somministrazione di insulina esogena, la quale, nonostante i recenti miglioramenti farmacologici e tecnologici, è ancora gravata da aumentato rischio di ipoglicemia iatrogena. L'unico studio che ha valutato l'effetto della sequenza di assunzione dei macronutrienti nel diabete di tipo 1 è stato recentemente condotto da Faber et al. (97), i quali hanno dimostrato che proteine e grassi consumati 15 minuti prima dei carboidrati riducono di circa il 10% i livelli glicemici medi in una piccola popolazione di bambini e adolescenti affetti diabete di tipo 1. Questo studio è interessante in quanto ci permette di quantificare l'effetto dei macronutrienti sulla tolleranza glucidica indipendentemente dalle modifiche della secrezione insulinica endogena. Inoltre, da un punto di vista clinico è importante evidenziare che la riduzione dei livelli glicemici postprandiali, per quanto di entità relativamente modesta, non si associava ad un aumentato rischio di ipoglicemia (97).

Diabete gestazionale

L'intolleranza al glucosio in gravidanza aumenta l'incidenza di complicanze peri- e postpartum nonché il rischio di malattie metaboliche nella madre e nel neonato. In un recente studio, Li et al. (30) hanno osservato una riduzione della glicemia sia a digiuno che postprandiale in donne affette da diabete gestazionale che assumevano un "antipasto" a basso contenuto di carboidrati dalla 24-28^a settimana di gestazione al parto, rispetto ad un gruppo che assumeva un "antipasto" ad alto contenuto di carboidrati. Malgrado i risultati promettenti di questo studio, l'assenza di un gruppo di controllo non in trattamento impedisce di determinare con certezza l'efficacia e la sicurezza di questo approccio nutrizionale nel diabete gestazionale.

EFFICACIA E SICUREZZA A LUNGO TERMINE

Malgrado numerosi studi sperimentali abbiano confermato l'effetto favorevole sulla glicemia postprandiale del consumo di proteine e grassi prima dei carboidrati nel singolo pasto, sono poche le evidenze circa l'efficacia, la fattibilità e la sicurezza in un orizzonte temporale più ampio. I risultati disponibili tuttavia sono confortanti ed in linea con le osservazioni nel breve periodo. In soggetti con DT2, anteporre il consumo di 25 g di proteine ad ogni pasto per 4 settimane ha

portato ad un miglioramento sostenuto dell'iperglicemia postprandiale, con una riduzione dei livelli di fruttosamina prossima alla significatività statistica ($p=0,06$) (98). Inoltre, il consumo per 8-12 settimane di un piccolo "antipasto" composto da macronutrienti e fibre in polvere, a basso contenuto di carboidrati, è stato associato ad un miglioramento del controllo glicemico in individui con DT2 (29) e diabete gestazionale (30); la mancanza di un adeguato gruppo di controllo in questi studi, d'altro canto, richiede cautela nell'interpretazione dei risultati.

Gli studi citati hanno testato strategie dietetiche che richiedevano il consumo di integratori alimentari (ad es., proteine in polvere) in aggiunta a ciascun pasto, esponendo così i pazienti al rischio di un incremento ponderale conseguente al supplemento calorico. In questi studi tuttavia non sono state riscontrate variazioni significative di peso corporeo. Questo può essere attribuito al periodo di osservazione relativamente breve ma anche all'effetto saziante delle proteine, menzionato in precedenza (27, 29, 99-103). Un altro possibile limite di questo tipo di trattamenti è l'effettiva attuabilità degli stessi al di fuori di un contesto sperimentale. Tralasciando le considerazioni economiche, potrebbe essere infatti difficoltoso rispettare le dosi (spesso elevate) e le tempistiche (generalmente 30 minuti prima del pasto) di questi "antipasti" nella quotidianità. Tale problema potrebbe essere aggirato proponendo il consumo di dosi più modeste di nutrienti immediatamente prima del pasto, come recentemente suggerito (79).

Per sfruttare l'effetto ipoglicemizzante di proteine e grassi limitando il rischio di un incremento ponderale, nonché aumentando la fattibilità e il rapporto costo-efficacia di questi interventi, è stato proposto di manipolare la sequenza di assunzione dei macronutrienti all'interno del pasto, in alternativa all'aggiunta di alimenti specifici o formule artificiali all'inizio del pasto (19, 33-35, 70-71, 95, 104). In uno studio pilota della durata di 8 settimane, l'aderenza a raccomandazioni dietetiche focalizzate sull'ordine di assunzione dei macronutrienti è stata eccellente e ha determinato un miglioramento significativo del controllo glicemico postprandiale in soggetti con DT2, senza associarsi a variazioni di peso o alterazioni del profilo lipidico (104). Questi dati, se pur preliminari e non ulteriormente confermati, supportano l'implementazione di schemi nutrizionali caratterizzati dall'assunzione di alimenti ad alto contenuto di carboidrati al termine del pasto quale strategia comportamentale efficace e sicura per limitare le escursioni glicemiche postprandiali.

CONCLUSIONI

La sequenza di ingestione dei macronutrienti durante il pasto è un fattore determinante nel modulare i complessi meccanismi fisiologici responsabili dell'omeostasi glicemica. È stato infatti dimostrato che l'adozione di specifici schemi alimentari caratterizzati dall'assunzione di alimenti proteici e lipidici all'inizio del pasto è in grado di determinare un ritardo nello svuotamento gastrico, un aumento della secrezione di insulina stimolata dal glucosio e una riduzione della clearance epatica dell'insulina. Questo si traduce, rispettivamente, in un più lento assorbimento intestinale del glucosio e un incremento della risposta insulinemica, che a loro volta possono determinare una netta riduzione dell'escursione glicemica postprandiale (21-22, 60). Le evidenze cliniche disponibili suggeriscono che questo effetto ipoglicemizzante sia di entità paragonabile a quello dei farmaci antidiabetici di uso corrente (32), persistente nel lungo periodo (104) e maggiore in individui con malattia conclamata rispetto ai soggetti con IGT e NGT (36).

Strategie dietetiche basate sull'assunzione di piccoli "antipasti" proteici o lipidici potrebbero essere efficaci nella gestione dell'iperglicemia postprandiale nel paziente diabetico, da sole o in combinazione con trattamenti farmacologici, con i quali mostrerebbero effetti additivi (32). Sarebbero inoltre particolarmente utili in contesti clinici in cui le opzioni farmacologiche a disposizione sono limitate, quali il diabete di tipo 1 (97) e il diabete gestazionale (30), o presentano un basso rapporto costo-efficacia, come nel "prediabete" (25, 95). Un simile effetto sarebbe ottenibile anche tramite l'ottimizzazione della sequenza di ingestione dei macronutrienti durante il pasto (19, 33-35, 70-71, 95, 104). Questo approccio non aumenterebbe il consumo calorico giornaliero e mostrerebbe un miglior rapporto costo-efficacia. Nonostante le evidenze sperimentali siano numerose e in rapido aumento, sono tuttavia necessari studi più ampi per confermare l'efficacia e la sicurezza clinica di questi interventi nutrizionali nei diversi contesti clinici, soprattutto nel lungo periodo.

In sintesi, dati sperimentali indicano che l'ordine di ingestione dei macronutrienti durante il pasto è uno dei principali determinanti della risposta glicemica postprandiale, supportando l'adozione di schemi alimentari caratterizzati dal consumo di alimenti ricchi di proteine e grassi all'inizio del pasto quale approccio terapeutico efficace, sicuro ed economicamente sostenibile per la prevenzione e la gestione dell'iperglicemia postprandiale.

BIBLIOGRAFIA

1. Ingelfinger JR, Jarcho JA. Increase in the Incidence of Diabetes and Its Implications. *N Engl J Med* 376(15): 1473-4, 2017.
2. Lebovitz HE. Postprandial hyperglycaemic state: importance and consequences. *Diabetes Res Clin Pract* 40 Suppl: S27-8, 1998.
3. Monnier L, Lapinski H, Colette C. Contributions of fasting and postprandial plasma glucose increments to the overall diurnal hyperglycemia of type 2 diabetic patients: variations with increasing levels of HbA(1c). *Diabetes Care* 26(3): 881-5, 2003.
4. Abdul-Ghani MA, Abdul-Ghani T, Ali N, Defronzo RA. One-hour plasma glucose concentration and the metabolic syndrome identify subjects at high risk for future type 2 diabetes. *Diabetes Care* 31(8): 1650-5, 2008.
5. Gerstein HC, Santaguida P, Raina P, Morrison KM, Balion C, Hunt D, et al. Annual incidence and relative risk of diabetes in people with various categories of dysglycemia: a systematic overview and meta-analysis of prospective studies. *Diabetes Res Clin Pract* 78(3): 305-12, 2007.
6. Kawasaki R, Wang JJ, Wong TY, Kayama T, Yamashita H. Impaired glucose tolerance, but not impaired fasting glucose, is associated with retinopathy in Japanese population: the Funagata study. *Diabetes Obes Metab* 10(6): 514-5, 2008.
7. Tominaga M, Eguchi H, Manaka H, Igarashi K, Kato T, Sekikawa A. Impaired glucose tolerance is a risk factor for cardiovascular disease, but not impaired fasting glucose. The Funagata Diabetes Study. *Diabetes Care* 22(6): 920-4, 1999.
8. Leiter LA, Ceriello A, Davidson JA, Hanefeld M, Monnier L, Owens DR, et al. Postprandial glucose regulation: new data and new implications. *Clin Ther* 27 Suppl B: S42-56, 2005.
9. Glucose tolerance and mortality: comparison of WHO and American Diabetes Association diagnostic criteria. The DECODE study group. European Diabetes Epidemiology Group. *Diabetes Epidemiology: Collaborative analysis Of Diagnostic criteria in Europe*. *Lancet* 354(9179): 617-21, 1999.
10. Cavalot F, Pagliarino A, Valle M, Di Martino L, Bonomo K, Massucco P, et al. Postprandial blood glucose predicts cardiovascular events and all-cause mortality in type 2 diabetes in a 14-year follow-up: lessons from the San Luigi Gonzaga Diabetes Study. *Diabetes Care* 34(10): 2237-43, 2011.
11. Ceriello A, Hanefeld M, Leiter L, Monnier L, Moses A, Owens D, et al. Postprandial glucose regulation and diabetic complications. *Arch Intern Med* 164(19): 2090-5, 2004.
12. Chiasson JL, Josse RG, Comis R, Hanefeld M, Karasik A, Laakso M, et al. Acarbose treatment and the risk of cardiovascular disease and hypertension in patients with impaired glucose tolerance: the STOP-NIDDM trial. *JAMA* 290(4): 486-94, 2003.
13. Raz I, Ceriello A, Wilson PW, Battiou C, Su EW, Kerr L, et al. Post hoc subgroup analysis of the HEART2D trial demonstrates lower cardiovascular risk in older patients targeting postprandial versus fasting/premeal glycemia. *Diabetes Care* 34(7): 1511-3, 2011.
14. DeFronzo RA, Tripathy D, Schwenke DC, Banerji M, Bray GA, Buchanan TA, et al. Pioglitazone for diabetes prevention in impaired glucose tolerance. *N Engl J Med* 364(12): 1104-15, 2011.
15. Davies MJ, D'Alessio DA, Fradkin J, Kernan WN, Mathieu C, Mingrone G, et al. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2018. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care* 41(12): 2669-701, 2018.
16. Evert AB, Boucher JL, Cypress M, Dunbar SA, Franz MJ, Mayer-Davis EJ, et al. Nutrition therapy recommendations for the management of adults with diabetes. *Diabetes Care* 36(11): 3821-42, 2013.
17. Evert AB, Boucher JL, Cypress M, Dunbar SA, Franz MJ, Mayer-Davis EJ, et al. Nutrition therapy recommendations for the management of adults with diabetes. *Diabetes Care* 37(Suppl 1): S120-43, 2014.

