

Rivista trimestrale

Proprietà della testata

AMD - Associazione Medici Diabetologi

Proprietà letteraria riservata

© AMD - Associazione Medici Diabetologi

Direzione

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

Editor in Chief

Luca Monge
amd-to.monge@alma.it

Direttore Responsabile

Enrico Sbandi

Editors

Marco Gallo
Giuseppina Russo
Basilio Pintaudi
Andrea Da Porto

Coordinamento editoriale

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

Editore

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

Fondatore

Sandro Gentile

Art direction e progetto grafico

Marta Monge

Copyright

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

Consiglio direttivo AMD

Presidente

Paolo Di Bartolo

Vice-Presidente

Graziano Di Cianni

Consiglieri

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

Segretario

Marco Gallo

Tesoriere

Lelio Morviducci

Presidenti regionali

Abruzzo G. La Penna

Calabria P.F.P. Tripodi

Campania S. De Riu

Emilia Romagna M. Michelini

Friuli-Venezia Giulia C. Miranda

Lazio C. Grande

Liguria M. Patrone

Lombardia R. Dagani

Marche M. Galetta

Molise C. Pedicino

Piemonte-Valle d'Aosta M.C. Ponziani

Puglia-Basilicata M. Modugno

Delegato Basilicata P.S. Bellitti

Sardegna G. Madau

Sicilia S. Corrao

Toscana P. Orsini

Umbria R. Celleno

Veneto-Trentino Alto Adige N. Simioni

Registrazione del Tribunale di Napoli

n. 4982 del 17.07.1998

**Finito di stampare
nel mese di settembre 2020**

Indice

- 100** **EDITORIALE**
Il mondo nuovo – Brave new world
L. Monge
- 102** **RESEARCH ARTICLES**
Effetti indesiderati e persistenza del trattamento con gliflozine in pazienti con diabete mellito tipo 2 - Undesirable effects and persistence of gliflozine treatment in patients with type 2 diabetes mellitus
V. De Mori, A. Balini, D. Bertola, D. Berzi, F. Forloni, G. Meregalli, G. Veronesi, A.C. Bossi
- 111** **Quale futuro per l'educazione terapeutica (ET)? - What future for therapeutic education (TE)?**
M. Riccio
- 118** **PUNTO DI VISTA**
Quale futuro per l'educazione terapeutica? Un commento - What future for therapeutic education? A comment
E. Fraticelli
- 120** **REVIEW**
Il medico, la malattia e Covid-19 - The physician, the illness, the Covid-19
A. De Micheli, S. Parini, M.C. Ponziani
- 126** **La terapia dello scompenso cardiaco nel paziente diabetico - Heart failure therapy in patients with diabetes**
F. Tuccinardi, M. D'Errico, S. De Cosmo
- 135** **CASE REPORT**
Tattamento con l'associazione rivaroxaban/ASA, dopo ri-vascularizzazione endoluminale, in un paziente con arteriopatia periferica multi-complicata. Caso clinico - Treatment with rivaroxaban and ASA, after successful endovascular recanalization, in a subject with multi complicated peripheral arterial disease. Case report
L. Graziani
- 139** **Dalbavancina per il trattamento dei pazienti con infezione da Gram-positivo in piede diabetico: caso clinico - Dalbavancin in the treatment of patients with Gram-positive diabetic foot infection: a case report**
G. Stroffolini, A. Barco, V. Pirriatore, P.L. Guidi, G.M. Boffano, A. D'Avolio, G. Cariti, G. Di Perri
- 143** **POSITION STATEMENT**
Raccomandazioni per la diagnosi del Diabete Gestazionale durante la pandemia COVID-19 - Recommendations for the diagnosis of Gestational Diabetes during the COVID-19 pandemic
E. Torlone, C. Festa, G. Formoso, M. Scavini, M.A. Sculli, E. Succurro, L. Sciacca, A. Lapolla

- 147** **Raccomandazioni per la cura della donna in gravidanza con Diabete tipo 1, Diabete tipo 2 e Diabete Gestazionale durante la pandemia COVID-19 - Recommendations for the care of pregnant women with type 1 Diabetes, type 2 Diabetes and Gestational Diabetes during the COVID-19 pandemic**
E. Torlone, A. Lapolla a nome del Gruppo di Studio AMD - SID Diabete e Gravidanza
- 156** **ATTIVITÀ DEI GRUPPI**
Emergenza coronavirus e stress - Coronavirus emergency and stress
M. Agrusta, F. Pellegrino
- 158** **“Parlo di me con te”. Il progetto AMD/SID – “I talk about me with you.” The AMD/SID project**
M. Agrusta, L. Indelicato, M. Lastretti
- 161** **LE NEWS DI AMD**
Newsletter Annali AMD n. 27 - AMD Annals Newsletter n. 27

Temi

Farmaci e diabete - Cibo e diabete - Esercizio fisico - Educazione terapeutica - Complicanze microangiopatiche - Complicanze cardiovascolari - Complicanze emergenti (odontostomatologiche, epatiche, cerebrali) - Gravidanza e diabete - Tumori e diabete - Piede diabetico - Anziani e diabete - Tecnologie - Diabete in ospedale - Epidemiologia clinica - Ambiente e diabete - Formazione - Clinical Competence - Modelli assistenziali e organizzazione - Qualità della cura - Economia e politiche sanitarie - Ricerca psicosociale - Intelligenza artificiale e diabete - Real World Evidence

Il mondo nuovo

Brave new world

L. Monge¹

¹ Editor in chief JAMD – The journal of AMD.

Corresponding author: amd-to.monge@alma.it

Qualche giorno fa ho ricevuto una telefonata da una cara collega che non sentivo dall'era pre-Covid; un affettuoso saluto e prima del consulto, che era il motivo della telefonata, una battuta: "ma ti sei adattato al nuovo mondo? io no..., no, faccio molta fatica" e poi una serie di considerazioni sull'isolamento, sulla mancanza del contatto umano, sulla comunicazione affidata alle macchine. La crisi accelera la fine di ogni socialità, non si parla di distanziamento fisico, ma di distanziamento sociale! Sarà perché il mondo in questa fase post-pandemia è diventato un mondo, sì globale, ma fatto di un insieme di individui, al massimo di nuclei familiari, ognuno dei quali impegnato a difendere il proprio spazio?

Una narrazione di sapore quasi distopico che mi ha fatto riflettere, e mi sono trovato a pensare alla possibilità di una storia diversa, positiva, che veda in una comunità ritrovata, percepita di fronte all'emergenza come rinnovata, solidale, una nuova consapevolezza anche per la difesa del pianeta... e poi, forse, ora che anche "l'Europa s'è desta".

Probabilmente entrambe le storie hanno fondamento; lascio a voi la scelta – tra le due – di quale sia quella che si imporrà diventando la trama del romanzo del nostro futuro... ma vorrei credere "all'invincibile aspetto comunitario e solidale dell'umano, che l'oggettività della scienza e della tecnica consente di far emergere in tutta la sua evidenza"*.

Tutti questi segni li leggiamo anche in questo numero di JAMD e non posso non partire appunto da una narrazione, quella di Alberto De Micheli, Stefano Parini e Maria Chantal Ponziani, il racconto di chi, medico, è stato malato e ha vissuto il ruolo di paziente. Una riflessione intensa, originale, profonda, sincera che ha già raccolto nella sua anteprima web i commenti positivi di molti colleghi. L'auspicio che ne ricaviamo è che "più consci di essere precari e fragili" potremo lavorare insieme affinché la medicina che verrà sia "più umile e concreta" e più attenta e rispettosa della prevenzione.

Il Covid-19 ha lasciato altri segni.

Due prodotti congiunti AMD-SID: il primo è un progetto promosso dal gruppo Psicologia e diabete che offre la consulenza di psicologi per "gestire il vissuto psicologico dei pazienti affetti da diabete [...] e supportare la gestione della complessità a livello emotivo del

* Cito da: A. Schiavone, *Progresso*. Il Mulino, Bologna 2020.



OPEN
ACCESS

Citation L. Monge (2020) Il mondo nuovo. JAMD Vol. 23/2

DOI 10.36171/jamd.20.23.2.1

Editor Luca Monge, Associazione Medici Diabetologi, Italy

Published July, 2020

Copyright © 2020 Monge. This is an open access article edited by [AMD](#), published by [Idelson Gnocchi](#), distributed under the terms of the [Creative Commons Attribution License](#), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

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

Funding The Author received no specific funding for this work.

diabetologo” e il secondo un PDTA per lo screening e la gestione del diabete in gravidanza durante la pandemia Covid-19 a cura del gruppo di studio Diabete e gravidanza.

In questo numero le glifozine hanno un ruolo centrale con lo studio osservazionale SIDECAR presentato da Valentina De Mori e colleghi che analizza nel *real world* la loro efficacia e l'incidenza di effetti avversi. Il dato che mi ha colpito di più è l'elevata sospensione precoce dei farmaci, addirittura un 38% complessivo, nel 14% per inefficacia e nel 15% per comparsa d'infezioni del tratto genito-urinario, un dato che fa riflettere sul mancato beneficio cardiovascolare per i nostri pazienti. Nascono spontanee alcune domande: perché le glifozine, come peraltro suggerito dalle linee guida, non sono utilizzate indipendentemente dall'effetto sulla glicemia? e l'associazione con i DPP-4 può essere un'opzione da utilizzare in prima battuta per ridurre l'incidenza dei GUTIs?

Particolarmente utile a questo proposito è la rassegna, a primo nome Tuccinardi, sulla terapia dello scompenso cardiaco, rassegna che ribadisce la centralità delle glifozine nel trattamento di questa sindrome e quindi la necessità di un'ottimizzazione del loro utilizzo.

Una particolare attenzione va posta all'articolo di Riccio che nella sua riflessione su dove va l'educazione terapeutica, dopo una puntualizzazione storica sul ruolo dell'ET nella cura del diabete, sostiene convintamente un'evoluzione verso un'educazione terapeutica prevalentemente in senso digitale. L'articolo entra in un dialogo serrato con un commento dell'attuale coordinatore del Gised, Emanuele Fraticelli.

Personalmente penso che come nel caso dello smart-working, dei webinar o della telemedicina,

la tecnologia web ci possa essere di grande aiuto (e di fatto si è dimostrata risolutiva in condizioni di emergenza come quelle determinatesi nel corso dell'epidemia), ma che la prossimità fisica (ora sarà anche rischiosa!) abbia un *plus* incommensurabile in termini di umanità, creatività, dialogo, volontà. Faccio mia, a tal proposito, la chiusura dell'articolo di Fraticelli: “La Rete è centrata sulla malattia. L'educatore è focalizzato sulla persona.”

L'approccio all'innovazione in diabetologia è guidato anche questa volta dal piede diabetico. I due *case report* presentati sono particolarmente interessanti, esplorano infatti trattamenti non ancora abituali ed esperienze che aprono nuove prospettive terapeutiche.

L'articolo di Graziani affronta una condizione di estrema difficoltà come quella del trattamento delle arteriopatie multicomPLICATE nel paziente diabetico, condizioni che spesso esitano in amputazioni maggiori. Il rivaroxaban a basso dosaggio, in associazione alla terapia antiaggregante piastrinica, si propone come trattamento dei nostri pazienti ad alto rischio trombotico.

L'articolo di Stroffolini affronta invece il problema delle osteomieliti da Gram+ e, nel caso di una scelta il più possibile conservativa, il trattamento antibiotico prolungato. Anche in questo caso un antibiotico long-acting come la dalbavancina può essere utile per ridurre tempi di ricovero e i costi di gestione della terapia, quanto mai preziosi in questo periodo, e favorire esiti positivi nel rispetto della *stewardship*.

Che dire... penso che non sia possibile rinunciare ai rapporti umani così come li conosciamo e nell'attesa di ritornare ad abbracciarci, continuiamo a narrare. Buona lettura, buona estate, a presto.

RESEARCH ARTICLE

Effetti indesiderati e persistenza del trattamento con gliflozine in pazienti con diabete mellito tipo 2

Undesirable effects and persistence of gliflozine treatment in patients with type 2 diabetes mellitus

V. De Mori¹, A. Balini¹, D. Bertola¹, D. Berzi¹, F. Forloni¹, G. Meregalli¹, G. Veronesi², A.C. Bossi¹

¹ UOC Malattie Endocrine - Centro Regionale per il Diabete Mellito, ASST Bergamo Ovest, Treviglio (BG). ² Dipartimenti di Medicina e Chirurgia, Centro di ricerca in Epidemiologia e Medicina Preventiva (EPIMED), Università degli Studi dell'Insubria, Varese.