18. Gerich J. Pathogenesis and management of postprandial hyperglycemia: role of incretin-based therapies. *Int J Gen Med* 6: 877-95, 2013.
19. Trico D, Natali A. Modulation of postprandial glycaemic responses by noncarbohydrate nutrients provides novel approaches to the prevention and treatment of type 2 diabetes. *Am J Clin Nutr* 106(2): 701-2, 2017.
20. Cunningham KM, Read NW. The effect of incorporating fat into different components of a meal on gastric emptying and postprandial blood glucose and insulin responses. *The British journal of nutrition* 61(2): 285-90, 1989.
21. Gentilcore D, Chaikomin R, Jones KL, Russo A, Feinle-Bisset C, Wishart JM, et al. Effects of fat on gastric emptying of and the glycaemic, insulin, and incretin responses to a carbohydrate meal in type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 91(6): 2062-7, 2006.
22. Ma J, Stevens JE, Cukier K, Maddox AF, Wishart JM, Jones KL, et al. Effects of a protein preload on gastric emptying, glycaemia, and gut hormones after a carbohydrate meal in diet-controlled type 2 diabetes. *Diabetes Care* 32(9): 1600-2, 2009.
23. Meng H, Matthan NR, Ausman LM, Lichtenstein AH. Effect of macronutrients and fiber on postprandial glycaemic responses and meal glycaemic index and glycaemic load value determinations. *Am J Clin Nutr* 105(4): 842-53, 2017.
24. Wolever TM, Nuttall FQ, Lee R, Wong GS, Josse RG, Csima A, et al. Prediction of the relative blood glucose response of mixed meals using the white bread glycaemic index. *Diabetes Care* 8(5): 418-28, 1985.
25. Trico D, Baldi S, Tulipani A, Frascerra S, Macedo MP, Mari A, et al. Mechanisms through which a small protein and lipid preload improves glucose tolerance. *Diabetologia* 58(11): 2503-12, 2015.
26. Nesti L, Mengozzi A, Trico D. Impact of Nutrient Type and Sequence on Glucose Tolerance: Physiological Insights and Therapeutic Implications. *Front Endocrinol (Lausanne)* 10: 144, 2019.
27. Akhavan T, Luhovyy BL, Brown PH, Cho CE, Anderson GH. Effect of premeal consumption of whey protein and its hydrolysate on food intake and postmeal glycaemia and insulin responses in young adults. *Am J Clin Nutr* 91(4): 966-75, 2010.
28. Bae JH, Kim LK, Min SH, Ahn CH, Cho YM. Postprandial glucose-lowering effect of premeal consumption of protein-enriched, dietary fiber-fortified bar in individuals with type 2 diabetes mellitus or normal glucose tolerance. *J Diabetes Investig* 9(5): 1110-8, 2018.
29. Li CJ, Norstedt G, Hu ZG, Yu P, Li DQ, Li J, et al. Effects of a Macro-Nutrient Preload on Type 2 Diabetic Patients. *Front Endocrinol (Lausanne)* 6: 139, 2015.
30. Li L, Xu J, Zhu W, Fan R, Bai Q, Huang C, et al. Effect of a macronutrient preload on blood glucose level and pregnancy outcome in gestational diabetes. *J Clin Transl Endocrinol* 5: 36-41, 2016.
31. Trico D, Filice E, Baldi S, Frascerra S, Mari A, Natali A. Sustained effects of a protein and lipid preload on glucose tolerance in type 2 diabetes patients. *Diabetes Metab* 42(4): 242-8, 2016.
32. Wu T, Little TJ, Bound MJ, Borg M, Zhang X, Deacon CF, et al. A Protein Preload Enhances the Glucose-Lowering Efficacy of Vildagliptin in Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* 39(4): 511-7, 2016.
33. Kuwata H, Iwasaki M, Shimizu S, Minami K, Maeda H, Seino S, et al. Meal sequence and glucose excursion, gastric emptying and incretin secretion in type 2 diabetes: a randomised, controlled crossover, exploratory trial. *Diabetologia* 59(3): 453-61, 2016.
34. Monnier L, Bonnet F, Colette C. Tailoring nutrient sequence and content to improve glucose tolerance: Why and how to do it. *Diabetes Metab* 42(4): 211-4, 2016.
35. Shukla AP, Iliescu RG, Thomas CE, Aronne LJ. Food Order Has a Significant Impact on Postprandial Glucose and Insulin Levels. *Diabetes Care* 38(7): e98-9, 2015.
36. Trico D, Natali A. Modulation of postprandial glycaemic responses by noncarbohydrate nutrients provides novel approaches to the prevention and treatment of type 2 diabetes. *Am J Clin Nutr* 106(2): 701-2, 2017.
37. Chaikomin R, Rayner CK, Jones KL, Horowitz M. Upper gastrointestinal function and glycaemic control in diabetes mellitus. *World journal of gastroenterology* 12(35): 5611-21, 2006.
38. Horowitz M, Edelbroek MA, Wishart JM, Straathof JW. Relationship between oral glucose tolerance and gastric emptying in normal healthy subjects. *Diabetologia* 36(9): 857-62, 1993.

39. Fiacchini G, Cerchiai N, Trico D, Sellari-Franceschini S, Casani AP, Dallan I, et al. Frey Syndrome, First Bite Syndrome, great auricular nerve morbidity, and quality of life following parotidectomy. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 275(7): 1893-902, 2018.
40. Jones KL, Horowitz M, Carney BI, Wishart JM, Guha S, Green L. Gastric emptying in early noninsulin-dependent diabetes mellitus. *Journal of nuclear medicine: official publication, Society of Nuclear Medicine* 37(10): 1643-8, 1996.
41. Sun L, Tan KWJ, Han CMS, Leow MK, Henry CJ. Impact of preloading either dairy or soy milk on postprandial glycemia, insulinemia and gastric emptying in healthy adults. *Eur J Nutr* 56(1): 77-87, 2017.
42. Houghton LA, Mangnall YF, Read NW. Effect of incorporating fat into a liquid test meal on the relation between intragastric distribution and gastric emptying in human volunteers. *Gut* 31(11): 1226-9, 1990.
43. Collier G, O'Dea K. The effect of coingestion of fat on the glucose, insulin, and gastric inhibitory polypeptide responses to carbohydrate and protein. *Am J Clin Nutr* 37(6): 941-4, 1983.
44. Lin HC, Zhao XT, Wang L. Fat absorption is not complete by midgut but is dependent on load of fat. *The American journal of physiology* 271(1 Pt 1): G62-7, 1996.
45. Chaikomin R, Russo A, Rayner CK, Feinle-Bisset C, O'Donovan DG, Horowitz M, et al. Effects of lipase inhibition on gastric emptying and alcohol absorption in healthy subjects. *The British journal of nutrition* 96(5): 883-7, 2006.
46. O'Donovan D, Horowitz M, Russo A, Feinle-Bisset C, Murolo N, Gentilcore D, et al. Effects of lipase inhibition on gastric emptying of, and on the glycaemic, insulin and cardiovascular responses to, a high-fat/carbohydrate meal in type 2 diabetes. *Diabetologia* 47(12): 2208-14, 2004.
47. Akhavan T, Luhovyy BL, Panahi S, Kubant R, Brown PH, Anderson GH. Mechanism of action of pre-meal consumption of whey protein on glycemic control in young adults. *J Nutr Biochem* 25(1): 36-43, 2014.
48. Bjornshave A, Holst JJ, Hermansen K. Pre-Meal Effect of Whey Proteins on Metabolic Parameters in Subjects with and without Type 2 Diabetes: A Randomized, Crossover Trial. *Nutrients* 10(2), 2018.
49. Jenkins DJ, Wolever TM, Leeds AR, Gassull MA, Haisman P, Dilawari J, et al. Dietary fibres, fibre analogues, and glucose tolerance: importance of viscosity. *British medical journal* 1(6124): 1392-4, 1978.
50. Kesaniemi YA, Tarpila S, Miettinen TA. Low vs high dietary fiber and serum, biliary, and fecal lipids in middle-aged men. *Am J Clin Nutr* 51(6): 1007-12, 1990.
51. Raben A, Tagliabue A, Christensen NJ, Madsen J, Holst JJ, Astrup A. Resistant starch: the effect on postprandial glycemia, hormonal response, and satiety. *Am J Clin Nutr* 60(4): 544-51, 1994.
52. Kim EK, Oh TJ, Kim LK, Cho YM. Improving Effect of the Acute Administration of Dietary Fiber-Enriched Cereals on Blood Glucose Levels and Gut Hormone Secretion. *Journal of Korean medical science* 31(2): 222-30, 2016.
53. Jakubowicz D, Froy O, Ahren B, Boaz M, Landau Z, Bar-Dayyan Y, et al. Incretin, insulinotropic and glucose-lowering effects of whey protein pre-load in type 2 diabetes: a randomised clinical trial. *Diabetologia* 57(9): 1807-11, 2014.
54. Trico D, Trifiro S, Mengozzi A, Morgantini C, Baldi S, Mari A, et al. Reducing Cholesterol and Fat Intake Improves Glucose Tolerance by Enhancing beta Cell Function in Nondiabetic Subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 103(2): 622-31, 2018.
55. Floyd JC, Jr., Fajans SS, Conn JW, Knopf RF, Rull J. Stimulation of insulin secretion by amino acids. *J Clin Invest* 45(9): 1487-502, 1966.
56. van Loon LJ, Saris WH, Verhagen H, Wagenmakers AJ. Plasma insulin responses after ingestion of different amino acid or protein mixtures with carbohydrate. *Am J Clin Nutr.* 72(1): 96-105, 2000.
57. Floyd JC, Jr., Fajans SS, Pek S, Thiffault CA, Knopf RF, Conn JW. Synergistic effect of certain amino acid pairs upon insulin secretion in man. *Diabetes* 19(2): 102-8, 1970.
58. Newsholme P, Cruzat V, Arfuso F, Keane K. Nutrient regulation of insulin secretion and action. *The Journal of endocrinology* 221(3): R105-20, 2014.
59. Nilsson M, Stenberg M, Frid AH, Holst JJ, Bjorck IM. Glycemia and insulinemia in healthy subjects after lactose-equivalent meals of milk and other food proteins: the role of plasma amino acids and incretins. *Am J Clin Nutr* 80(5): 1246-53, 2004.

60. Trico D, Frascerra S, Baldi S, Mengozzi A, Nesti L, Mari A, et al. The insulinotropic effect of a high-protein nutrient preload is mediated by the increase of plasma amino acids in type 2 diabetes. *Eur J Nutr* 58(6): 2253-61, 2019.
61. Haraguchi FK, Pedrosa ML, Paula H, Santos RC, Silva ME. Evaluation of biological and biochemical quality of whey protein. *Journal of medicinal food* 13(6): 1505-9, 2010.
62. Pasin G, Comerford KB. Dairy foods and dairy proteins in the management of type 2 diabetes: a systematic review of the clinical evidence. *Advances in nutrition (Bethesda, Md)*. 6(3): 245-59, 2015.
63. Gannon MC, Nuttall FQ. Amino acid ingestion and glucose metabolism--a review. *IUBMB life* 62(9): 660-8, 2010.
64. Natali A, Baldi S, Bonnet F, Petrie J, Trifiro S, Trico D, et al. Plasma HDL-cholesterol and triglycerides, but not LDL-cholesterol, are associated with insulin secretion in non-diabetic subjects. *Metabolism* 69: 33-42, 2017.
65. Trico D, Natali A, Mari A, Ferrannini E, Santoro N, Caprio S. Triglyceride-rich very low-density lipoproteins (VLDL) are independently associated with insulin secretion in a multiethnic cohort of adolescents. *Diabetes Obes Metab* 20(12): 2905-10, 2018.
66. Seghieri M, Trico D, Natali A. The impact of triglycerides on glucose tolerance: Lipotoxicity revisited. *Diabetes Metab* 43(4): 314-22, 2017.
67. Alsalm W, Tura A, Pacini G, Omar B, Bizzotto R, Mari A, et al. Mixed meal ingestion diminishes glucose excursion in comparison with glucose ingestion via several adaptive mechanisms in people with and without type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 18(1): 24-33, 2016.
68. Lan-Pidhainy X, Wolever TM. The hypoglycemic effect of fat and protein is not attenuated by insulin resistance. *Am J Clin Nutr* 91(1): 98-105, 2010.
69. Muscelli E, Frascerra S, Casolaro A, Baldi S, Mari A, Gall W, et al. The amino acid response to a mixed meal in patients with type 2 diabetes: effect of sitagliptin treatment. *Diabetes Obes Metab* 16(11): 1140-7, 2014.
70. Shukla AP, Andono J, Touhamy SH, Casper A, Iliescu RG, Mauer E, et al. Carbohydrate-last meal pattern lowers postprandial glucose and insulin excursions in type 2 diabetes. *BMJ Open Diabetes Res Care* 5(1): e000440, 2017.
71. Nishino K, Sakurai M, Takeshita Y, Takamura T. Consuming Carbohydrates after Meat or Vegetables Lowers Postprandial Excursions of Glucose and Insulin in Nondiabetic Subjects. *Journal of nutritional science and vitaminology* 64(5): 316-20, 2018.
72. Holst JJ. The physiology of glucagon-like peptide 1. *Physiological reviews* 87(4): 1409-39, 2007.
73. Seino Y, Fukushima M, Yabe D. GIP and GLP-1, the two incretin hormones: Similarities and differences. *J Diabetes Investig* 1(1-2): 8-23, 2010.
74. Karamanlis A, Chaikomin R, Doran S, Bellon M, Bartholomeusz FD, Wishart JM, et al. Effects of protein on glycemic and incretin responses and gastric emptying after oral glucose in healthy subjects. *Am J Clin Nutr* 86(5): 1364-8, 2007.
75. Pupovac J, Anderson GH. Dietary peptides induce satiety via cholecystinin-A and peripheral opioid receptors in rats. *The Journal of nutrition* 132(9): 2775-80, 2002.
76. Shuster LT, Go VL, Rizza RA, O'Brien PC, Service FJ. Incretin effect due to increased secretion and decreased clearance of insulin in normal humans. *Diabetes* 37(2): 200-3, 1988.
77. Rudovich NN, Rochlitz HJ, Pfeiffer AF. Reduced hepatic insulin extraction in response to gastric inhibitory polypeptide compensates for reduced insulin secretion in normal-weight and normal glucose tolerant first-degree relatives of type 2 diabetic patients. *Diabetes* 53(9): 2359-65, 2004.
78. Campbell JE, Drucker DJ. Pharmacology, physiology, and mechanisms of incretin hormone action. *Cell Metab* 17(6): 819-37, 2013.
79. King DG, Walker M, Campbell MD, Breen L, Stevenson EJ, West DJ. A small dose of whey protein co-ingested with mixed-macronutrient breakfast and lunch meals improves postprandial glycemia and suppresses appetite in men with type 2 diabetes: a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr* 107(4): 550-7, 2018.
80. Clifton PM, Keogh J. Metabolic effects of high-protein diets. *Curr Atheroscler Rep*. 9(6): 472-8, 2007.

81. Bendtsen LQ, Lorenzen JK, Bendtsen NT, Rasmussen C, Astrup A. Effect of dairy proteins on appetite, energy expenditure, body weight, and composition: a review of the evidence from controlled clinical trials. *Advances in nutrition* (Bethesda, Md) 4(4): 418-38, 2013.
82. Porrini M, Crovetti R, Testolin G, Silva S. Evaluation of satiety sensations and food intake after different preloads. *Appetite* 25(1): 17-30, 1995.
83. Poppitt SD, McCormack D, Buffenstein R. Short-term effects of macronutrient preloads on appetite and energy intake in lean women. *Physiol Behav* 64(3): 279-85, 1998.
84. Latner JD, Schwartz M. The effects of a high-carbohydrate, high-protein or balanced lunch upon later food intake and hunger ratings. *Appetite* 33(1): 119-28, 1999.
85. Petersen BL, Ward LS, Bastian ED, Jenkins AL, Campbell J, Vuksan V. A whey protein supplement decreases post-prandial glycemia. *Nutr J* 8: 47, 2009.
86. Hall WL, Millward DJ, Long SJ, Morgan LM. Casein and whey exert different effects on plasma amino acid profiles, gastrointestinal hormone secretion and appetite. *The British journal of nutrition* 89(2): 239-48, 2003.
87. Luhovyy BL, Akhavan T, Anderson GH. Whey proteins in the regulation of food intake and satiety. *J Am Coll Nutr* 26(6): 704S-12S, 2007.
88. Zafar TA, Waslien C, AlRaefaei A, Alrashidi N, AlMahmoud E. Whey protein sweetened beverages reduce glycemic and appetite responses and food intake in young females. *Nutr Res* 33(4): 303-10, 2013.
89. Bowen J, Noakes M, Clifton PM. Appetite regulatory hormone responses to various dietary proteins differ by body mass index status despite similar reductions in ad libitum energy intake. *J Clin Endocrinol Metab* 91(8): 2913-9, 2006.
90. Liddle RA. Regulation of cholecystokinin secretion in humans. *J Gastroenterol* 35(3): 181-7, 2000.
91. Vincent RP, le Roux CW. The satiety hormone peptide YY as a regulator of appetite. *J Clin Pathol* 61(5): 548-52, 2008.
92. Teff KL. How neural mediation of anticipatory and compensatory insulin release helps us tolerate food. *Physiol Behav* 103(1): 44-50, 2011.
93. Chen MJ, Jovanovic A, Taylor R. Utilizing the second-meal effect in type 2 diabetes: practical use of a soya-yogurt snack. *Diabetes Care* 33(12): 2552-4, 2010.
94. Clifton PM, Galbraith C, Coles L. Effect of a low dose whey/guar preload on glycemic control in people with type 2 diabetes--a randomised controlled trial. *Nutr J* 13: 103, 2014.
95. Shukla AP, Dickison M, Coughlin N, Karan A, Mauer E, Truong W, et al. The impact of food order on postprandial glycaemic excursions in prediabetes. *Diabetes Obes Metab* 21(2): 377-81, 2019.
96. Crouch MA, Slater RT, 3rd. Almond "Appetizer" Effect on Glucose Tolerance Test (GTT) Results. *J Am Board Fam Med* 29(6): 759-66, 2016.
97. Faber EM, van Kampen PM, Clement-de Boers A, Houdijk E, van der Kaay DCM. The influence of food order on postprandial glucose levels in children with type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes* 19(4): 809-15, 2018.
98. Ma J, Jesudason DR, Stevens JE, Keogh JB, Jones KL, Clifton PM, et al. Sustained effects of a protein 'preload' on glycaemia and gastric emptying over 4 weeks in patients with type 2 diabetes: A randomized clinical trial. *Diabetes Res Clin Pract* 108(2): e31-4, 2015.
99. Ahn CH, Bae JH, Cho YM. Premeal Consumption of a Protein-Enriched, Dietary Fiber-Fortified Bar Decreases Total Energy Intake in Healthy Individuals. *Diabetes Metab J*, 2019.
100. Tey SL, Salleh N, Henry CJ, Forde CG. Effects of Consuming Preloads with Different Energy Density and Taste Quality on Energy Intake and Postprandial Blood Glucose. *Nutrients*. 10(2), 2018.
101. Abou-Samra R, Keersmaekers L, Brienza D, Mukherjee R, Mace K. Effect of different protein sources on satiation and short-term satiety when consumed as a starter. *Nutr J* 10: 139, 2011.
102. Astbury NM, Stevenson EJ, Morris P, Taylor MA, Macdonald IA. Dose-response effect of a whey protein preload on within-day energy intake in lean subjects. *The British journal of nutrition* 104(12): 1858-67, 2010.