Corresponding author: demorivalentina@gmail.com

Abstract

OBJECTIVE OF THE STUDY SIDECAR (SGLT2-Inhibitors in Diabetes: Evaluation of metabolic Control and Adverse events in the Real-world), is a monocentric prospective observational study performed to monitoring in clinical practice patients with type 2 diabetes (T2D) treated with SGLT2-i to evaluate metabolic and anthropometric evolution during time, as well as the onset of adverse effects (AEs).

Design and methods. Demographic features, T2D duration, and clinical parameters at baseline have been recorded as mean \pm Standard Deviation (SD) for continuous variables, and frequency distribution for discrete variables. A repeated measures regression model was utilized for the evolution during time of parameters. AEs prevalence were recorded with stratification for main clinical and demographic features at baseline.

RESULTS N=220 patients, with 18 months available follow-up, treated with SGLT2-i (N= 19 canagliflozin, 8.6%; N=91 dapagliflozin, 41.4%; N=110 empagliflozin, 50%) monotherapy or in combination according to AIFA indications). Really effective was the action of SGLT2-i on glucose metabolism, with rapid reduction in HbA1c and fasting plasma glucose after 6 months, as well as after 12 and 18 months (HbA1c: -1,0%; fasting plasma glucose: -34,8mg/dL). Weight and BMI showed a satisfying improvement, while waist circumference was statistically significant only after 12 months. Blood pressure, total cholesterol, and renal function were not modified by the treatment. But, apart from the valuable effects on metabolic parameters, 86 patients (39%) suspended SGLT2-i treatment mainly because ineffectiveness (15,7%) or for Genito-Urinary Tract Infections (GUTIs) appearance (14,3%).

CONCLUSIONS Median term follow-up confirms the efficacy of SGLT2-i, but a significant percentage of patients is forced to suspend these drugs especially for GUTIs appearance. Such high prevalence of non-serious AEs limits the potential nephro-cardiovascular benefits related to



OPEN
ACCESS



PEER-
REVIEWED

Citation V. De Mori, A. Balini, D. Bertola, D. Berzi, F. Forloni, G. Meregalli, G. Veronesi, A.C. Bossi (2020). Effetti indesiderati e persistenza del trattamento con gliflozine in pazienti con diabete mellito tipo 2. JAMD Vol. 23/2

DOI 10.36171/jamd.20.20.2.2

Editor Luca Monge, Associazione Medici Diabetologi, Italy

Received April, 2020

Accepted May, 2020

Published July, 2020

Copyright © 2020 De Mori et al. This is an open access article edited by [AMD](#), published by [Idelson Gnocchi](#), distributed under the terms of the [Creative Commons Attribution License](#), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

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

Funding The Authors received no specific funding for this work.

SGLT2-i utilization. A possible chance to reduce GU-TIs should come from single tablet association of SGLT2-i and DPP4-i actually available on the market.

KEY WORDS type 2 diabetes; SGLT2 inhibitors; genito-urinary tract infections; real world evaluation; health education.

Riassunto

OBBIETTIVO DELLO STUDIO SIDECAR (SGLT2-Inhibitors in Diabetes: Evaluation of metabolic Control and Adverse events in the Real-world) è uno studio monocentrico prospettico osservazionale per monitorare pazienti con diabete mellito tipo 2 (DMT2) in trattamento con SGLT-2-i, valutandone i dati metabolici ed antropometrici, ed osservando l'insorgenza di possibili effetti avversi.

DISEGNO E METODI Le principali caratteristiche dei pazienti, la durata di malattia, e i parametri clinici sono stati sintetizzati utilizzando media con deviazione standard per variabili continue e la distribuzione di frequenza per variabili discrete. Per l'andamento nel tempo dei parametri è stato utilizzato un modello di regressione a misure ripetute. È stata analizzata anche la frequenza di insorgenza di eventi avversi, stratificando per le principali caratteristiche cliniche e demografiche al baseline. Sono stati arruolati 220 soggetti maggiorenni in trattamento con SGLT2-i (N= 19 canagliflozin, 8,6%; N=91 dapagliflozin, 41,4%, N=110 empagliflozin, 50%) in monoterapia o in associazione secondo le indicazioni AIFA) con follow-up a 18 mesi

RISULTATI L'effetto sul metabolismo glucidico (già statisticamente significativo dopo 6 mesi) si è confermato a 18 mesi (HbA1c: -1,0%; glicemia basale: -34,8mg/dL) così come la riduzione del peso corporeo e del BMI. Non risultano variati i valori di pressione arteriosa, la colesterolemia totale e la funzionalità renale. Purtroppo, una elevata percentuale di soggetti (39%) è costretta alla sospensione di SGLT2-i o per inefficacia terapeutica (15,7%), o per la comparsa di infezioni del tratto genito-urinario (14,3%).

CONCLUSIONI Viene confermata la rapidità d'azione e l'efficacia dei farmaci SGLT2-i nel modificare i principali parametri metabolici e antropometrici. L'elevato tasso di sospensione deve però far riflettere sul mancato beneficio nefro-cardiovascolare che i pazienti con DMT2 avrebbero potuto trarre dall'azione di tali farmaci. Una possibile opportunità di ridurre simili eventi avversi non gravi può giungere proprio dalle associazioni tra questi farmaci e i DPP4-i.

PAROLE CHIAVE diabete mellito tipo 2, SGLT2 inibitori, infezioni genito-urinarie, osservazione real-world, educazione sanitaria.

Introduzione

Gli inibitori del cotrasportatore sodio-glucosio di tipo 2 (SGLT2i) o "gliflozine" sono una classe di farmaci il cui meccanismo d'azione è indipendente dall'insulina, utilizzati nei pazienti affetti da diabete di tipo 2 (DMT2) sia in monoterapia, sia in associazione a metformina, insulina basale e (più recentemente) con DPP4-i (Di-Peptidyl Peptidasi tipo 4-inibitori) e GLP1-RA (agonisti recettoriali del GLP-1: Glucagon Like Peptide 1). Il principale target degli SGLT2-i è il rene, nel cui tubulo prossimale sono localizzati SGLT 1 e 2, responsabili rispettivamente del 10 e 90% del riassorbimento del glucosio filtrato: il risultato finale è una diminuzione dei livelli glicemici circolanti, con diminuzione della glucotossicità e dell'insulino-resistenza, decremento della produzione epatica di glucosio e miglioramento della funzione beta-cellulare⁽¹⁻⁴⁾. Oltre agli effetti glicemici, si ottiene un calo ponderale per l'incremento della glicosuria, e la riduzione della pressione arteriosa per l'aumentata escrezione urinaria di sodio. Relativamente a possibili eventi avversi gravi correlabili all'utilizzo di SGLT2-i, è segnalato il rischio di chetoacidosi diabetica (DKA), spesso definita "euglicemica" per il rilievo di valori glicemici non particolarmente elevati⁽⁵⁾. Il meccanismo sottostante l'associazione tra SGLT2-i e DKA non è ben noto⁽⁶⁻⁸⁾: elementi scatenanti possono risultare disidratazione, scarsa assunzione di cibo, perdita di peso corporeo, infezioni, vomito, oppure recenti interventi chirurgici, riduzione eccessiva della dose di insulina o scarso controllo glicemico. Un altro grave evento avverso è la gangrena di Fournier, una emergenza urologica rara, seppur temibile, caratterizzata da infezione necrotizzante dei genitali esterni, del piano perineale e perianale che, fortunatamente, ha una prevalenza estremamente bassa come indicato da un recente analisi del sistema di reportistica degli eventi avversi della Food and Drug Administration (FDA) statunitense⁽⁹⁾. Considerando altri eventi avversi gravi, la stessa FDA ha pubblicato un documento di "warning"⁽¹⁰⁾ sul possibile rischio di aumento di fratture in soggetti trattati con canagliflozin. Tale reazione indesiderata era già stata inserita nel foglio RCP, ma FDA ha inteso sottolineare come alcune fratture che hanno interessato gli arti superiori siano occorse dopo sole 12

settimane dall'inizio della terapia con canagliflozin, a seguito di minimi traumatismi. Si è osservata anche una riduzione della densità minerale ossea a carico dell'anca e delle vertebre lombari. Anche nel foglio RCP di dapagliflozin viene riportato un piccolo aumento del numero di fratture in pazienti con insufficienza renale, mentre nel foglio di empagliflozin non vi è menzione di maggior rischio di cedimenti fratturativi. La fisiopatologia di tali cedimenti ossei è stata oggetto di una recente pubblicazione⁽¹¹⁾. Secondo tali Autori, gli SGLT2-i determinano un aumento delle concentrazioni di fosfato nel siero, probabilmente mediante un aumentato riassorbimento tubulare, che potrebbe causare effetti avversi a livello osseo. Inoltre, gli SGLT2-i aumentano le concentrazioni di ormone paratiroideo (PTH) nel plasma che, a loro volta, favoriscono il riassorbimento osseo e aumentano il rischio di fratture. Nello studio CANVAS⁽¹²⁾ svolto su pazienti ad alto rischio cardiovascolare, inoltre, come evento avverso grave venne riscontrato un aumentato rischio di amputazioni degli arti inferiori; tale dato è stato successivamente confermato in soggetti con o senza malattia cardiovascolare o arteriopatia periferica o pregresse amputazioni in uno studio di registro di coorte svolto su nuovi utilizzatori di SGLT2-i in confronto a soggetti posti in trattamento con GLP1-RA⁽¹³⁾. Una analisi cumulativa dei trials effettuati con dapagliflozin non ha raggiunto il potere statistico per valutare il rischio di amputazione degli arti inferiori⁽¹⁴⁾, mentre su questo endpoint non si sono osservate differenze significative nello studio EMPA-REG OUTCOME tra coloro in trattamento con empagliflozin o placebo⁽¹⁵⁾. Dal punto di vista della "safety" cardiovascolare, invece, vi sono robuste evidenze scientifiche relative a tali farmaci. La prima pubblicazione che ha suscitato l'interesse dei clinici è stata quella sugli outcomes cardiovascolari in pazienti con DMT2 posti in trattamento con empa-

gliflozin: studio EMPA-REG OUTCOME⁽¹⁶⁾, un ampio RCT effettuato su 7020 pazienti posti in trattamento con empagliflozin o placebo. Dopo una osservazione clinica media di 3.1 anni, il 10.5% dei soggetti trattati con empagliflozin (490 su 4687) ha manifestato un outcome primario (composito di morte per causa cardiovascolare, infarto miocardico non fatale, ictus non fatale) ridotto del 12.1% vs soggetti nel braccio placebo (282 su 2333, con p=0,04 per superiorità). Il gruppo trattato con empagliflozin ha mostrato una minor probabilità di morte cardiovascolare (38% di riduzione relativa del rischio: RRR), ospedalizzazione per scompenso cardiaco (35% RRR), e morte per tutte le cause (32% RRR). Da segnalare che nei soggetti trattati con empagliflozin si è verificato, come evento avverso non grave, un maggior numero di infezioni genitali, ma non altri eventi indesiderati seri. Successivamente sono comparsi gli studi RCT con dapagliflozin (DECLARE-TIMI 58)⁽¹⁷⁾, canagliflozin (CANVAS)⁽¹²⁾, vari SGLT2-i utilizzati "real-world" (CVD-REAL Nordic e CVD-REAL 2 study, studio EMPRISE)⁽¹⁸⁻²⁰⁾, mentre i dati relativi a ertugliflozin (VERTIS-CV) saranno disponibili dopo la metà del 2020⁽²¹⁾. Relativamente agli effetti renali, ricordando che il DMT2 è tra le cause principali di insufficienza renale a livello mondiale, segnaliamo lo studio CREDENCE⁽²²⁾ precocemente interrotto per i benefici ottenuti da canagliflozin sui rischi compositi renali (insufficienza renale terminale, raddoppio della creatinemia, morte per cause renali). Anche in questa popolazione, oltretutto, si sono evidenziati benefici su mortalità CV, infarto miocardico, ictus e ospedalizzazione per scompenso cardiaco. Interessante, infine, il mancato riscontro di aumentati casi di amputazioni arti inferiori o fratture nel gruppo trattato con canagliflozin. La tabella 1 riassume schematicamente gli effetti collaterali (gravi e non gravi), evidenziando anche i benefici ottenibili con l'utilizzo di SGLT2-i.