103. Giezenaar C, Trahair LG, Rigda R, Hutchison AT, Feinle-Bisset C, Luscombe-Marsh ND, et al. Lesser suppression of energy intake by orally ingested whey protein in healthy older men compared with young controls. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 309(8): R845-54, 2015.
104. Trico D, Filice E, Trifiro S, Natali A. Manipulating the sequence of food ingestion improves glycemic control in type 2 diabetic patients under free-living conditions. *Nutr Diabetes* 6(8): e226, 2016.

a cura di Francesco Dotta¹, Anna Solini²

¹U.O.C. Diabetologia, Azienda Ospedaliera Universitaria Senese, Università degli Studi di Siena; ²Dipartimento di Patologia Chirurgica, Medica, Molecolare e dell'Area Critica, Università degli Studi di Pisa

Sospetto MODY: sfide e potenzialità di una diagnosi da non trascurare

Marina Valenzano

Endocrinologia, Diabetologia e Malattie del Metabolismo, Dipartimento di Scienze Mediche, Università degli Studi di Torino

CASO CLINICO: I PARTE

Nell'ottobre 2019 la sig.ra M.A., 33 anni, giunge in ambulatorio per visita diabetologica di controllo. La donna ha interrotto il follow-up dal 2014, ma torna dallo specialista per la difficoltà a mantenere un adeguato controllo glicemico.

Anamnesi familiare: madre diabetica, in terapia insulinica (diagnosi in giovane età, durante trattamento steroideo per sarcoidosi ancora in atto). Nonni materni affetti da diabete mellito (DM), insorto in età avanzata e trattato con farmaci orali (nonna) o insulina (nonno). Una zia e due cugine in linea materna assumono farmaci orali per diabete in quadro di sovrappeso. La paziente è coniugata e non ha figli.

Anamnesi patologica: M.A. è affetta da DM dai 16 anni, senza comorbidità. La diagnosi si basa sull'esito di un OGTT 75g (Oral Glucose Tolerance Test) eseguito su indicazione pediatrica per poliuria e polidipsia. Valori all'epoca della diagnosi: emoglobina glicata (HbA1c) 6%, glicemia a digiuno 69 mg/dl, titolo anticorpale anti-GAD (acido glutammico-decarbossilasi) ed anti-ICA (insula pancreatica) negativi. Dopo un anno di dietoterapia, M.A. è presa in carico dal servizio di diabetologia territoriale e avvia glipizide 5 mg tid per il controllo dell'iperglicemia post-prandiale (valori riferiti fino a 300-400 mg/dl). In seguito, esegue visite di controllo annuali consultando vari specialisti (16 visite presso 10 diabetologi, dal 2003 al 2019).

Precedente iter terapeutico: negli anni la terapia viene modificata alternando metformina, repaglinide, dosi basse e fisse di insulina rapida ai pasti o piccole dosi di insulina rapida al bisogno, queste ultime sospese per ipoglicemie severe. Nel 2009 si dosa il c-peptide in vista

dell'avvio di DPPiV (inibitore della dipeptidil-peptidasi IV), poi non prescritto per ridotta riserva insulinica (valori di c-peptide dosabili, ma ai limiti inferiori). In seguito, M.A. opta per una dieta ipoglicidica ed ipocalorica, nonostante la si esorti ad assumere almeno 1600 Kcal/die.

Follow-up: il compenso glicometabolico in cronico rimane ottimale (HbA1c 5,5-6,2%), ma in costante sottopeso (BMI, Body Mass Index, 16-17 Kg/m²) e con scarsa qualità di vita per le privazioni alimentari.

M.A. non ha sviluppato complicanze croniche: la documentazione rivela assenza di retinopatia (fundus oculi 09/2019), funzionalità renale conservata, senza albuminuria (creatinina 0,68 mg/dl, albumin-to-creatinine ratio 1,04 mg/mmol 07/2019), pervietà dei tronchi epiaortici senza placche ateromasiche (eco-color-doppler 07/2019), normale morfologia e cinesia cardiaca (ecocardiografia 07/2019).

Prima visita (10/2019): si rilevano valori pressori e parametri antropometrici: pressione arteriosa 100/60 mmHg, peso 42 Kg, statura 1,60 m, BMI 16 Kg/m². Un diario glicemico redatto spontaneamente rivela valori inferiori a 130 mg/dl a digiuno, ma spesso superiori a 200 mg/dl nel post-prandiale. Ematochimici recenti: HbA1c 7% e 6,7% (dosaggi 07/2019 e 09/2019), colesterolo totale 157 mg/dl, HDL 61 mg/dl, trigliceridi 48 mg/dl, creatinina 0,59 mg/dl (09/2019). M.A. vive la sua condizione con ansia e frustrazione: nonostante l'impegno nel limitare i carboidrati, persistono picchi iperglicemici spesso sintomatici (astenia, capogiro, cefalea, ipovisus). Lo stile di vita, limitante, è comunque per lei preferibile al rischio di ipoglicemie. Infine, un'eventuale gravidanza non è desiderabile per il timore di trasmettere la patologia.

Prime conclusioni: si pone sospetto clinico di MODY, meritevole di conferma diagnostica tramite test genetico. Il calcolatore di probabilità on-line dà la positività al 75,5%. La probabilità di falso positivo è minore dell'1%, mentre un falso negativo si colloca tra l'1% e il 17%. M.A. prenota un controllo ravvicinato per un approfondimento, la raccolta del consenso informato e quella dei campioni biologici. Nel frattempo, avvia gliclazide a rilascio modificato a basse dosi e prosegue l'automonitoraggio glicemico. Si danno indicazioni per una dieta mediterranea equilibrata per quantità e qualità di macronutrienti.

FOCUS 1. MODY: CRITICITÀ ALLA DIAGNOSI

Il caso di M.A. prova che persistono difficoltà nell'identificare i casi di diabete monogenico e, quindi, nell'impostare per tali pazienti diagnosi e terapia corrette.

MODY (*Maturity Onset Diabetes of the Young*) indica una forma di DM che insorge in età giovanile, non per forza pediatrica. La causa, nota, consiste in un difetto di un singolo gene, di solito a trasmissione autosomica dominante e penetranza variabile (1-3). I primi casi sono descritti negli anni Settanta (4) e, ad oggi, sono stati riconosciuti vari difetti genici che determinano disfunzione β -cellulare ed iperglicemia, con meccanismi differenti. Si distinguono così 14 sottotipi di MODY (MODY1-14) (1), ma altre forme rare si potranno ancora scoprire: infatti alcune classificazioni indicano con MODY X i casi per cui, pur essendo soddisfatti i criteri clinici, non si trovano le mutazioni geniche già descritte (5). Le linee guida americane, invece, distinguono il "diabete neonatale", anch'esso su base genetica ma già evidente nei primi 6 mesi di vita, dai casi insorti in seguito, che configurano il vero e proprio MODY, suddivisibile in soli 4 sottotipi (2). Gli Standard italiani danno specifiche indicazioni per guidare il sospetto di MODY (3), nonostante ciò la pratica clinica presenta criticità, per cui il MODY resta una forma di DM sotto-diagnosticata.

Prevalenza: la reale prevalenza del MODY non è nota e la letteratura riporta stime differenti (dall'1-2% all'1-6% dei casi di DM), con distribuzioni diverse in base all'area geografica ed all'etnia (la maggior parte delle indagini ha riguardato i caucasici, meno spesso gli est-asiatici, di rado afro-americani) [1, 3, 6-7]). Uno studio retrospettivo multicentrico ha coinvolto 15 servizi di pediatria e ha stimato una prevalenza tra i casi di diabete infantile del 6,3% (8). Le divergenze nelle stime si possono in parte spiegare con

la disponibilità e l'evoluzione dei metodi usati per i test genetici. Inoltre, le politiche sanitarie dei diversi Paesi, che includono o meno screening neonatali, influenzano il tasso di riconoscimento della patologia (6, 9).