Tabella 1 | Rappresentazione schematica riassuntiva dei possibili effetti (collaterali e benefici) degli SGLT2-i.

SGLT2-i: effetti collaterali gravi	SGLT2-i: benefici
DKA	Metabolismo glucidico: ~HbA1c, ~PPG, ~FPG
Gangrena di Fournier	Riduzione peso corporeo
rischio fratture	Riduzione pressione arteriosa
rischio amputazione arti inferiori	Riduzione morte CV
SGLT2-i: effetti collaterali non gravi	Riduzione IMA e Ictus non fatali
Infezioni micotiche e batteriche genitali	Riduzione ricoveri e mortalità per scompenso (anche soggetti non diabetici)
Infezioni micotiche e batteriche urinarie	Riduzione progressione IRC e mortalità renale

DKA: chetoacidosi diabetica; PPG: glicemia post-prandiale; FPG: glicemia basale; CV: cardiovascolare; IMA: infarto miocardico acuto; IRC: insufficienza renale cronica.

Materiali e metodi

SIDECAR (SGLT2-Inhibitors in Diabetes: Evaluation of metabolic Control and Adverse events in the Real-world), è uno studio monocentrico prospettico osservazionale, approvato dal Comitato Etico della provincia di Bergamo. Ha lo scopo di monitorare nella pratica clinica i pazienti con DMT2 in trattamento con SGLT-2-i autorizzati in monoterapia (dapagliflozin, canagliflozin, empagliflozin e più recentemente ertugliflozin) o in associazione pre-costituita con metformina o con DPP4-i, con l'associazione di insulina e (più recentemente) di GLP1-RA, valutando l'andamento nel tempo dei dati metabolici ed antropometrici, osservando l'insorgenza di possibili effetti avversi quali: difficoltà respiratorie, confusione, sensazione di sete eccessiva, vomito, dolore addominale, nausea, perdita di appetito e stanchezza insolita (potenziali segni di DKA); bruciori e fastidi a livello genito-urinario: disuria, stranguria, pollachiuria con o senza iperpiressia; comparsa di vulvo-vaginiti o balanopostiti; segni di irritazione perineale (Genito Urinary Tract Infections: GUTIs); comparsa di fratture sia in segmenti ossei sottoposti a carico, sia in segmenti ossei non sottoposti a carico strutturale. Secondo indicazione dell'AIFA, i pazienti sono stati monitorati ogni 6 mesi dall'inizio del trattamento anche al fine del rinnovo del piano terapeutico. Sulla base della letteratura e dei dati osservati in una casistica composta da pazienti con diabete, reclutati presso il nostro stesso centro, abbiamo ipotizzato una distribuzione multi-normale per l'emoglobina glicata alla visita basale, a 6, 12 e a 24 mesi, con vettore delle medie (8.4%, 7.9%, 7.9%, 8.0%), deviazione standard pari a 1.4 e covarianza 0.8. Inoltre, abbiamo considerato tre scenari di drop-out prima della visita a 6 mesi, ovvero 20%, 25% e 30%. Nello scenario di drop-out peggiore, una numerosità campionaria pari a 75 pazienti è sufficiente per evidenziare come statisticamente significativo un calo medio pari allo 0.5% a 6 mesi con un potere superiore al 90%. Il potere è stato stimato attraverso n=1000 simulazioni ed utilizzando un modello di regressione per misure ripetute (SAS 9.4 PROC MIXED). Le principali caratteristiche demografiche dei pazienti, la durata della malattia, e i parametri clinici quali emoglobina glicata, glicemia a digiuno e post-prandiale, peso e pressione arteriosa sistolica e diastolica alla visita di inclusione nello studio sono state sintetizzate utilizzando media e deviazione standard per variabili continue, e la distribuzione di frequenza per le variabili discrete. Per l'andamento nel tempo dei parametri è stato utilizzato un model-

lo di regressione a misure ripetute come quello utilizzato per il calcolo della numerosità campionaria. È stata analizzata anche la frequenza di insorgenza di eventi avversi e la loro gravità (come riassunto in tabella 1) nella casistica complessiva e stratificando per le principali caratteristiche cliniche e demografiche alla visita di inclusione nello studio.

Risultati

Sono stati presi in esame 220 soggetti maggiorenni (M: 130; F: 90), età media 60.7 anni (DS ± 11.3), durata media di malattia 12.3 anni (± 8.3), con livello di scompenso metabolico: HbA1c media 8.9 (± 1.7), posti per la prima volta in trattamento con SGLT2-i, le cui caratteristiche cliniche al baseline sono riassunte in tabella 2. Sono stati esclusi pazienti con DMT1; soggetti con patologie oncologiche; donne in età fertile non utilizzatrici di metodiche di controllo della fertilità; soggetti con episodi di cistite ricorrente o infezioni micotiche recidivanti delle vie urinarie o degli organi genitali; soggetti con recente (<6 mesi) evento cardio-cerebro-vascolare acuto; soggetti con recente evento fratturativo non traumatico; soggetti con patologia psichiatrica o incapaci di fornire consenso allo studio; pazienti con nota intolleranza ai farmaci inibitori SGLT-2. Tutti i soggetti posti in trattamento con tale classe di farmaci sono stati preventivamente educati a sottoporsi a test per rilevare la presenza di chetoni nel momento in cui avessero presentato sintomi di acidosi al fine di evitare un ritardo nella diagnosi e nella gestione del caso; sono stati inoltre tutti educati ad un adeguato apporto idrico quotidiano, a non rinviare mai la minzione, ad avere una igiene intima preventiva assoluta, a portare indumenti intimi non irritanti, riferendo al medico qualsiasi disturbo o segno irritativo sospetto per GUTIs. I soggetti maggiorenni, senza distinzione di genere, portatori di DMT2, per i quali è disponibile un follow-up sino a 18 mesi, sono stati posti in trattamento con canagliflozin (n=19 pazienti; 8.6%), dapagliflozin (n=91 pazienti, 41.4%) o empagliflozin (n=110 pazienti; 50%) in monoterapia o in associazione con metformina (N=158; 71.8%) e/o DPP4-i e/o GLP-1-RA (N=3; 1.4%) e/o insulina (N=188; 85.5%) e/o sulfaniluree (rappresentata dalla sola gliclazide, N=13; 6%). Nel presente studio non vi sono pazienti posti in trattamento con ertugliflozin, in quanto tale molecola è stata introdotta solo recentemente nel mercato italiano All'arruolamento 151 pazienti (68,6%) risultavano ipertesi, 68 pazienti (30,9%) soffrivano di cardiopatia ischemica

Tabella 2 | Caratteristiche demografiche e cliniche dei pazienti sottoposti a terapia con inibitori di SGLT-2 alla visita basale (n=220).

	Uomini (n=130) / Donne (n=90)		
	Media (DS)	Media (DS)	Media (DS)
Età (Anni)	60.7 (11.3)	59.9 (12.0)	61.8 (10.0)
Durata Malattia (Anni)	12.3 (8.3)	11.9 (8.3)	12.8 (8.2)
Emoglobina Glicata (%)	8.9 (1.7)	8.8 (1.7)	9.0 (1.7)
Glicemia Basale (mg/dl)	183 (63.6)	185.7 (69.5)	178.8 (54.1)
Microalbuminuria (mg/l)	35.5 (96.6)	50.8 (122.9)	13.9 (21.3)
Peso (kg)	94.2 (19.6)	98.4 (19.2)	88.0 (18.5)
Altezza (cm)	166.2 (9.5)	171.7 (7.0)	158.3 (6.6)
Body Mass Index (Kg/m ²)	34.0 (6.4)	33.3 (6.0)	35.0 (6.8)
Sottopeso n. (%) BMI <18.5(Kg/m ²)	0	0	0
Normopeso n. (%) BMI 18.5-24.9 (Kg/m ²)	10 (4.5%)	7/130 (5.4%)	3/90 (3.3%)
Sovrappeso n. (%) BMI 25-29.9 (Kg/m ²)	53 (24%)	38/130 (29.2%)	15/90 (16.7%)
Obesità I grado n. (%) BMI 30-34.9 (Kg/m ²)	70 (32%)	42/130 (32.3%)	28/90 (31.2%)
Obesità II grado n. (%) BMI 35-39.9 (Kg/m ²)	45 (20.5%)	23/130 (17.7%)	22/90 (24.4%)
Obesità III grado n. (%) BMI >39.9 (Kg/m ²)	42 (19%)	20/130 (15.4%)	22/90 (24.4%)
Colesterolo Totale (mg/dl)	178.7 (39.3)	170.0 (38.1)	191.6 (37.8)
Colesterolo HDL (mg/dl)	46.3 (12.7)	42.6 (11.1)	51.7 (13.0)
Colesterolo LDL (mg/dl)	100.2 (35.3)	93.6 (35.2)	110.0 (33.3)
Trigliceridi (mg/dl)	165.7 (89.0)	173.0 (94.2)	155.0 (80.2)
Circonferenza vita (cm)	111.4 (14.2)	112.7 (14.1)	109.5 (14.2)
PA Sistolica (mmHG)	135.6 (16.4)	134.8 (17.8)	136.7 (14.2)
PA Diastolica (mmHG)	78.7 (10.3)	78.8 (11.2)	78.4 (8.9)
Creatinina (mg/dl)	0.92 (0.5)	1.02 (0.6)	0.78 (0.2)
Albuminuria (mg/24 h)	5.05 (93.4)	50 (118.4)	14.06 (20.9)
< 30 mg/24 h	161/220 (73.2%)	87/130 (66.9%)	74/90 (82.2%)
30-300 mg/24 h	56/220 (25.4%)	40/130 (30.7%)	16/90 (17.8%)
>300 mg/24 h	3/220 (1.4%)	3/130 (2.4%)	0

cronica, 22 (10%) manifestavano scompenso cardiaco cronico; in 86 (39%) soggetti erano presenti complicanze microangiopatiche e in 77 (35%) complicanze macroangiopatiche. Le condizioni cliniche concomitanti dei pazienti richiedevano l'assunzione delle seguenti classi di farmaci (citate in ordine decrescente le principali categorie terapeutiche): inibitori del sistema renina-aldosterone-angiotensina (RAAS) (152 pazienti; 69%), antiaggreganti piastrinici (90 pazienti; 40,9%), ipolipemizzanti (87 pazienti; 39,5%), diuretici (72 pazienti; 32,7%), beta-bloccanti (77 pazienti; 35%), calcio-antagonisti (36 pazienti; 16,8%). La tabella 3 riassume l'evoluzione nel tempo dei principali parametri clinici e metabolici. È risultato molto soddisfacente l'effetto sul metabolismo glucidico (rapida riduzione del valore di HbA1c già dopo 6 mesi, e sua persistenza ridotta dopo 12 e 18 mesi) ($p < 0.001$ ad ogni momento di follow-up), con buona evoluzione della glicemia basale, ridottasi di oltre 30mg/dL già al primo semestre e successivamente in ulteriore riduzione dopo 12 e 18 mesi ($p < 0.001$ ad ogni momento di follow-up). Anche l'andamento del peso corporeo e del BMI è rapido ($p < 0.0001$ dopo 6, 12 e 18 mesi), mentre la riduzione dell'adiposità addominale (espressa dalla misura della circonferenza vita) raggiunge la significatività solo dopo 12 ($p < 0.002$), ma non al termine dell'osservazione ($p = 0.06$). Non risultano significativamente variati i valori di pressione arteriosa sistolica e diastolica, la colesterolemia totale e la funzionalità renale (espressa dalla creatininemia). A parte la soddisfacente risposta terapeutica "diabetologica", dobbiamo rilevare che, nonostante l'attento processo educativo, ben 86 pazienti (39%) hanno dovuto sospendere il trattamento precocemente o per mancata efficacia della terapia stessa (HbA1c non a target né in riduzione: 15,7%) mediamente dopo 7 mesi oppure per intolleranza al farmaco causata da GUTIs (14,3%) mediamente dopo 6,5 mesi o, infine, per espressa volontà di non prosecuzione (4,9%) in media dopo 6 mesi (Tabella 4). Nella presente casistica, fortunatamente, non si sono rilevati eventi avversi gravi (DKA, gangrena di Fournier, amputazioni degli arti inferiori), né sono stati riportati casi fratturativi in entrambi i generi.

Discussione

I dati di follow-up a medio termine in una casistica prospettica monocentrica confermano la rapidità d'azione e l'efficacia delle gliflozine nel modificare in senso favorevole i principali para-

Tabella 3 | Variazione tra visita basale e visite successive per i principali parametri di indagine.