Un'indagine del Regno Unito (6) ha rilevato una prevalenza minima di 108 casi/milione, dimostrando che fino all'80% dei MODY può non giungere mai a conferma mediante test genetico. Tra le diagnosi mancate, alcune possono essere state attribuite ad altre forme di diabete: il MODY è stato riscontrato nel 2-3% dei diabetici classificati come diabete tipo 2 (DM2) (5, 10-11) e nel 3% dei casi di diabete gestazionale (GDM) (12). Le evidenze scientifiche concordano invece nella distribuzione relativa dei difetti genici responsabili di MODY: l'80% dei casi dipende da alterazioni geniche di GCK (glucochinasi), HNF1A o HNF4A (fattore epatico nucleare 1 α o 4 α), studiate da più tempo (13).

Eterogeneità clinica: il termine MODY racchiude un insieme di forme di DM che condividono ereditarietà e insorgenza precoce. Ad eccezione di tali aspetti comuni, tuttavia, i sottotipi di MODY si manifestano in modo vario, a seconda dell'effetto delle mutazioni genetiche sulla funzione proteica e dell'influenza di fattori ambientali (1, 3, 14, 7). L'età minima di comparsa, a seconda del tipo, varia dalle prime fasi di vita, all'età prepubere o adulta. L'iperglicemia può essere sfumata o marcata, stabile o progressiva e può accompagnarsi ad alterazioni dell'assetto lipidico o a manifestazioni extra-pancreatiche (1, 14).

Le caratteristiche cliniche specifiche per i principali sottotipi di MODY sono riportate in tabella 1.

In genere, il MODY si distingue dal diabete mellito di tipo 1 (DM1) per assenza di autoimmunità e di insulino-dipendenza, benché il titolo anticorpale possa essere negativo anche in alcuni DM1, soprattutto se dosato tardivamente (16). I pazienti MODY possono incorrere in un progressivo esaurimento della secrezione insulinica, ma senza giungere alla chetoacidosi. A paragone del DM2, invece, il MODY insorge più precocemente e, di solito, in soggetti normopeso. Il trial clinico TODAY ha comunque rilevato il diabete monogenico nel 4,5% dei casi pediatrici sovrappeso/obesi prima classificati come DM2 (17). D'altra parte, l'aumento di obesità e sindrome metabolica in età infantile comporta la crescita in parallelo dei DM2.

Il MODY può essere scambiato anche con il GDM. Infatti, casi misconosciuti possono risultare positivi allo scree-

Tabella 1 ◆ Principali sottotipi di MODY e loro caratteristiche cliniche (adattata da 1, 3, 14-15)

SOTTOTIPO	DIFETTO GENETICO	FREQUENZA RELATIVA (ITALIA)	FENOTIPO CLINICO
MODY1	HNF4A	4,6%	Macrosomia e iperinsulinemia neonatali Iperglicemia progressiva Trigliceridi e colesterolo HDL ridotti
MODY2	GCK	67,4%	Basso peso alla nascita Iperglicemia a digiuno stabile
MODY3	HNF1A	14%	Iperglicemia post-prandiale progressiva, glicosuria
MODY5	HNF1B	4,6%	Basso peso alla nascita Iperglicemia progressiva Agenesia/atrofia pancreatica Anomalie genito-urinarie, insuff. renale Alterazioni enzimi epatici e pancreas esocrino, iperuricemia, ipomagnesemia

ning eseguito in gravidanza, con importanti ricadute sulle scelte terapeutiche. I GCK-MODY non diagnosticati, in specie, possono essere scambiati per GDM se si adottano criteri diagnostici stringenti: la soglia di glicemia a digiuno di 92 mg/dl è spesso superata dalle donne MODY2, anche in dietoterapia (18). In tali pazienti, tuttavia, l'incremento glicemico dopo OGTT è di solito più modesto di quanto osservato nel vero GDM (19). È quindi possibile osservare la sovrapposizione di manifestazioni cliniche tra le diverse forme di diabete.

Algoritmi diagnostici: un consensus del 2008 ha fissato i criteri clinici di sospetto per diagnosi di MODY: età <25 anni, almeno 2 generazioni consecutive con DM, assenza di autoimmunità e di terapia insulinica a 3 anni dalla diagnosi (20). In seguito, tali criteri sono stati ridiscussi perché troppo restrittivi. Le attuali linee guida, incluse quelle italiane, offrono una serie di criteri descrittivi fondati perlopiù sulle presentazioni cliniche di GCK- e HNF1A-MODY. La loro applicazione, non sempre facile, consente tuttavia di rilevare solo una parte dei casi di MODY. Infatti, non tutti i dati necessari sono raccolti di routine o con le stesse tempistiche nelle varie realtà locali (21). Di qui l'interesse per la ricerca di biomarcatori diagnostici. Tra questi, il c-peptide potrebbe contribuire a distinguere i MODY dai DM1, benché i primi possano avere valori molto ridotti in caso di alta glucotossicità. Inoltre circa l'8% dei DM1 presenta valori di c-peptide ancora dosabili in età adulta (21). Infine, il profilo lipidico e la proteina C

ultrasensibile hanno valore discriminatorio solo per alcune forme di MODY.

Un lavoro del 2019 conferma che gli autoanticorpi per il DM1 sono ad ora i biomarcatori più affidabili per escludere il MODY. Il test genetico su bambini con DM neodiagnosticato e negativi per 4 autoanticorpi consente di far emergere il 15% dei MODY misconosciuti; il dato giunge al 30% se il test si abbina a familiarità positiva per DM o al 49% in presenza di HbA1c alla diagnosi inferiore al 7,5%. Tuttavia, la positività anticorpale si riscontra anche nell'1% dei soggetti sani e la rilevazione di MODY in assenza di autoimmunità si riduce al 5% se il test genetico è eseguito per ricerca e non indirizzato dal clinico (22).

La selezione dei casi sospetti in base ai criteri clinici è quindi insostituibile: perciò è stato proposto un calcolatore di probabilità del rischio di essere affetti da MODY, combinando in modo ponderato una serie di parametri clinici (età alla diagnosi, necessità di insulina, familiarità, BMI, HbA1c). Il *MODY Probability Calculator* (MPC) è uno strumento di semplice applicazione, accessibile sul web o anche come app per smartphone. È stato validato nel 2012 su pazienti europei minori di 35 anni, con un *cut-off* pari al 25% di valore predittivo positivo (VPP) ed una probabilità pre-test tra 0,7% e 4,6% (23). Il razionale per l'utilizzo di MPC consiste nella rapidità di attuazione che non va a scapito di sensibilità e specificità del test (91% e 94% vs 72% e 91% dei soli criteri: età <25 anni e familiarità per DM) (23).

Percorsi assistenziali: parte della difficoltà diagnostica si deve alla scarsa accessibilità al test genetico (possibile solo presso centri specializzati), ai costi e alla carenza di percorsi condivisi. La maggior parte dei Percorsi Diagnostico-Terapeutici Aziendali (PDTA) locali mutua dalle linee guida nazionali i criteri clinici per il sospetto diagnostico, ma senza offrire *flow-chart* o *timing* precisi per la raccolta dati e la richiesta di esami. Egualmente, non sono previsti pacchetti di prestazioni precostituiti per la ricerca dei biomarcatori. Infine, poiché i MODY non sono un gruppo uniforme, non esiste un follow-up specifico, ma i singoli casi si trattano secondo quanto previsto per il DM2 o per il DM1, in base alle affinità cliniche con uno dei due tipi. D'altro canto, ad oggi, in assenza di sufficienti evidenze *real-world* della gestione del MODY, non è stato possibile fare valutazioni economico-sanitarie (21).

FOCUS 2. BUONI MOTIVI PER FARE DIAGNOSI

Il MODY è caratterizzato dalla disfunzione primitiva della β -cellula e, in particolare, della secrezione di insulina glucosio-indotta (4). Si distingue quindi dalle altre forme di DM in cui *noxe* patogeno determinano distruzione β -cellulare e/o insulino resistenza. Infatti, storicamente è stata osservata nel MODY una normale sensibilità all'insulina e una risposta all'infusione di glucosio in vena in acuto pari a quella di soggetti non diabetici; tuttavia l'infusione prolungata provoca una risposta secretoria simile a quella dei diabetici. Inoltre, il declino della funzione β -cellulare nel tempo può essere minimo o lento e graduale (4).

Studi successivi all'introduzione dei test genetici hanno permesso di rilevare le peculiarità di ogni MODY, legate alla variante genetica causale. Il *management* dei pazienti con MODY richiede quindi una diversa impostazione rispetto a quanto previsto per le altre forme di DM e deve tenere in considerazione la diagnosi genetica e le singolarità dei sottotipi.

Terapia ipoglicemizzante: la terapia varia secondo il tipo di MODY. Il GCK-MODY non richiede farmaci: l'iperglicemia lieve-moderata si controlla con la dieta (1, 3, 14), ma è stato descritto anche l'uso di metformina (4). Nei casi di HNF-MODY, che hanno iperglicemia postprandiale più marcata, la terapia di prima linea prevede sulfaniluree a basse dosi o glinidi, per la loro rapidità d'a-

zione e minor incidenza di ipoglicemie rispetto all'insulina (24). Poiché il MODY è di solito diagnosticato in giovane età e in fase iniziale può essere interpretato come DM1, può rendersi necessario uno switch dall'insulina alle sulfaniluree. Secondo le indicazioni del *National Health Service* inglese, lo switch è indicato per età <40 anni e durata di malattia <20. Il paziente effettua poi un auto-monitoraggio glicemico completo e controlli ravvicinati. Un aumento dell'1% di HbA1c ad un mese fa sospettare il fallimento terapeutico e richiede il ritorno all'insulina (25). In caso di lunga durata di malattia, sovrappeso o scompenso glicemico cronico, le evidenze scientifiche suggeriscono l'aggiunta di sulfaniluree all'insulina (26). Ad oggi, le esperienze con altri farmaci sono limitate e non consentono di avere certezze sull'efficacia e la sicurezza nei MODY delle nuove terapie ipoglicemizzanti, che, quindi, non possono essere utilizzate al di fuori di approcci sperimentali.