Parametro	Media	Deviazione standard	Δ dal basale (ass)	Δ dal basale (%)	p-value ¹
HbA1c (%)					
Basale	8,9	±1.7	-	-	-
6 Mesi	8,0	±1.4	-0.9 (-1.1; -0.8)	-10.5 (-12.2; -8.7)	<.0001
12 Mesi	7,9	±1.3	-1 (-1.2; -0.8)	-11.2 (-13.1; -9.3)	<.0001
18 Mesi	7,9	±1.5	-1 (-1.2; -0.8)	-11.4 (-13.4; -9.4)	<.0001
Glicemia Basale (mg/dl)					
Basale	183,0	±63.6	-	-	-
6 Mesi	151,6	±48.7	-31.3 (-37.6; -25)	-17.4 (-20.9; -13.8)	<.0001
12 Mesi	148,9	±41.4	-34 (-40.8; -27.3)	-18.1 (-21.9; -14.3)	<.0001
18 Mesi	148,2	±51.7	-34.8 (-42; -27.6)	-19.2 (-23.2; -15.2)	<.0001
Peso (kg)					
Basale	94,2	±19.6	-	-	-
6 Mesi	91,2	±19.0	-3 (-3.5; -2.4)	-3.2 (-3.8; -2.7)	<.0001
12 Mesi	90,7	±19.3	-3.5 (-4; -2.9)	-4 (-4.6; -3.3)	<.0001
18 Mesi	90,3	±19.3	-3.9 (-4.5; -3.3)	-4.4 (-5; -3.7)	<.0001
Body Mass Index (BMI)					
Basale	34,0	±6.4	-	-	-
6 Mesi	33,0	±6.2	-1.1 (-1.3; -0.9)	-3.2 (-3.8; -2.7)	<.0001
12 Mesi	32,8	±6.4	-1.2 (-1.4; -1)	-3.9 (-4.6; -3.3)	<.0001
18 Mesi	32,6	±6.1	-1.4 (-1.6; -1.2)	-4.3 (-5; -3.7)	<.0001
Circonferenza Vita (CV)					
Basale	111,4	±14.2	-	-	-
6 Mesi	110,6	±13.1	-0.9 (-2; 0.2)	-0.7 (-1.7; 0.3)	0,1
12 Mesi	109,4	±14.4	-2.1 (-3.4; -0.8)	-2 (-3.2; -0.8)	0,002
18 Mesi	110,2	±12.3	-1.3 (-2.6; 0.1)	-1 (-2.2; 0.2)	0,06
Pressione arteriosa sistolica					
Basale	135,6	±16.4	-	-	-
6 Mesi	134,8	±15.3	-0.7 (-3.1; 1.6)	-0.4 (-2.1; 1.4)	0,5
12 Mesi	136,2	±19.1	0.6 (-2; 3.3)	0.5 (-1.5; 2.4)	0,6
18 Mesi	134,4	±16.9	-1.2 (-3.9; 1.6)	-0.9 (-2.9; 1.1)	0,4
Pressione arteriosa diastolica					
Basale	78,7	±10.3	-	-	-
6 Mesi	77,8	±8.1	-0.8 (-2.3; 0.7)	-0.7 (-2.6; 1.2)	0,3
12 Mesi	78,5	±8.7	-0.1 (-1.7; 1.5)	0.1 (-2; 2.2)	0,9
18 Mesi	78,0	±8.7	-0.6 (-2.3; 1.1)	-0.4 (-2.6; 1.7)	0,5
Colesterolo totale					
Basale	178,7	±39.3	-	-	-
6 Mesi	177,1	±46.8	-1.4 (-7.3; 4.4)	-1.4 (-4.6; 1.8)	0,6
12 Mesi	180,8	±43.2	2.3 (-3.6; 8.1)	1.1 (-2.1; 4.3)	0,44
18 Mesi	181,5	±44.2	2.9 (-3.7; 9.6)	1.5 (-2.1; 5.2)	0,39
Creatinina					
Basale	0,92	±0.5	-	-	-
6 Mesi	0,95	±0.2	0.03 (-0.02; 0.08)	3.7 (1.1; 6.4)	0,25
12 Mesi	0,90	±0.3	-0.02 (-0.08; 0.04)	1.2 (-2; 4.4)	0,47
18 Mesi	0,94	±0.3	0.03 (-0.04; 0.09)	2.9 (-0.6; 6.3)	0,41

Δ dal basale (ass): differenza media da visita basale, per ciascuna visita successiva. Tra parentesi: Intervallo di confidenza al 95%

Δ dal basale (%): differenza media da visita basale, espressa in percentuale, per ciascuna visita successiva. Tra parentesi: Intervallo di confidenza al 95%

1: p-value test differenza ASSOLUTA dal basale diversa da zero.

Stime aggiustate per età, durata della malattia alla visita basale e valore basale del parametro.

Tabella 4 | Cause principali di sospensione del trattamento in 86 (39%) pazienti a 18 mesi di follow-up.

	N	%	Durata trattamento (mesi)
Pazienti che discontinuano			
Perso al follow-up	2	0,9	0 (0; 0)
Intolleranza farmaco	32	14,3	6.5 (4; 12)
Inefficacia terapeutica	35	15,7	7 (4; 11)
Volontà del paziente	11	4,9	6 (4; 7)
Sospeso per intervento chirurgico	6	2,7	17.5 (8; 19)

metri metabolici e antropometrici. Si auspica che tali benefici possano perdurare nei pazienti che persistono con il trattamento. Purtroppo, nonostante l'opera di educazione sanitaria preventiva, una notevole percentuale di soggetti è costretta alla sospensione degli SGLT2-i o per inefficacia terapeutica (15,7%), oppure per la comparsa di GUTIs (14,3%) o per condizioni tali da rendere difficoltosa la prosecuzione della terapia, come nel gruppo di pazienti che volontariamente sospende il trattamento (4,9%). La sospensione è stata definitiva anche in molti soggetti ai quali era stata consigliata momentanea sospensione di SGLT2-i e successivo "re-challenge" (spesso con posologia inferiore rispetto a quanto precedentemente consigliato). L'elevato tasso di sospensione deve far riflettere sul mancato beneficio cardiovascolare che i pazienti con DMT2 avrebbero potuto trarre dall'azione di tali farmaci. In una recente metanalisi⁽²³⁾ non sono state riportate differenze statisticamente significative tra utilizzatori di SGLT2-i e placebo relativamente alla comparsa di eventi avversi seri, mentre si ribadisce l'aumentato rischio di infezioni del tratto urinario (UTI) e genitale (GTI) (eventi considerabili "non-seri"). In confronto con placebo, gli SGLT2-i erano associati ad un significativo aumentato rischio di UTI. Tali aumenti di rischio di infezione erano presenti anche in confronto con altri farmaci comparatori (quali metformina, sulfaniluree, DPP4-i). Il livello di aumentato rischio di GUTIs da SGLT2-i nella pratica clinica quotidiana non è ben chiaro, né è ben noto se questo rischio sia dipendente dal genere o da classi di età e se sia più frequente

all'inizio dell'instaurarsi della terapia con SGLT2-i. A tali quesiti ha tentato di rispondere uno studio retrospettivo di coorte⁽²⁴⁾ basato su dati commerciali statunitensi. In una prima analisi è stata valutata la comparsa di infezioni genitali da candida (vaginiti e vulvovaginiti nelle donne; balaniti, balanopostiti, fimosi e parafimosi negli uomini) in coloro che assumevano SGLT2-i vs DPP4-i. Utilizzando un'analisi PSM (Propensity Score Matched) su 129.994 donne e 156.074 uomini, l'eccesso di rischio (HR) è risultato particolarmente elevato sia per le donne, sia per gli uomini. Tale aumentato rischio era simile comparando gli utilizzatori di SGLT2-i vs GLP1-RA, con maggior evidenza per persone ≥ 60 anni. Non sono state rilevate differenze rispetto al tipo di SGLT2-i utilizzato, ma l'aumento di rischio è già evidente nel primo mese di trattamento e rimane elevato durante tutto il periodo di terapia. Gli Autori concludono che l'utilizzo di SGLT2-i è associato a un rischio triplo di infezioni genitali nella pratica clinica quotidiana. Una possibile opportunità di ridurre tali eventi avversi certamente non gravi, ma limitativi l'utilizzo di SGLT2-i, può giungere proprio dalle associazioni (precostituite o estemporanee) tra questi farmaci e i DPP4-i recentemente immesse sul mercato (associazioni non rimborsabili dal SSN al momento dell'inizio della presente osservazione). Una interessante metanalisi pubblicata da Fadini et. Al⁽²⁵⁾ ha valutato se l'associazione con DPP4-i fosse in grado di ridurre il rischio di GUTIs durante trattamento con SGLT2-i. Gli Autori hanno utilizzato 2 approcci: innanzitutto hanno valutato gli RCTs presenti in letteratura comparando la frequenza di GUTIs in coloro in trattamento con associazione SGLT2-i/DPP4-i rispetto a coloro in trattamento solo con SGLT2-i rilevando come il rischio di infezioni genitali (GTIs) fosse circa dimezzato nei pazienti in terapia combinata rispetto a coloro che assumevano solo SGLT2-i (ratio 0.51, con 95% CI 0.28-0.92). Successivamente hanno valutato la frequenza di GUTIs nel sistema di farmacovigilanza e reportistica di eventi avversi della FDA (FDA AE Reporting System) rilevando come tale rischio era statisticamente ridotto in pazienti in terapia combinata SGLT2-i + DPP4-i (ratio: 0.74, 95% CI 0.61-0.90). L'auspicio, quindi, è che si possa proporre ai pazienti, specie se ad elevato rischio CV e/o a rischio di scompenso cardiaco o di malattia renale evolutiva, un trattamento che risulti ben tollerato, che sia efficace nel controllo glicometabolico e possa garantire una protezione nefro-cardiovascolare nel tempo.

Punti chiave

- Sono stati valutati 220 soggetti maggiorenni (M: 130; F: 90) con diabete mellito tipo 2, di età media 60.7 anni (DS \pm 11.3), durata media di malattia 12.3 anni (\pm 8.3), con livello di scompenso metabolico [HbA1c media 8.9% (\pm 1.7)], posti in trattamento con SGLT2-i che presentano un follow-up sino a 18 mesi.
- I dati confermano la rapidità e l'efficacia delle gliflozine nel modificare in senso favorevole i principali parametri metabolici e antropometrici. Si auspica che tali benefici possano perdurare nei pazienti che persistono con il trattamento a lungo termine.
- Non sono risultati significativamente variati i valori di pressione arteriosa sistolica e diastolica, della colesterolemia totale e della funzionalità renale (espressa dalla creatinemia).
- Una notevole percentuale di soggetti è stata costretta alla sospensione degli SGLT2-i per inefficacia terapeutica (15,7%) oppure, nonostante l'opera di educazione sanitaria preventiva, per la comparsa di GUTIs (14,3%) o per condizioni tali da rendere difficoltosa la prosecuzione della terapia, come nel gruppo di pazienti che volontariamente sospende il trattamento (4,9%).
- L'elevato tasso di sospensione deve far riflettere sul mancato beneficio cardiovascolare che i pazienti con DMT2 avrebbero potuto trarre dall'azione di tali farmaci.

Key points

- 220 patients (M: 130; F: 90) suffering from type 2 diabetes, median age 60.7 years (SD \pm 11.3), median duration of the disease 12.4 years (\pm 8.3), in poor metabolic control [median HbA1c 8.9% (\pm 1.7)], treated with SGLT2-i as add-on, with a follow-up duration of 18 months were included in the study.
- Our data confirm the speed of action and the effectiveness of gliflozins in favorably modifying the main metabolic and anthropometric parameters, wishing lasting benefits in patients who persist with this treatment.
- The values of systolic and diastolic blood pressure, total cholesterol and renal function (expressed by creatinemia) did not significantly change.
- A considerable percentage of subjects presented non-serious AEs: so, patients were

forced to suspend SGLT2-i either for therapeutic ineffectiveness (15.7%) or for the appearance of GUTIs (14.3%) or for difficulties in therapy prosecution, as in the group of subjects who voluntarily discontinued treatment (4.9%) despite the preventive health education performed.

- 5) Such a high prevalence of non-serious AEs limits the potential nephro-cardiovascular benefits related to SGLT2-i utilization.