Le sulfaniluree restano il caposaldo della cura nella maggior parte dei MODY ove il controllo glicemico non sia garantito dalla dieta, specie per i sottotipi con mutazione di KCNJ11 o ABCC8, determinanti la disfunzione del canale del potassio ATP-dipendente (24).

Il risultato del test genetico orienta i clinici alla terapia appropriata ed è quindi utile richiederlo in tempi brevi. Infatti l'identificazione tardiva del MODY e della sua causa molecolare può provocare un ritardo nella corretta scelta terapeutica che, nel caso di HNF-MODY, rende più probabile l'esaurimento β -cellulare e la necessità di insulina (26).

Complicanze e follow-up: anche l'osservazione clinica dovrebbe essere plasmata sul sottotipo di MODY. Il GCK-MODY, ad esempio, di rado sviluppa complicanze anche se i pazienti mantengono valori glicemici a digiuno non a target, rendendo così superflua la prescrizione di molti controlli clinici (4). Altri MODY, invece, possono sviluppare complicanze microvascolari che vanno monitorate (specie se sono presenti mutazioni di HNF1A, HNF1B, HNF4A, KCNJ11) (1, 14). Inoltre, il follow-up può riguardare anche le manifestazioni extra-pancreatiche, come nel HNF1B-MODY. Infine, il progressivo declino della funzione β -cellulare va seguito poiché la necessità ed il *timing* del trattamento insulinico sono variabili (1), benché le sulfaniluree, almeno nel HNF1A-MODY, paiano ritardarlo e si possano protrarre per decenni (21).

Screening parentale e trasmissione intergenerazionale:

riconoscere il MODY ha benefici anche per i familiari del paziente, grazie a una diagnosi precoce a cascata, pur in assenza di sintomi (1, 14). Ai portatori della stessa variante genica asintomatici si propone la sorveglianza attiva per identificare presto il rialzo glicemico nelle forme progressive ed evitare lo scompenso: l'intervento precoce in pazienti a rischio limita le complicanze micro- e macrovascolari; perciò, di solito, i familiari aderiscono al test genetico (1). Bisogna ricordare, comunque, che mutazioni patogenetiche possono verificarsi de novo: la loro percentuale per ogni MODY non è nota, ma uno studio la stima prossima al 7% per le forme più comuni e fino al 70% per i MODY5.

Il portatore di una variante genica in eterozigosi ha il 50% di probabilità di trasmetterla alla prole che scende, però, all'1% in caso di mosaicismi (mutazione non identificabile nel DNA leucocitario del probando, ma attraverso l'analisi di tessuti).

Gestione del diabete gravidico: le donne con MODY che iniziano una gravidanza possono veder peggiorare il controllo glicemico con necessità di terapia insulinica. Essa si deve però modulare considerando il possibile genotipo del feto che può influenzarne la crescita sia in riduzione sia in senso macrosomico, a seconda che siano portatori di mutazione solo la madre, il feto o entrambi (18, 27). Comunque, per i rischi connessi alla procedura, il test genetico prenatale è indicato solo se la donna deve sottoporsi ad amniocentesi per altri motivi. Le scelte terapeutiche per il controllo glicemico materno sono quindi effettuate, di norma, in base al monitoraggio della crescita fetale (19, 27).

CASO CLINICO: II PARTE

Seconda visita (11/2019). *M.A. mostra un ottimo controllo glicemico post-prandiale e valori bassi occasionali, in assenza di franca ipoglicemia. L'aderenza alla terapia, non ottimale per il timore di ipoglicemie, supera comunque il 70% del tempo in trattamento, che viene confermato.*

La storia di M.A. non permette di affermare con sicurezza l'ereditarietà del DM, in quanto vi sono fattori confondenti (terapia steroidea per la madre, sovrappeso nella zia e nelle cugine, carenza di documentazione per i nonni); tuttavia le generazioni affette sono 3, con possibile trasmissione autosomica dominante. Inoltre, il fenotipo di M.A.

è fortemente indicativo di MODY. La donna ha glicemie a digiuno inferiori a 150 mg/dl e un'iperglicemia in apparenza non progressiva, tratti entrambi compatibili con GCK-MODY. M.A. mostra altresì iperglicemia post-prandiale e sensibilità alle sulfaniluree marcate, il che fa propendere per un HNF1A o un HNF4A-MODY. D'accordo con la paziente, si opta per il sequenziamento di un pannello di geni, anche per l'assenza di indagini sui familiari. Si ottiene il consenso informato e si esegue il prelievo ematico. I campioni e la documentazione sono inviati al laboratorio di Diabetologia ed Endocrinologia dell'IRCCS Casa Sollievo della Sofferenza di San Giovanni Rotondo (FG) dove sono in fase di studio. Si informa la paziente sui possibili esiti del test e sulla prognosi. M.A. si dichiara infine soddisfatta del percorso intrapreso.

FOCUS 3. TEST GENETICO

Metodo: il test di genetica molecolare può consistere nell'analisi di un singolo gene indiziato sulla base delle manifestazioni cliniche. In tal caso si utilizza il sequenziamento diretto con metodo standard (Sanger). Oggi è possibile effettuare anche un sequenziamento massivo parallelo in cui si analizzano in simultanea più geni con la tecnica del *Next-Generation Sequencing* (NGS). Ciò consente di studiare, senza dilatare i tempi, i casi in cui la corrispondenza tra presentazione clinica e possibile difetto genetico non è immediata. Si deve precisare che il pannello NGS non è standard e può variare tra laboratori (21). I geni sono selezionati in base alla letteratura e aggiornati periodicamente alla luce delle nuove conoscenze. Il test, progettato su misura, identifica sostituzioni di basi, piccole inserzioni/delezioni o duplicazioni di piccole regioni geniche all'interno delle regioni codificanti e introniche adiacenti. Attraverso un'avanzata analisi bioinformatica si determina poi la presenza di eventuali varianti nei geni in esame. La mutazione identificata è confermata tramite Sanger su una preparazione indipendente. Limite di entrambi i metodi è che alcune porzioni del genoma umano non sono sequenziabili per ragioni tecniche.

Interpretazione dei risultati: i test genetici, sempre più accessibili ed accurati, consentono di identificare nuove varianti, benché possa essere difficile comprenderne l'effetto biologico.

Se viene rilevata una variante già descritta come patogenetica, le si può attribuire la causa della malattia diabetica: in tali casi si estende ai familiari l'indagine molecolare della variante specifica.

La situazione si complica se viene identificata una variante mai descritta: l'interpretazione dell'eventuale patogenicità della stessa, attribuita seguendo le linee guida (28), necessita di più cautela.

Tra i risultati del test c'è la possibilità che non si identifichi alcuna variante. In tal caso non si può escludere la causa genetica del diabete, ma la si ritiene altamente improbabile in base alle attuali conoscenze.

Purtroppo, la tendenza ad analizzare pazienti altamente selezionati non consente di rilevare la reale distribuzione delle varianti geniche. Si stima però che il 60-65% tra quelle identificate sia di nuovo riscontro, anche per le forme più comuni di MODY (9). Disporre di informazioni cliniche dettagliate, rilevare con il follow-up manifestazioni subcliniche e ripetere l'indagine nei familiari può contribuire a dirimere i dubbi. In conclusione, la diagnosi genetica è necessaria, ma è fondamentale che sia supportata dai dati clinici (28).

TAKE HOME MESSAGE

- Il MODY (*Maturity Onset Diabetes of the Young*) è una forma di DM causata da un difetto in un singolo gene. Si distingue, in generale, per l'ereditarietà e l'insorgenza giovanile.
- Il MODY ha prevalenza ancora incerta e sottostimata. In Italia riguarda circa il 6% del diabete infantile, ma è stato riscontrato anche in adulti prima classificati come DM2 (2-3%) o GDM (3%).
- Le manifestazioni cliniche variano in base alla mutazione genetica responsabile: le più frequenti sono quella della glucochinasi (GCK), che causa lieve iperglicemia a digiuno, e quella del fattore epatico nucleare (HNF), che provoca iperglicemia più marcata, specie post-prandiale, e progressiva.
- Si può sospettare il MODY nei diabetici <30 anni o <45 anni se normopeso e con familiarità suggestiva per trasmissione autosomica dominante. La persistenza di secrezione insulinica residua, la negatività anticorpale per il DM1, l'assenza di chetoacidosi e la sensibilità alle sulfaniluree sono criteri di sospetto aggiuntivi.
- Il *Mody Probability Calculator* agevola la selezione dei casi a rischio, soprattutto per i medici non esperti in questo settore.
- Il test genetico è fondamentale per confermare la diagnosi. L'inquadramento clinico può guidare al sequenziamento di un singolo gene o di un pannello multiplo. L'interpretazione delle varianti riscontrate richiede comunque cautela ed esperienza specifica e potrà essere implementata in futuro attraverso l'analisi di un maggior numero di probandi.
- La terapia del MODY dipende dalla conoscenza del sottotipo specifico. Per il GCK-MODY può essere sufficiente la dieta, mentre per gli HNF-MODY sono indicate le sulfaniluree e può essere necessario il ricorso all'insulina.
- Diagnosticare correttamente il MODY è importante per impostare terapie e follow-up appropriati e specifici, estendere i test diagnostici ai familiari e considerare eventuali implicazioni per la prole.

BIBLIOGRAFIA

1. Naylor R, Knight Johnson A, et al. Maturity-Onset Diabetes of the Young Overview. *GeneReviews*, 2018.
2. ADA. Standards of Medical Care in Diabetes - 2019. *Diabetes Care* 42(Suppl 1): S13-S28, 2019.
3. AMD-SID. Standard Italiani per la Cura del Diabete Mellito, 2018.
4. Fajjans SS, Graeme IB. MODY. History, Genetics, Pathophysiology, and Clinical Decision Making. *Diabetes Care* 34, 2011.
5. Ludovico O, Carella M, et al. Identification and Clinical Characterization of Adult Patients with Multigenerational Diabetes Mellitus. *Plos One* 10(8): 2015.
6. Shields BM, Hicks S, et al. Maturity-onset diabetes of the young (MODY): How many cases are we missing? *Diabetologia* 53, 2010.
7. Carmody D, Naylor RN, et al. GCK-MODY in the US National Monogenic Diabetes Registry: Frequently Misdiagnosed and Unnecessarily Treated. *Acta Diabetologica* 53(5): 703-708, 2016.
8. Delvecchio M, Mozzillo E, et al. Monogenic Diabetes Accounts for 6.3% of Cases Referred to 15 Italian Pediatric Diabetes Centers During 2007 to 2012. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 102(6): 1826-1834, 2017.
9. Althari S, Gloyn AL. When is it MODY? Challenges in the Interpretation of Sequence Variants in MODY Genes. *The Review of Diabetic Studies* 12: 330-348, 2015.
10. Prudente S, Ludovico O, et al. Familial diabetes of adulthood: A bin of ignorance that needs to be addressed. *Nu-*

- trition, *Metabolism & cardiovascular Diseases* 27: 1053-1079, 2017.
11. Pezzilli S, Ludovico O, et al. Insights From Molecular Characterization of Adult Patients of Families With Multigenerational Diabetes. *Diabetes* 67: 137-145, 2018.
 12. Chakera AJ, Steele AM, et al. Recognition and Management of Individuals With Hyperglycemia Because of a Heterozygous Glucokinase Mutation. *Diabetes Care* 38: 1383-1392, 2015.
 13. Hattersley A, Patel KA. Precision diabetes: learning from monogenic diabetes. *Diabetologia* 60: 769-777, 2017.
 14. Costantini S, Contreas G, et al. Quando l'iperglicemia non è né diabete di tipo 1 né di tipo 2: il MODY nella pratica clinica. *Giornale Italiano di Diabetologia e Metabolismo* 36: 155-162, 2016.
 15. Delvecchio M, Ludovico O, et al. Low Prevalence of HNF1A Mutations After Molecular Screening of Multiple MODY Genes in 58 Italian Families Recruited in the Pediatric or Adult Diabetes Clinic From a Single Italian Hospital. *Diabetes Care* 37: 258-260, 2014.
 16. Patel KA, Oram RA, et al. Type 1 Diabetes Genetic Risk Score: a novel tool to discriminate monogenic and type 1 diabetes. *Diabetes* 65(Suppl 7): 2094-2099, 2016.
 17. Kleinberger J, Kenneth C, et al. Monogenic Diabetes in Overweight and Obese Youth Diagnosed with Type 2 Diabetes: The TODAY Clinical Trial. *Genetics in Medicine* 20(Suppl 6): 583-590, 2018.
 18. Misra S, Dornhorst A. Gestational Diabetes Mellitus: Primum non nocere. *Diabetes Care*, Vol 35, Sep 2012.
 19. Royal Devon & Exeter NHS Foundation Trust Department of Molecular Genetics. Management of pregnancy in patients with hyperglycaemia due to disease-causing variants in the glucokinase (GCK) gene. Published on-line. Last checked February 2020.
 20. Ellard S, Bellané-Chantelot C, et al. Best practice guidelines for the molecular genetic diagnosis of maturity-onset diabetes of the young. *Diabetologia* 51: 546-553, 2008.
 21. Misra S, Owen KR. Genetics of Monogenic Diabetes: Present Clinical Challenges. *Current Diabetes Reports* 18, 2018.
 22. Carlsson A, Shepherd M, et al. Absence of Islet Autoantibodies and Modestly Raised Glucose Values at Diabetes Diagnosis Should Lead to Testing for MODY: Lessons From a 5-Year Pediatric Swedish National Cohort Study. *Diabetes Care*, 2019.
 23. Shields BM, McDonald TJ, et al. The development and validation of a clinical prediction model to determine the probability of MODY in patients with young-onset diabetes. *Diabetologia* 55: 1265-1272, 2012.
 24. Bowman P, Sulen A, et al. Effectiveness and safety of long-term treatment with sulfonylureas in patients with neonatal diabetes due to KCNJ11 mutations: an international cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinology*, 2018.
 25. Royal Devon & Exeter NHS Foundation Trust Department of Molecular Genetics. Guidance for transferring HNF1A MODY or HNF4A MODY patients from insulin to sulphonylureas. Published on-line. Last checked February 2020.
 26. Shepherd M, Shields B, et al. A UK nationwide prospective study of treatment change in MODY: genetic subtype and clinical characteristics predict optimal glycaemic control after discontinuing insulin and metformin. *Diabetologia* 2018.
 27. Royal Devon & Exeter NHS Foundation Trust Department of Molecular Genetics. Information on Pregnancy and HNF4A Diabetes. Published on-line. Last checked February 2020
 28. ACMG. Standards and Guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genetics in Medicine*, 2015.

Emergenza COVID-19

Procedura per la realizzazione in remoto delle visite di controllo ambulatoriali programmate nei centri di diabetologia che già seguono le persone con diabete

PROPOSTA ORGANIZZATIVA

Il presente documento viene scritto e condiviso per rispondere alle necessità specifiche in ambito diabetologico, originate dalla situazione di emergenza nazionale da pandemia COVID-19.

La visita di controllo classica viene frazionata nelle sue parti essenziali per poterla adattare meglio all'approccio telematico. Per ogni tappa viene indicata la modalità precisa di realizzazione in Telemedicina, individuando i mezzi da usare che hanno le caratteristiche necessarie. Tutta la procedura di controllo a distanza viene facilitata dal fatto che nei reparti di diabetologia i dati storici della malattia vengono già archiviati da anni nella cartella clinica Smart Digital Clinic, software utilizzato dal 95% dei centri di diabetologia in Italia. L'accesso alla storia clinica del singolo paziente rappresenta infatti un punto di partenza imprescindibile per l'assistenza diabetologica.

L'operatore della struttura di Diabetologia telefona alla persona con diabete che aveva la visita programmata avvisandola della modalità del nuovo controllo a distanza. Il paziente viene informato che tale controllo a distanza è realizzato e organizzato in modo da sostituire la visita di controllo, garantendo la sicurezza e l'efficacia clinica.

La successiva visita di controllo telematica seguirà poi tutte le tappe della visita classica, ma coinvolgendo l'equipe e non solo il medico e scaglionandole nel tempo in funzione delle azioni elettroniche da eseguire. Le tappe previste sono:

- 1) **Il momento "zero"**. Prima della raccolta delle informazioni, è la verifica dei seguenti punti per la possibilità di effettuare la visita in Telemedicina: verifica che il paziente abbia la documentazione sottomano, sia in grado di comprendere le richieste, di leggere e trasmettere i dati rilevanti con adeguati sistemi software che ne garantiscano la sicurezza secondo le norme vigenti e in considerazione delle difficoltà dell'emergenza sanitaria COVID-19. Inoltre andrà verificato che la persona con diabete abbia un indirizzo e-mail e lo utilizzi in modo sicuro; considerando l'emergenza sanitaria, nel caso in cui non vi siano alternative e sempre previa acquisizione di delega da parte del paziente e identificazione del delegato, è possibile acquisire il contatto telefonico ed e-mail di un parente che faccia da facilitatore nell'interazione tra medico e paziente. Questa operazione di verifica può essere effettuata da un infermiere il giorno precedente, in modo da fornire la lista "effettiva" al medico che effettuerà la prestazione.
- 2) **Raccolta delle informazioni recenti**. Queste informazioni potrebbero essere raccolte:

- a. Dal medico durante la visita di controllo telematica e registrate in cartella come si farebbe normalmente in presenza.
 - b. Al telefono, nel caso in cui non vi siano alternative, dall'infermiere che le registra in cartella, prima del contatto telematico con il medico.
- 3) **Visione dell'autocontrollo glicemico domiciliare.** I dati dell'autocontrollo domiciliare possono essere inviati e resi leggibili al medico in diverse maniere a seconda del livello di informatizzazione del paziente:
- a. La persona con diabete in autocontrollo poco o affatto informatizzata potrebbe:
 - i. Dettare all'infermiere i dati della glicemia raccolti nell'ultimo periodo (es. una o due settimane prima della visita);
 - ii. Fotografare le pagine dell'ultimo periodo di autocontrollo inviandole preferenzialmente su sistemi di condivisione file adeguati alle norme di sicurezza, oppure, nel caso in cui non vi siano alternative, come file criptati, con comunicazione del codice di decriptazione fatta al telefono al paziente, e allegati ad una e-mail, poi indirizzata su una e-mail istituzionale del centro di diabetologia. Trattandosi quest'ultima di una trasmissione non sicura, La persona con diabete dovrà essere chiaramente edotta del rischio di usare questo sistema di trasmissione dati.
 - iii. Nell'attuale situazione emergenziale, il paziente, confinato a domicilio e impossibilitato ad utilizzare altri mezzi, potrebbe inviare il profilo glicemico utilizzando applicazioni di messaggistica istantanea (es. WhatsApp). Il medico che accetti questa modalità di trasmissione, anche nei casi in cui non vi siano alternative praticabili, lo fa sotto la propria responsabilità. Non può mai essere accettato lo scambio di file attraverso piattaforme social.
 - b. Il paziente informatizzato in autocontrollo e donne con diabete in gravidanza inviano i dati direttamente nella cartella elettronica del centro così che questa risulti aggiornata e legalmente completa:
 - i. Usando la App MySugr* il paziente potrà inserire manualmente le glicemie di autocontrollo fatte a domicilio partendo da qualsiasi glucometro utilizzato e poi depositarle in maniera sicura nella cartella.
 - ii. Registrando nella nota della stessa applicazione le informazioni a disposizione del paziente relative agli esami di laboratorio e strumentali eseguiti ed ancora non comunicati al medico.