Gli Autori sono particolarmente grati a tutto il personale sanitario del team diabetologico che ha collaborato al processo di educazione sanitaria continua ed alla raccolta dei dati clinici.

Gli autori dichiarano i seguenti conflitti di interesse per gli ultimi 2 anni

ACB ha ricevuto finanziamenti per ricerca clinica e per partecipazione ad advisory board dalle seguenti aziende farmaceutiche (al di fuori del presente lavoro): Lilly SpA, Novo Nordisk SpA, Sanofi SpA, MSD Italia SpA, Astra Zeneca SpA, Johnson & Johnson SpA, Boehringer Ingelheim SpA, Takeda SpA, Pikdare SpA, Bayer SA. Gli altri Autori non hanno potenziali conflitti d'interesse da dichiarare.

Bibliografia

1. Ferrannini E, Muscelli E, Frascerra S, Baldi S. et al. Metabolic response to sodium glucose cotransporter 2 inhibition in type 2 diabetic patients. *J Clin Invest* 124:499-508. <https://DOI.org/10.1172/JCI72227>, 2014.
2. Merovci A, Solis-Herrera C, Daniele G, Eldor R et al. Dapagliflozin improves muscle insulin sensitivity but enhances endogenous glucose production. *J Clin Invest* 124: 509-514. <https://DOI.org/10.1172/JCI70704>, 2014.
3. Bays H. Sodium Glucose Co-transporter Type 2 (SGLT2) Inhibitors: Targeting the kidney to improve glycemic control in diabetes mellitus. *Diabetes Ther* 4:195-220. <https://DOI.org/10.1007/s13300-013-0042-y>, 2013.
4. Abdul-Ghani MA, Norton L, De Fronzo RA. Role of sodium glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitors in the treatment of type 2 diabetes. *Endocr Rev* 32:515-31. <https://doi.org/10.1210/er.2010-0029>, 2011.
5. European Medicines Agency, EMA/390062/2015 Avviata la rivalutazione dei medicinali per il diabete denominati inibitori del SGLT2 Rischio di chetoacidosi diabetica da esaminare, 2015.
6. Erond N, Desai M, Ways K, Meininger G. Diabetic Ketoacidosis and Related Events in the Canagliflozin Type 2 Diabetes Clinical Program. *Diabetes Care* 38:1680-1686. DOI: 10.2337/dc15-1251, 2015.
7. Rosenstock J. and Ferrannini E. Euglycemic Diabetic Ketoacidosis: A Predictable, Detectable, and Preventable Safety Concern With

- SGLT2 Inhibitors. *Diabetes Care* 38:1638–1642. DOI: 10.2337/dc15-1380, 2015.
8. Peters AL, Buschur EO, Buse JB, Cohan P et al. Euglycemic Diabetic Ketoacidosis: A Potential Complication of Treatment With Sodium–Glucose Cotransporter 2 Inhibition. *Diabetes Care* 38:1687–1693. DOI: 10.2337/dc15-0843, 2015.
 9. Bersoff-Matcha SJ, Chamberlain C, Cao C, Korpeter C, et al. Fournier Gangrene Associated With Sodium–Glucose Cotransporter-2 Inhibitors: A Review of Spontaneous Postmarketing Cases. *Ann Intern Med* 170: 764–769. DOI: 10.7326/M19-0085, 2019.
 10. FDA Drug Safety Communication: FDA revises label of diabetes drug canagliflozin (Invokana, Invokamet) to include updates on bone fracture risk and new information on decreased bone mineral density <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm461449.htm> (visitato il 06/04/2020).
 11. Taylor SI, Blau JE, Rother KI. Possible adverse effects of SGLT2 inhibitors on bone. *Lancet Diabetes Endocrinol* 3:8–10. Epub 2014 Dec 16. DOI: 10.1016/S2213-8587(14)70227-X, 2015.
 12. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, De Zeeuw D et al. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 377:644–57, 2017.
 13. Ueda P, Svanstrom H, Melbye M, Eliasson B et al. Sodium glucose cotransporter 2 inhibitors and risk of serious adverse events: nationwide register based cohort study. *BMJ* 363:k4365, 2018.
 14. Jabbour S, Seufert J, Scheen A, Bailey CJ et al. Dapagliflozin in patients with type 2 diabetes mellitus: A pooled analysis of safety data from phase IIb/III clinical trials. *Diabetes Obes Metab* 20:620–8. doi:10.1111/dom.13124, 2018.
 15. Inzucchi SE, Iliev H, Pfarr E, Zinman B. Empagliflozin and Assessment of Lower-Limb Amputations in the EMPA-REG OUTCOME Trial. *Diabetes Care* 41:e4–5. DOI: 10.2337/dc17-1551, 2018.
 16. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D et al. for the EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 373:2117–28, 2015.
 17. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, Mosenzon O et al. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 380:347–57, 2019.
 18. Kosiborod M, Lam CSP, Kohsaka S, Kim DJ, et al. Lower Cardiovascular Risk Associated with SGLT-2i in >400,000 Patients: The CVD-REAL 2 Study. *J Am Coll Cardiol* 71:2628–39, 2018.
 19. Birkeland KI, Jørgensen ME, Carstensen B, Persson F et al. Cardiovascular mortality and morbidity in patients with type 2 diabetes following initiation of sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors versus other glucose-lowering drugs (CVD-REAL Nordic): a multinational observational analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol* 5:709–17, 2017.
 20. Paterno E, Pawar A, Franklin JM, Najafzadeh M et al. Empagliflozin and the Risk of Heart Failure Hospitalization in Routine Clinical Care. A First Analysis From the EMPRISE Study. *Circulation* 139, 2822–2830. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.039177, 2019.
 21. Cannon CP, McGuire DK, Pratley R, Gagogo-Jaks S et al. Design and baseline characteristics of the eValuation of ertugliflozin efficacy and safety cardiovascular outcomes trial (VERTIS-CV). *Am Heart J* 206:11–23, 2018.
 22. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, Bompoint S, et al, for the CREDENCE Trial Investigators. Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy. *N Engl J Med* 380:2295–2306. DOI: 10.1056/NEJMoa1811744, 2019.
 23. Storgaard H, Gluud LL, Bennett C, Mangus F et al. Benefits and Harms of Sodium-Glucose Co-Transporter 2 Inhibitors in Patients with Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS ONE* 11: e0166125. DOI: 10.1371/journal.pone.0166125, 2016.
 24. Dave CV, Schneeweiss S, Paterno E. Comparative Risk of Genital Infections Associated With Sodium-Glucose co-transporter-2 Inhibitors. *Diabetes Obes Metab*, 21:434–438. DOI: 10.1111/dom.13531, 2019.
 25. Fadini GP, Bonora B, Mayur S, Rigato M, et al. Dipeptidyl peptidase-4 Inhibitors Moderate the Risk of Genitourinary Tract Infections Associated With Sodium-Glucose co-transporter-2 Inhibitors. *Diabetes Obes Metab*, 740–744, 2018.

REVIEW

Quale futuro per l'educazione terapeutica (ET)?

What future for therapeutic education (TE)?

M. Riccio¹

¹ Polo Diabetologico Distrettuale, ASL Napoli2Nord, Distretto 38 Marano - Quarto (NA)

Corresponding author: michele.riccio@aslnapoli2nord.it

Abstract

The exponential increase in cases of type 2 diabetes mellitus (T2DM), particularly in developing countries, is combined with the progressive failure of healthcare facilities to provide adequate assistance.

The role of Therapeutic Education (TE) in the treatment of T2DM has long been certified. However, despite efforts to implement educational interventions, these have proved to be largely insufficient in meeting current needs. Diabetology – like modern medicine – has therefore been looking into digitization as a possible solution.

The increasingly widespread diffusion of the Network and the means for accessing it have in fact triggered a full-fledged race to computerization, a growth that is not always consistent.

TE could not get away from these new circumstances. The digital world offers opportunities for reviewing and updating TE without denying or replacing its recent and prestigious past.

This new way of doing TE, however, requires attention and new skills to be acquired and tested extensively.

KEY WORDS therapeutic education; health literacy; digital therapeutic education; video; social media.



OPEN
ACCESS



PEER-
REVIEWED

Citation M. Riccio (2020). Quale futuro per l'educazione terapeutica? JAMD Vol. 23/2

DOI 10.36171/jamd.20.23.2.3

Editor Luca Monge, Associazione Medici Diabetologi, Italy

Received February, 2020

Accepted February, 2020

Published July, 2020

Copyright © 2020 Riccio et al. This is an open access article edited by [AMD](#), published by [Idelson Gnocchi](#), distributed under the terms of the [Creative Commons Attribution License](#), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

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

Funding This research is supported by funding from Alfa Sigma SpA, Pomezia (RM). The funder had no role in study design, data collection and analysis, decision to publish, or preparation of the manuscript.

Riassunto

L'aumento esponenziale dei casi di Diabete mellito tipo 2 (DMT2), specie nei paesi in via di sviluppo, si accompagna ad una progressiva incapacità delle strutture sanitarie ad erogare adeguata assistenza.

Il ruolo dell'Educazione Terapeutica (ET) nella cura del DMT2 è da tempo certificato. Tuttavia nonostante gli sforzi per attuare interventi educazionali, questi si sono rivelati ampiamente insufficienti a soddisfare le attuali esigenze. Pertanto la Diabetologia, come la moderna medicina, ha cercato nella digitalizzazione una possibile soluzione.

La diffusione sempre più capillare della Rete e dei mezzi per accedervi ha di fatto scatenato una vera e propria corsa all'informatizzazione, una crescita non sempre coerente. A queste nuove situazioni non poteva sfuggire anche l'ET. Il mondo digitale offre l'occasione per creare una rivisitazione della ET, più al passo con i tempi, senza che questo, ovviamente, rinneghi o sostituisca il recente e prestigioso passato.

Questo nuovo modo di fare ET, richiede però delle attenzioni e delle abilità nuove che andranno poi acquisite e ampiamente testate.

PAROLE CHIAVE educazione terapeutica, health literacy, educazione terapeutica digitale, video, social media.

Premessa

Da tempo ormai sia l'OMS che la IDF hanno certificato l'aumento esponenziale delle diagnosi di Diabete Mellito tipo 2 (DMT2) nel mondo⁽¹⁾. Specie a carico dei paesi in via di sviluppo, anche per le mutate condizioni economiche⁽²⁾. In Europa e in Italia l'aumento dei casi di DMT2 ha avuto un trend leggermente meno progressivo⁽³⁾ tuttavia, rispetto al 2000 in Italia vi sono un milione di diabetici in più.

Insieme a questo preoccupante aumento dei numeri relativi al diabete, assistiamo giornalmente ad una tendenziale riduzione della qualità dell'assistenza del diabete in Italia.

In Italia nel corso di questi anni si è avuta una progressiva contrazione nel numero delle strutture destinate all'assistenza delle persone con diabete^(4,5) come pure del personale, sia medico che paramedico. Nel corso degli ultimi anni, infatti, grazie al blocco del turn-over e delle assunzioni, all'applicazione del numero programmato per accedere alla laurea in medicina, alla riduzione dei posti disponibili per accedere alle specialità, si è assistito ad una marcata riduzione nel numero dei medici ed in particolare degli specialisti.

Uno studio pubblicato di recente, a cura di ANAO/ASSO-MED⁽⁶⁾, ha calcolato che da qui a 6 anni mancheranno circa 16500 specialisti e tra questi mancheranno in particolare specialisti in Medicina Interna, Pediatria ed Endocrinologia che sono tra le specialità più spesso coinvolte nella cura delle persone con diabete. A questo progressivo impoverimento delle risorse strutturali e di personale si sovrappone la crescente restrizione delle risorse economiche dedicate alla "cura del diabete" che confligge con l'inevitabile aumento dei costi collegati⁽⁷⁾. Tutto questo finisce per mortificare significativamente la qualità dell'assistenza erogata alla persona con diabete^(8,9).

Il ruolo dell'Educazione Terapeutica (ET) nella cura del diabete

Il ruolo assunto dalla Educazione Terapeutica (ET) nella cura del diabete è stato ormai sancito e certificato da tutte le principali linee guida internazionali

incluse quelle Italiane⁽¹⁰⁻¹²⁾ che ne hanno decretato l'importanza e la "indispensabilità" a partire dalla prima diagnosi del diabete (Tabella 1).

Lo sviluppo della ET si può far risalire al 1905 quando il medico patologo tedesco Karl Von Noorden iniziò ad addestrare i suoi pazienti affetti da diabete, istruendoli sull'alimentazione con corsi di cucina dietetica, per poi continuare in maniera pionieristica, nel corso degli anni 20 fino agli anni 50 con E.P. Joslin a Boston o Lawrence a Londra, ed ancora con Silvestri La Penna a Roma, fino ad arrivare ai lavori di Leona Miller e Jack Goldstein pubblicati in USA nel 1972. Infine nel 1979 le intuizioni di Jean-Philippe Assal, il primo a teorizzare l'ET così come la conosciamo oggi, prendono finalmente corpo con la costituzione del Gruppo di Studio Europeo sulla Educazione Terapeutica.

Da allora l'ET ha fatto passi da gigante, dimostrando⁽¹³⁻¹⁵⁾ come nella cura delle patologie croniche, e in particolare del diabete, il suo ruolo sia ormai da considerare imprescindibile.

Lo sviluppo successivo dell'ET si è poi necessariamente intrecciato con un altro grande topic della educazione alla salute e di promozione della salute: la Health Literacy (HL).

La HL indica "le abilità cognitive e sociali che motivano gli individui e li rendono capaci di accedere, comprendere e utilizzare, le informazioni di cui vengono in possesso per promuovere e preservare il proprio stato di salute" (WHO Health Promotion glossary 1999).

Ci sono forti evidenze che mostrano come pazienti con basso livello di HL e diabete beneficiano molto poco dagli interventi educazionali anche se ben strutturati⁽¹⁶⁻¹⁸⁾.

Il grado di HL è quindi legato al livello culturale delle persone a cui si rivolge, ma in un mondo così trasversale, come quello che noi viviamo attualmente,

Tabella 1 | Dagli Standard di cura Italiani AMD/SID, 2018.

Le persone affette da diabete devono ricevere un'educazione all'autogestione del diabete al momento della diagnosi, prevenendo rinforzi successivi ai fini del mantenimento delle competenze acquisite e prevenzione delle complicanze, al momento della comparsa di ogni nuovo fattore capace di influenzare l'autogestione ed in tutte le fasi di transizione della malattia.

L'intervento educativo deve essere pianificato e strutturato.

L'educazione all'autogestione del diabete va garantita, all'interno del team, da parte delle diverse figure professionali (medico, infermiere, dietista, educatore sociosanitario ed altre figure previste in relazione al setting assistenziale) specificamente qualificate sulla base di una formazione professionale continua all'attività educativa.

molto dipende anche dal linguaggio che noi utilizziamo per comunicare, informare ed educare i pazienti. Quando si adopera il termine “linguaggio” nello specifico, lo si fa nella sua accezione più ampia, che va dal linguaggio puramente verbale, al non verbale per poi arrivare a quello più tipico e caratterizzante i nostri tempi, il linguaggio multimediale⁽¹⁹⁾. Nel corso degli ultimi anni, si sono avviate in Italia ed in Europa diverse iniziative e progetti educazionali, allo scopo non solo di provare l'efficienza dello strumento educativo, ma anche di creare e certificare un modello efficace e funzionale dello stesso. Nel 1996 venne avviato un trial dal Dipartimento di Medicina Interna dell'Università di Torino per valutare l'applicabilità e la trasferibilità del modello educativo della Group Care. Questo trial denominato Progetto ROMEO coinvolse 13 servizi di diabetologia sparsi sull'intero territorio nazionale^(20,21).

Sempre nel 2002 prese l'avvio, concludendosi intorno al 2009, il Progetto AMD ETS (Educazione Terapeutica Strutturata) ad opera del Gruppo AMD ETS⁽²²⁾. Delle 650 strutture diabetologiche, censite in Italia in quel momento, invitate a partecipare, solo 327 presero parte (circa il 50%). Di queste solo 262 sottoscrissero l'impegno a realizzare i corsi. Infine solo 109 hanno effettuato effettivamente i corsi ETS per pazienti diabetici: praticamente meno del 30% del totale delle strutture diabetologiche censite⁽²³⁾.

Nel 2009 è stato poi avviato in Italia il programma educativo “Diabetes Conversation”^(24,25) promosso da IDF Europe in collaborazione con Healthy Interaction⁽²⁶⁾, utilizzando uno strumento didattico sviluppato da quest'ultima, le “Conversation maps”, che si proponeva come interfaccia interattiva per promuovere delle “conversazioni” sui molteplici aspetti del diabete tra gruppi di pazienti, in cui il personale sanitario addestrato, svolgeva il compito di facilitatore e di suggeritore. Il progetto, coordinato in Italia da Mariano Agrusta per conto della Gised⁽²⁷⁾, si è concluso nel 2012 dopo aver coinvolto 1795 operatori sanitari e circa 16000 pazienti nell'arco dei 3 anni. Anche questo progetto, una volta spentosi l'entusiasmo iniziale e la spinta impressa dagli sponsor istituzionali e non, è andato piano piano ad esaurirsi, anche se rimane uno dei progetti più utilizzati dai teams educazionali.

Tutti questi progetti hanno dato dei buoni risultati, confermando l'efficacia clinica della ET^(23,28,29), ma evidenziando ancora una volta i talloni d'Achille di queste metodologie:

- la disponibilità continuativa nel tempo, per numero e formazione specifica, di personale sanitario;

- la disponibilità di spazi dedicati ed adeguati dove poter effettuare gli incontri educazionali;
- l'adeguato riconoscimento da parte del Sistema Sanitario Nazionale italiano della dignità terapeutica dell'ET attribuendole tempo e retribuzione appropriati.

Il ruolo delle moderne tecnologie digitali

Da tempo la moderna medicina, inclusa ovviamente la diabetologia, ha cercato nella digitalizzazione e nella informatica una possibile soluzione ai problemi legati alle sempre più scarse risorse, sia economiche che di personale. Problemi resi ancor più evidenti e pressanti nella realtà economica e sociale italiana.

Quindi quella della Telemedicina è stata ed è una scelta ovvia e obbligata.

La disponibilità della Rete a essere scansionata 24 ore su 24, per ottenere qualsiasi tipo di informazione, incluse quelle relative alla salute, insieme al miglioramento delle tecnologie di collegamento alla rete attraverso gli smartphone e i tablet, ha fatto sì che nell'ultimo decennio, il numero degli accessi a Internet per la promozione della propria salute, per facilitare modifiche al proprio stile di vita e al self-management della salute sia praticamente esploso⁽³⁰⁾.

Secondo un report pubblicato nel 2012 dal Pew Research Center⁽³¹⁾ il 7% degli utenti di smartphone utilizzavano il telefonino per accedere a informazioni di carattere sanitario, e il trend, specie per gli under 35 arrivava fino al 29-35%, mentre i dati italiani più recenti parlano di circa il 74% degli utenti web che fa ricerche di carattere sanitario⁽³²⁾.

Questo ha fatto sì che il mercato delle *app* dedicate alla cura della salute è iniziato a crescere vertiginosamente, come pure il numero degli accessi a internet sui siti dedicati alla salute e al self-management⁽³³⁾.

Nel corso di questi ultimi anni, sono stati numerosi i lavori pubblicati per dimostrare l'efficacia e l'efficienza^(34,35) anche in termini economici, degli applicativi e degli interventi *web-based*, dedicati alla cura del diabete e delle altre malattie croniche. Come pure sono state numerose le *review* sistematiche e le meta-analisi dedicate all'argomento^(36,37).

Quindi sono ormai consolidate le evidenze scientifiche sull'efficienza di Internet nel migliorare gli outcome clinici, nell'aumentare le specifiche conoscenze, nell'ottenere modifiche nei comportamenti

e nello stile di vita, e nel promuovere la partecipazione alla gestione della propria salute⁽³⁸⁾.

Perché il futuro dell'ET è digitale

È ormai evidente che un intervento di ET basato esclusivamente su un approccio tradizionale troverà sempre più difficoltà a essere effettuato. Proposte educazionali come il Group Care, l'ETS, le Conversation maps, per quanto fortemente efficaci nel perseguire e nel raggiungere il loro scopo, sono di fatto, soprattutto nella attuale e futura situazione sanitaria italiana ed internazionale, limitate ad uno sparuto numero di realtà assistenziali, a una élite diabetologica, e quindi poi rivolta a un ristretto ed esclusivo numero di pazienti, escludendo di fatto la stragrande maggioranza delle persone affette da diabete e in particolare quelle facenti parte di situazioni assistenziali più disagiate, dove proprio la frequenza e la prevalenza del diabete e delle sue complicanze è più alta.

Appare quindi chiaro che scegliere la strada della digitalizzazione dell'ET, creare cioè i presupposti per una Educazione Terapeutica digitale (eET), sia ovvia se non addirittura necessaria. La eET offre flessibilità, libertà di accesso, libertà di scelta dei contenuti, libertà di tempo su quando e dove accedere ai contenuti a noi più congeniali.

Secondo i dati dello studio Digital 2019 di WeareAsocial pubblicati di recente in rete⁽³⁹⁾, nell'ampio panorama dedicato ai dati italiani si osserva come il 92% della popolazione totale si connetta a internet e di questi l'85% lo faccia da apparati mobili. Di questi ben l'88% si connette almeno una volta al giorno sul web, inoltre il 92% guarda contenuti video sulla rete. La percentuale più alta di utenti riguarda la fascia di età compresa tra i 25 e i 55 anni (circa il 35%).

Quindi la digitalizzazione non riguarda solo i giovani, quelli che con una geniale intuizione Marc Prensky, scrittore statunitense, innovatore nel campo dell'educazione e dell'apprendimento, ha chiamato "nativi digitali"⁽⁴⁰⁾ ma riguarda anche fasce di età più alte, che non sono sicuramente aliene all'uso del web, quelli che sempre Prensky ha denominato "immigranti digitali".

La scelta quindi di veicolare la ET attraverso contenitori multimediali come i video appare non solo affascinante, ma anche sicuramente efficace⁽⁴¹⁾. L'utilizzo di tecnologie comunicative più moderne, più al passo con i tempi, ma soprattutto maggiormente sintonizzate con i bisogni, le necessità e le caratteri-

stiche dei futuri pazienti con diabete, appare quindi obbligatoria.

In particolare l'uso di strumenti di tipo multimediale, che con la loro rapida e immediata capacità interattiva sono in grado di catturare più facilmente l'attenzione e l'interesse di chi le utilizza, si rende ancor più necessario, anche alla luce dei risultati di una recente ricerca finanziata da Microsoft, che evidenzia come oggi, la capacità dei nostri giovani di mantenere l'attenzione, sia passata dai 12 secondi del 2004 agli attuali 8 secondi (un pesciolino rosso mantiene la propria attenzione con una media di 9 secondi circa)⁽⁴²⁾.

L'educazione terapeutica digitale (eET)

Per creare un'efficace eET occorre curare due aspetti fondamentali:

- la scelta del mezzo attraverso il quale offrire i contenuti educazionali;
- la modalità con la quale questi contenuti multimediali devono essere preparati.

La corretta applicazione di questi due punti è essenziale per la riuscita dell'intervento educazionale garantendo la maggiore diffusione, soddisfazione ed engagement dei pazienti.

LA SCELTA DEL MEZZO

La scelta del mezzo con cui veicolare i contenuti multimediali dipende soprattutto da coloro ai quali intendiamo rivolgerci, in ragione della fascia di età e del grado di eLiteracy posseduto.

Ovviamente per i più giovani, i cosiddetti "nativi digitali", la scelta di Instagram e/o di Facebook e/o di YouTube appare abbastanza ovvia, come ci confermano sia i report pubblicati di recente sull'accesso al mondo digitale⁽⁴³⁾ che un lavoro pubblicato da Gaborrón nel 2018⁽⁴⁴⁾ che peraltro sottolinea come i giovani preferiscano proprio i video come fonte preferenziale per avere informazioni sulla salute.

Per le fasce di età più avanzate, gli "immigranti digitali", va evidenziato come l'età media dei navigatori del web sia di molto salita, e anche il livello di eLiteracy sia enormemente migliorato⁽⁴⁵⁾, tanto che anche per gli ultra sessantenni la scelta di Facebook, Instagram e Youtube appare naturale⁽⁴⁶⁾.

Il vantaggio nell'usare questi media non è solo quello di raggiungere più facilmente i nostri pazienti, ma anche quello di poter monitorare il gradimento, attraverso i "like" ed il rilascio di commenti, dandoci così la possibilità di aggiustare il tiro dei nostri in-

terventi, tarandoli sugli interessi e le richieste degli utenti.