Inoltre, il sistema Smart Digital Clinic – MySugr è in grado di fare automaticamente un triage della urgenza di intervento del medico nella lista dei pazienti che chiedono una visita telematica. Questa funzione potrebbe essere particolarmente utile ai diabetologi che a causa della emergenza siano stati completamente o parzialmente spostati ad altri ruoli assistenziali ma che nel tempo residuo vogliono mantenere il contatto con i propri pazienti.

- c. La persona con diabete che usa il CGM
 - i. Questi pazienti già scaricano le proprie glicemie nel cloud della azienda produttrice del CGM e generalmente permettono l'accesso a quei dati al proprio diabetologo curante.
 - ii. In alternativa, i pazienti possono fotografare le pagine con i dati del CGM inviandole preferenzialmente su sistemi di condivisione file adeguati alle norme di sicurezza, oppure, nel caso in cui non vi siano alternative, come file criptati, con

comunicazione del codice di decriptazione fatta al telefono al paziente, e allegati ad una e-mail, poi indirizzata su una e-mail istituzionale del centro di diabetologia. Trattandosi quest'ultima di una trasmissione non sicura, il paziente dovrà essere chiaramente edotto del rischio di usare questo sistema di trasmissione dati.

- 4) **Raccolta dati laboratorio e complicanze.** In questa fase di pandemia si deve consigliare alla persona con diabete di non recarsi in strutture sanitarie per fare esami routinari di follow-up rinviabili. Nel caso in cui i pazienti li avessero fatti precedentemente, dovrebbero comunicarne l'esito al medico nel corso della visita di controllo a distanza o immetterle nella nota di MySugr.
- 5) **Valutazione della situazione clinica storica e della terapia precedente.** Il medico ha a disposizione le informazioni nella cartella clinica del paziente già presente nel proprio computer.
- 6) **Sintesi della visita e nuova prescrizione terapeutica.** Verrebbe prodotta da Smart Digital Clinic come abitualmente accade e comunicata verbalmente alla persona con diabete nel corso del contatto telefonico con il diabetologo e/o inviata dalla e-mail istituzionale alla mail del paziente. Questo invio dovrebbe avvenire in maniera criptata con comunicazione del codice di decriptazione fatta al telefono al paziente. Il referto deve prevedere la specifica che la visita è stata effettuata in modalità telematica. Nelle realtà che richiedono anche il cartaceo, copia del referto va conservata nella cartella del paziente.

Alla fine della visita il team diabetologico comunica la data del controllo successivo.

Tutte le direzioni sanitarie di riferimento o le Regioni dovrebbero codificare in maniera specifica questo tipo di prestazione.

Si segnala che tutte le soluzioni sopra indicate servono ad evitare lo spostamento dei pazienti utilizzando modalità telematiche; tuttavia, è anche possibile, per qualsiasi ragione organizzativa (quarantena del medico), far lavorare il medico da casa continuando ad usare la cartella Smart Digital Clinic e quindi avendo accesso alla storia del paziente che rappresenta la base della visita di controllo. Questa forma di telelavoro è legata solamente alla autorizzazione dell'Ospedale e alla apertura di una VPN dedicata al medico.

** La App MySugr ha una doppia certificazione di dispositivo medicale di classe 2B ed 1 e risponde alla sicurezza di trasmissione dati secondo il GDPR. È anche l'unica che colloquia direttamente con la cartella Diabetologica. La App è disponibile gratuitamente nel corso della emergenza COVID-19 (come da documento ufficiale della casa produttrice).*

Emergenza Covid-19

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

Data	Redazione	Verifica	Approvazione
.....	Redattori	Processo	
		SGQ	

Gruppo di redazione

-

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

Indice

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

1. Premessa

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

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

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

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

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

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

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

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

2. Scopo/ Obiettivi

Il presente documento ha gli obiettivi di:

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

3. Campo di applicazione

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

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

4. Glossario e Definizioni

DPCM: Decreto del Presidente del Consiglio dei Ministri

DM: Diabete Mellito tipo 1

DM2: Diabete Mellito tipo 2

GDM: Diabete Gestazionale

MMG: Medico di Medicina Generale

SDC: cartella informatizzata Smart Digital Clinic

Inf. Diab.: Infermiere Diabetologia

M. Diab.: Medico Diabetologia

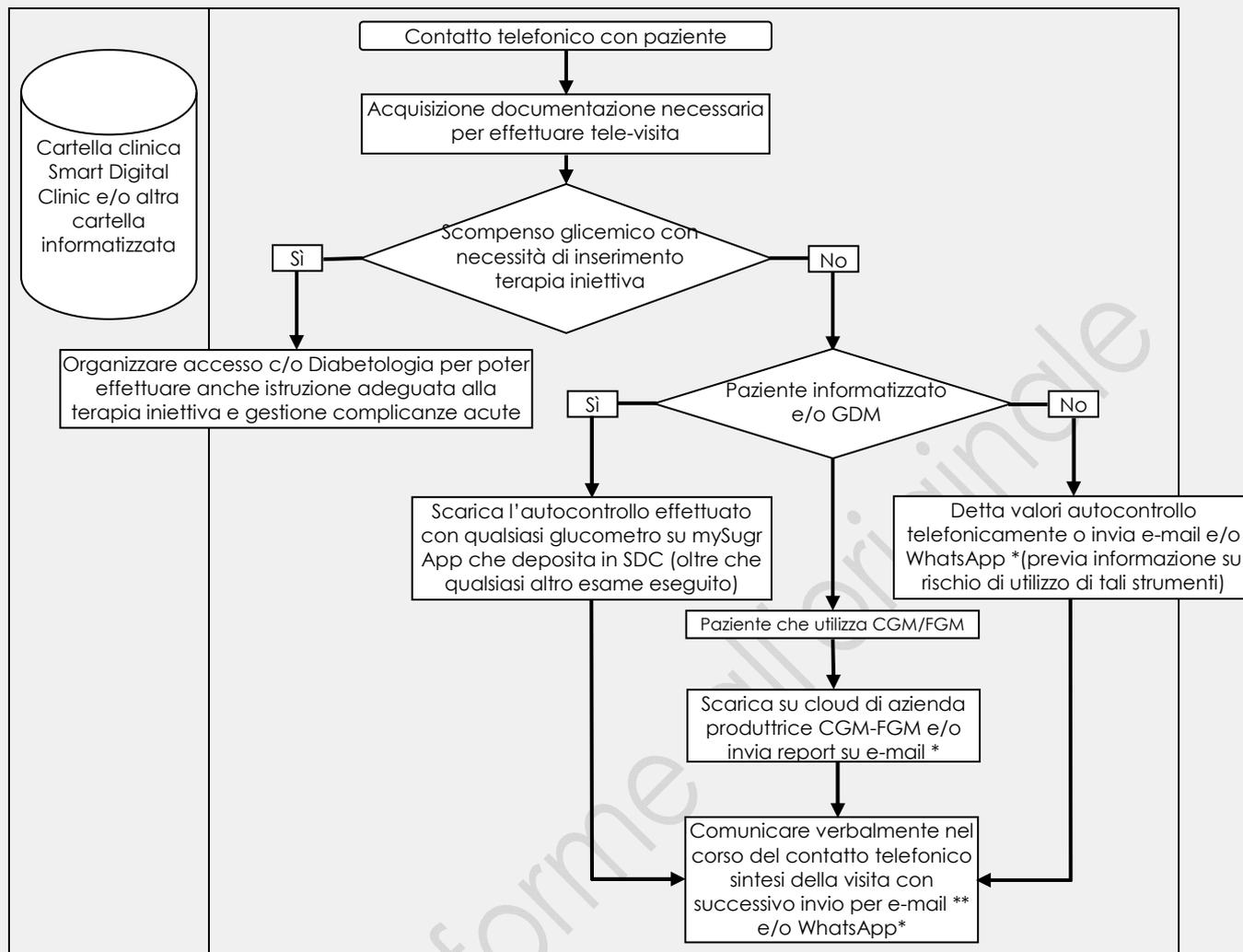
mySugr App: applicazione con doppia certificazione di dispositivo medicale di classe 2B ed 1 rispondente alla sicurezza di trasmissione dati secondo il GDPR. Al momento è anche l'unica applicazione che colloquia direttamente con la SDC. L'applicativo è disponibile gratuitamente nel corso dell'emergenza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

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

VPN: Rete Privata Virtuale

5. Percorso Diagramma di flusso

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



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

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

6. Percorso Responsabilità e descrizione delle attività

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

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

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

Di seguito gli steps necessari:

1) Verifica possibilità di tele-visita:

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

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

2) Raccolta informazioni recenti:

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

3) Visione autocontrollo glicemico domiciliare

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

Paziente poco o affatto informatizzato:

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

Paziente informatizzato e/o donne con GDM:

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

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

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

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

Pazienti che utilizzano CGM/FGM:

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

4) Raccolta dati laboratorio e dati complicanze

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

5) Valutazione situazione clinica storica e terapia precedente

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

6) Sintesi della visita e nuova prescrizione terapeutica

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

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

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

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

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

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

7. Diffusione/conservazione/consultazione/archiviazione

La Direzione della Struttura di Diabetologia:

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

8. Monitoraggio e controllo

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

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

9. Strumenti / RegISTRAZIONI

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

10. Revisione

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

11. Riferimenti

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

12. Indice revisioni

Revisione n°	Data emissione	Tipo modifica	Titolo
0	PRIMA EMISSIONE	

13. Lista di diffusione

.....