Non va inoltre dimenticata la possibilità di utilizzazione di questo materiale da parte dei “Focus Group” che si creano spontaneamente all'interno dei social, dove ci si sente più liberi di discutere e confrontarsi con “propri pari”.

Per quella fascia di soggetti che continuano ad avere poca dimestichezza con il mezzo digitale e bassa HL e/o eHL (sempre più pochi, ma presenti) una valida alternativa potrebbe essere rappresentata dalla trasmissione dei contenuti multimediali nelle sale di attesa dei poli diabetologici e/o del poliambulatori attraverso sistemi video a circuito chiuso⁽⁴⁷⁾.

LA MODALITÀ

Ormai da tempo le più comuni piattaforme digitali, presentano numerosi esempi di materiale video educativo (VE). Basta fare una semplice ricerca su YouTube e/o Vimeo⁽⁴⁸⁻⁴⁹⁾. Il problema semmai è legato alla qualità degli stessi VE, intesa non solo come qualità tecnica, ma anche qualità scientifica e capacità divulgativa⁽⁵⁰⁾. In Italia inoltre si aggiunge un ulteriore ostacolo, in quanto la maggior parte del materiale video è in lingua inglese. Il materiale VE disponibile in rete presenta diverse criticità che sono fondamentali per valutarne la qualità sia sotto l'aspetto comunicazionale che educativo⁽⁵⁰⁾, anzi nello specifico quest'ultime rappresentano due facce della medesima medaglia, senza l'una non può esserci l'altra.

In particolare, gli elementi da valutare sono:

- la qualità di produzione da un punto di vista tecnico;
- l'aspetto comunicazionale (ad esempio, durata, modalità di esecuzione etc.);
- la presenza di una validazione e/o certificazione scientifica.

Di questi elementi quello forse più importante rimane quello legato all'aspetto comunicazionale. La scelta del format multimediale da utilizzare diventa importantissima se non addirittura critica. Nella costruzione di questa difficile alchimia comunicazionale concorrono numerose esigenze:

- l'età differente dei nostri pazienti;
- il grado differente di HL e di eHL posseduta (dai nostri pazienti);
- le diverse finalità di intervento ossia se deve essere solo didattico oppure se deve incidere sulla complessità dei comportamenti e degli stili di vita⁽⁵¹⁾;
- La realizzazione di un adeguato e persistente engagement della persona con diabete, com-

pito certamente non facile soprattutto con i più giovani che spesso mostrano ridotte capacità di concentrazione e di attenzione.

Apparentemente tutte queste esigenze sembrano difficilmente conciliabili tra loro.

In realtà il formato multimediale che sembra invece racchiudere insieme più o meno tutte queste diverse necessità, è rappresentato dai format video dei “commercial”, ossia dai filmati costruiti sulle regole della pubblicità video⁽⁵²⁾. Questi, infatti, con la loro semplicità, dinamicità, con la loro capacità empatica, il loro potere persuasivo diretto o occulto che sia, sono in grado di coagulare insieme le diverse esigenze legate all'età, al grado di HL, di finalità, di coinvolgimento. Se poi alla preparazione del materiale concorrono degli esperti del settore anche le ovvie necessità di validazione e certificazione delle informazioni presentate sono ampiamente soddisfatte.

Conclusioni

Appare quindi chiaro che l'approccio a una più moderna ET richieda un cambio di passo, un piccolo atto di coraggio, la capacità di guardare oltre, o comunque di sperimentare delle modalità nuove, che non sono in rotta con il passato, ma sono necessarie per traghettarci verso un futuro sempre più digitale. Quindi il ricorso a metodologie apparentemente poco ortodosse rispetto al mondo scientifico, come quello di ricorrere al “marketing digitale”, per poter raggiungere strati sempre più ampi di pazienti, sono in linea con i futuri scenari terapeutici. Anzi personalmente ritengo che sia importante per AMD, che da sempre ha investito nell'ET, farsi promotrice di questo cambio evolutivo.

Addendum

La pandemia da COVID-19 scoppiata subito dopo la stesura e la presentazione dell'articolo a JAMD – The Journal of AMD mi consiglia di aggiungere qualche breve ulteriore riflessione.

Le misure di prevenzione e contenimento del contagio, attraverso la pratica della quarantena e del distanziamento sociale, rendono ancora più attuali ed appropriate le riflessioni riportate nella review.

Infatti la pandemia da COVID-19 se da un lato ha determinato un aumento della complessità assistenziale (applicazione delle misure igienico-sanitarie per la prevenzione e controllo dell'infezione)⁽⁵³⁾ obbligandoci a rimodulare l'intervento assistenziale,

dall'altro ha accelerato il processo di digitalizzazione dei processi sanitari, imponendo il ruolo irrinunciabile delle moderne tecnologie di comunicazione, nella cura delle malattie croniche e, tra queste, il diabete mellito⁽⁵⁴⁾.

Numerose sono le evidenze che mostrano come durante le emergenze nazionali (terremoti, epidemie disastri naturali e non etc.), la diversione delle risorse sanitarie e la conseguenziale interruzione delle cure crea un impatto fortemente negativo nella gestione delle malattie croniche ed *in primis* il diabete⁽⁵⁵⁾.

Questo richiede la programmazione e la preparazione di nuove strategie di intervento volte a mitigare i danni ed a riempire i vuoti lasciati dalla gestione convenzionale delle malattie croniche.

La necessità quindi di fare sempre più ricorso alle risorse digitali, sia in tempo di pace ma soprattutto in tempo di “guerra”, si può considerare indifferibile⁽⁵⁶⁾. Numerosi sono stati infatti i progetti avviati in tal senso dalle diverse Società Scientifiche impegnate nella cura delle persone con diabete, sia per la realizzazione in remoto delle visite di controllo⁽⁵⁷⁾ che quelle rivolte agli interventi educazionali. Un esempio ne è l’iniziativa in diretta giornaliera su Facebook “un’ora con...” presa dall’AMD insieme a SID, SIE e SIEDP⁽⁵⁸⁾.

Bibliografia

1. IDF Diabetes ATLAS Ninth edition, 2019.
2. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/diabetes>
3. https://www.istat.it/it/files//2017/07/REPORT_DIABETE.pdf
4. Branca MT, Buzzetti R, Fedele D, Giorda CB, Manicardi V, Mannino D, Mulas MF, Pinelli L, Squatrito S, Suraci C - Gruppo di lavoro AMD/SID/SIEDP/OSDI- Il Giornale di AMD 2012;15:9.
5. Dati da censimento AMD anni 2003-2014-2016 – XXI congresso Nazionale AMD – Napoli, 17-20 maggio 2017.
6. <http://www.quotidianosanita.it/allegati/allegato8665268.pdf>
7. Bruno G, Aimone B, Panero F. Il Diabete 20 n. 1, 2008.
8. <http://www.siditalia.it/news/1751-14-11-2017-osservatorio-arno-diabete-il-profilo-assistenziale-della-popolazione-con-diabete>.
9. Indagine civica sull’esperienza dei medici in tema di aderenza alle terapie, con focus su farmaci biologici e biosimilari. <https://www.cittadinanzattiva.it>.
10. <https://aemmedi.it/wp-content/uploads/2009/06/AMD-Standard-unico1.pdf>.
11. https://care.diabetesjournals.org/content/42/Supplement_1.
12. <https://www.idf.org/component/attachments/?task=download&id=1268>.
13. Gillett M, Dallosso HM, Dixon S, et al. Delivering the diabetes education and self management for ongoing and newly diagnosed (DESMOND) programme for people with newly diagnosed type 2 diabetes: cost effectiveness analysis. *BMJ*; 341:c4093, 2010.
14. He X, Li J, Wang B, et al. Diabetes self-management education

reduces risk of all-cause mortality in type 2 diabetes patients: a systematic review and meta-analysis. *Endocrine* 55(3):712-731, 2016.

15. Heinrich E, Schaper NC, de Vries NK. Self-management interventions for type 2 diabetes: a systematic review. *EurDiabetesNurs* 7:71-76, 2010.
16. Linee guida per la comunicazione on line in tema di tutela e promozione della salute – Ministero della Salute – Università della Sapienza, Roma, 18, 2010.
17. Overland JE, Hoskins PL, McGill MJ, Yue DK. Low literacy: a problem in diabetes education. *Diabet Med* 10:847-50, 1993.
18. Rothman R, Malone R, Bryant B, Horlen C, DeWalt D, Pignone M. The relationship between literacy and glycemic control in a diabetes disease-management program. *Diabetes Educ* 30:263-73, 2004.
19. Schillinger D, Barton LR, Karter AJ, Wang F, Adler N. Does literacy mediate the relationship between education and health outcomes? A study of a lowincome population with diabetes. *Public Health Rep*; 121:245-54, 2006.
20. Porta M, Trento M, Romeo. Rethink organization to improve education and outcomes. *Diabetic Medicine* 21:644-5, 2004.
21. Miselli V, Monzali E, Accorsi P, Bedogni C, Pagliani U, Zappavigna A, Dotti C, Ferraioli AM, Rossi C, Valenti S, Trento M, Porta M. Valutazione di un intervento secondo il modello assistenziale della Group Care nel diabete di tipo 2 - *G It Diabetol Metab* 29:189-196, 2009.
22. Attività e progetti del gruppo italiano di studi Educazione e Diabete (GISED) il Diabete. 21 n. 4 Dicembre 2009.
23. Gentile S. Il progetto educazione terapeutica strutturata (ETS) di AMD. *Il Giornale di AMD* 12:40-48, 2009.
24. Ciardullo AV, Daghigh MM, Fattori G, Giudici G, Rossii L, Vagnini C. Effectiveness of the kit conversation map in the therapeutic education of diabetic people attending the diabetes unit in carpi, Italy. *Recenti Prog Med* 101:471-474, 2010.
25. Ghafoor E, Riaz M, Eichorst B, Fawwad A, Basit A. Evaluation of diabetes conversation map™ education tools for diabetes self-management education. *Diabetes Spectr* 28:230-235, 2015.
26. <https://healthyinteractions.com/conversation-map-tools>.
27. Agrusta M, Rossi A, Scarpa L. Il programma educazionale strutturato Diabetes Conversation Maps nella gestione terapeutica del Diabete Mellito tipo 2. Paper presented at: Congresso AMD 2009; Rimini, Italy, 2009.
28. Srulovici E, Kay C, Rotem M, Golfenshtein N, Balicer R, Shadmi E. Diabetes Conversation Maps and health outcomes: a systematic literature review. *Value Health* 1:A617-618, 2015.
29. Trento M. et coll. Il modello assistenziale della Group Care e i corsi residenziali su: management del diabete tipo 2 mediante Group Care del Dipartimento di Medicina Interna, Laboratorio di Pedagogia Clinica, Università di Torino - *G It Diabetol Metab* 27:47-53, 2007.
30. Cottrez A. and colleagues - Internet Interventions to Support Lifestyle Modification for Diabetes Management: A Systematic Review of the Evidence - *J Diabetes Complications* 28: 243-251. DOI: 10.1016/j.jdiacomp.2013.07.003, 2014.
31. Holtz B, Lauckner C. Diabetes Management via Mobile Phones: A Systematic Review. *Telemedicine and e-health* 18: 3-175 <https://DOI:10.1089/tmj.2011.0119>, 2012.
32. http://www.quotidianosanita.it/studi-e-analisi/articolo.php?articolo_id=33529.

33. Huang Z, Solijak M, Otto Behm B, Car J. Clinical Relevance of smartphone apps for diabetes management: A global Overview. *Diabetes Metab.Res.Rev* 34, 2018. e2990-<https://DOI.org/10.1002/dmrr.2990>.
34. Whitehead L, Seaton P. The Effectiveness of Self-Management Mobile Phone and Tablet Apps in Long-term Condition Management: A Systematic Review *J Med Internet Res* 016;18:e97 DOI:10.2196/jmir.4883
35. Shen Y and colleagues. Effectiveness of Internet-Based Interventions on Glycemic Control in Patients With Type 2 Diabetes: Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials - *J Med Internet Res* 20:e172. DOI: 10.2196/jmir.9133.
36. Cui M, Wu X, Mao J, Wang X, Nie M. T2DM Self-Management via Smartphone Applications: A Systematic Review and Meta - Analysis. *PLoS ONE* 11: e0166718. DOI:10.1371/journal.pone.0166718.
37. Pereire K. and colleagues. Internet Delivered Diabetes Self-Management Education: A Review - *Diabetes Technology & Therapeutics* 17, 1 - DOI: 10.1089/dia.2014.0155, 2015.
38. Samoocha D. and colleagues. Effectiveness of Web-based Interventions on Patient Empowerment: a Systematic Review and Meta-analysis *J Med Internet Res*; 12:e23 DOI:10.2196/jmir.1286, 2010.
39. <https://www.slideshare.net/DataReportal/digital-2019-italia-it-january-2019-v02>.
40. Prensky M. *Digital Natives, Digital Immigrants. On the Horizon* MCB University Press, 9, 2001.
41. Gabarron E. and colleagues. Preferences and interests of diabetes social media users regarding a health-promotion intervention - *Dove press* - 12 2499-2506 - <http://dx.doi.org/10.2147/PPA.S184369>, 2018.
42. https://www.hwupgrade.it/news/web/la-tecnologia-ha-ridotto-le-nostre-soglie-d-attenzione-a-dirlo-e-microsoft_57290.html.
43. Tackett S. et al. Medical Education Videos for the World: An Analysis of Viewing Patterns for a YouTube Channel. *Academic Medicine* 93, DOI: 10.1097/ACM.0000000000002118, 2018.
44. Gabarron et al. Social Media Use in Interventions for Diabetes: Rapid Evidence-Based Review. *J Med Internet Res* 20:e10303. DOI: 10.2196/10303, 2018.
45. Gimenez-Perez G. et al. Are YouTube videos useful for patient self-education in type 2 diabetes? *Health Informatics Journal*. <https://DOI:10.1177/1460458218813632>, 2018.
46. Madathil CK et al. Healthcare information on YouTube: A systematic review - *Health Informatics Journal* 21:173 - 194. DOI: 10.1177/1460458213512220, 2015.
47. Mohammad A. Khan et al. A Diabetes Education Multimedia Program in the Waiting Room Setting. *Diabetes Ther* 2:178-188. <https://DOI.10.1007/s13300-011-0007>, 2011.
48. Amanda Y, Leong AY e coll. Is YouTube Useful as a Source of Health Information for Adults With Type 2 Diabetes? A South Asian Perspective. *Canadian Journal of Diabetes* 42:395-403.e4 <https://DOI.org/10.1016/j.cjcd.2017.10.056>, 2018.
49. Benjamin K, Woo P. What Can We Learn From Diabetes-Related YouTube Videos? *Canadian Journal of Diabetes*. <https://DOI.org/10.1016/j.cjcd.2018.01.009>, 2018.
50. Abed MA et al. Video-assisted patient education to modify behavior: A systematic review. *Patient Education and Counseling* 97:16-22. <http://dx.doi.org/10.1016/j.pec.2014.06.015>, 2014.
51. Kickbusch I, Pelikan JM, Apfel F, Tsouros AD. *Health literacy - The solid facts* © World Health Organization 2013 - All rights reserved. The Regional Office for Europe - ISBN: 978 92 890 00154. Chapter 12 pg. 59.
52. Kickbusch I, Pelikan JM, Apfel F, Tsouros AD. *Health literacy - The solid facts* © World Health Organization 2013 - All rights reserved. The Regional Office for Europe - ISBN: 978 92 890 00154. Chapter 13 pg 63.
53. Rapporto ISS (Istituto Superiore di Sanità) n. 2/2020 Indicazioni ad interim per un utilizzo razionale delle protezioni per infezione da sars-cov-2 nelle attività sanitarie e sociosanitarie (assistenza a soggetti affetti da covid-19) nell'attuale scenario emergenziale SARS-COV-2.
54. Rapporto ISS (Istituto Superiore di Sanità) n. 19/2020 Indicazioni ad interim per servizi assistenziali di telemedicina durante l'emergenza sanitaria COVID-19.
55. Nicola M and colleagues. The Socio-Economic Implications of the Coronavirus and COVID-19 Pandemic: A Review. *Int J Surg*. pii: S1743-919130316-2. DOI: 10.1016/j.ijsu.2020.04.018, 2020.
56. Mayberry LS, Lyles CR, Oldenburg B, Osborn CY, Parks M, Peek ME. Health Interventions for Disadvantaged and Vulnerable People with Type 2 Diabetes. *Curr Diab Rep* 19:148. DOI: 10.1007/s11892-019-1280-9, 2019.
57. AMD-SID-SIE 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 https://aemmedi.it/wp-content/uploads/2020/03/PROTOCOLLO-TELEMEDICINA-COVID19-AMD_SID_SIE_28_03_20.pdf, 2020.
58. Progetto "Un'ora con AMD-SID-SIEDP" – contenuti educativi multimediali in diretta Facebook <https://aemmedi.it/covid-19-informazioni-per-i-pazienti>, 2020.

Quale futuro per l'educazione terapeutica? Un commento

What future for therapeutic education? A comment

E. Fraticelli^{1,2}

¹ SSD Diabetologia ed Endocrinologia, ASL CN2, Alba-Bra. ² GISED (Gruppo Italiano di Studio Educazione e Diabete).

Corresponding author: emanuele.fraticelli@gmail.com

L'articolo "Quale futuro per l'educazione terapeutica?" di M. Riccio, pubblicato in questo stesso numero di JAMD, mi ha indotto a ragionare sul significato dell'educazione terapeutica e sulla sua attuale identità nel nuovo scenario comunicativo offerto dal web.

Solo pochi mesi orsono, a luglio 2019 ad Assisi, il GISED, Gruppo Italiano di Studio su Educazione e Diabete ha avuto modo di affrontare questo tema durante un Corso di formazione dal titolo "Tecnologia, Web, App nella cura del diabete. Nuove sfide in educazione terapeutica: a che punto siamo?".

Gli stimoli di riflessione proposti nell'articolo sono estremamente interessanti e pongono fortemente l'accento sull'importanza vitale di percorrere strade nuove e contemporanee, nell'esercizio dell'azione educativa rivolta ai nostri pazienti.

Ricordo che l'OMS definisce l'educazione terapeutica come un'azione continua che consiste nell'«aiutare la persona malata e la sua famiglia a comprendere la malattia e il suo trattamento, a collaborare alle cure, a farsi carico del proprio stato di salute, a conservare e migliorare la propria qualità di vita».

Si tratta di un atto complesso quindi, più articolato e profondo dell'educazione sanitaria, finalizzato alla cura e che diventa cura essa stessa nella cronicità. L'educazione terapeutica presuppone un dialogo bidirezionale, l'ascolto attento, la costruzione di una relazione efficace che stabilisca una sintonia di intenti tra malato e curante.

L'etimologia stessa della parola educazione la differenzia da altre forme di azione didattica, laddove educare significa tirare fuori qualcosa di nascosto (ex ducere) in contrapposizione a istruzione che vuol dire inserire, portare dentro nozioni, informazioni.

L'educazione non è l'insegnamento che plasma e dà forma ma è un atto che trae dalla persona ciò che ha da sviluppare di proprio, di autentico. La persona educata è colei che conosce il valore delle cose nella propria vita e se ne avvale per utilizzare le conoscenze acquisite cooperando al percorso di cura a vantaggio della propria salute.

L'educazione presume l'interazione tra due o più soggetti attivi, l'istruzione richiede che la persona sia passiva, prona a ricevere. Non sono così importanti, nel secondo caso, l'ascolto, la scelta accurata del linguaggio, dei tempi e degli strumenti della comunicazione, che sono invece cruciali nell'educazione terapeutica tanto che alcuni autori l'han-



Citation E. Fraticelli (AMD) (2020). Quale futuro per l'educazione terapeutica? Un commento. JAMD Vol. 23/2

DOI 10.36171/jamd.20.23.2.4

Editor Luca Monge, Associazione Medici Diabetologi, Italy

Received February, 2020

Accepted February, 2020

Published July, 2020

Copyright © 2020 Fraticelli. This is an open access article edited by [AMD](#), published by [Idelson Gnocchi](#), distributed under the terms of the [Creative Commons Attribution License](#), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

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

Funding The Authors received no specific funding for this work.

Competing interest The Author declares no competing interests.

no definita una vera e propria *postura professionale* per l'operatore sanitario che la svolge.

Date queste premesse alcune conclusioni sull'auspicata trasformazione dell'educazione terapeutica in un soggetto digitale, la c.d. eET, appaiono quantomeno ottimistiche anche per gli argomenti portati a sostegno.

Nell'articolo si parla di competenze digitali ma queste, nella popolazione italiana, a quanto dicono i dati ISTAT, sono ancora piuttosto deficitarie se confrontate con quelle di altri Paesi, con ampie differenze tra le Regioni e tra le aree urbane e rurali. Tra le ragioni che vengono addotte dalle famiglie per giustificare il mancato accesso al web oltre alla indisponibilità della banda larga e lo scarso interesse per la rete, la più rappresentata è l'incapacità di utilizzare Internet (58.4% di media nazionale).

Nelle famiglie composte esclusivamente da ultrasessantacinquenni solo il 34% dispone di un collegamento a banda larga. Le punte minime di competenza digitale almeno di base si riscontrano proprio nella fascia di età 65-74 aa (15%), e se pensiamo che il 65% circa della popolazione con diabete mellito, verso la quale dovrebbe essere orientato il maggior sforzo educativo, ha oltre 65 anni (Annali AMD, Studio Arno) possiamo comprendere come, almeno ad oggi, lo sfruttamento pieno delle potenzialità offerte dal mezzo digitale e dal web sia difficile e proiettabile in un futuro per il momento ancora non prossimo. Condivisibile è il vantaggio che i social media offrono nel raggiungere con facilità un'ampia coorte di persone e la possibilità che concedono di creare dei *focus group* di discussione e confronto, ma i temi trattati e le soluzioni proposte spesso sono prive di filtri e di controllo e il sistema della cattura del gradimento attraverso i *like* e i commenti, se da un lato può orientare sugli interessi della comunità di dialogo, dall'altro, può essere fuorviante e amplificare punti di vista e posizioni personali provocatorie e disinformative.

Il risvolto negativo della libertà di accesso e di scelta dei contenuti multimediali è anche la libertà di non accedervi, di interromperli quante volte si vuole rendendo il flusso delle informazioni frammentario

e scollato e quindi non adatto a penetrare e ad essere compreso dall'utente. D'altra parte la rete, a mio modo di vedere, mette realmente alla prova la capacità di concentrazione e attenzione di ciascuno, ricca com'è di stimoli distraenti continui, *pop up*, *viral advertising* che rendono difficoltoso seguire in modo efficace qualsiasi contenuto multimediale.

La selezione delle fonti è un altro punto critico. Gli over 55 dichiarano di non saper distinguere tra risorse di valore e quelle di scarsa qualità. L'utente cerca soprattutto informazioni senza confronti con altri per non sentirsi giudicato o imbarazzato e in genere visita siti e portali che hanno il primato nell'indicizzazione, ma quasi mai quello dell'affidabilità.

Nella ricerca di risposte in cui credere per trovare rifugio al senso di smarrimento e di incertezza che la malattia dà, spesso ci si accontenta di una spiegazione alternativa, non approfondita e spesso priva di basi scientifiche. In mancanza di un *case manager* competente, l'ansia prende il sopravvento, alimentando la ricerca compulsiva di informazioni che portano ad un confuso *melting pot* di dati disorganici.

L'ascolto quindi e la relazione che da questo origina diventano fondamentali per costruire un rapporto educativo. La presa in carico dei problemi e l'accompagnamento della persona nel suo percorso di cura sono ineludibili.

Se si vuole educare un paziente lo si deve ascoltare per comprendere cosa poter tirare fuori dalla sua esperienza, dal suo vissuto, e renderlo una risorsa di cura.

Non si tratta mai di persuasione come in un *commercial*, ma di condivisione.

Il mezzo digitale e il Web rappresentano strumenti formidabili per veicolare informazioni sanitarie ma, credo, con un fine che può essere divulgativo, didattico e addestrativo (*video tutorials*, *slide show*) ma non educativo. L'informazione e l'addestramento sono infatti parti del complesso atto educativo ma non ne rappresentano l'anima che è invece nel rapporto tra le persone, nella presenza, nei comportamenti, nelle parole, nelle espressioni, nei gesti.

La Rete è centrata sulla malattia. L'educatore è focalizzato sulla persona.

E questa differenza è tutto.

REVIEW

Il medico, la malattia e Covid-19

The physician, the illness, the Covid-19

A. De Micheli¹, S. Parini², M.C. Ponziani³

¹ Residenza San Camillo, Genova; ACISMOM Genova. ² UOC Medicina Interna, Ospedale del Delta, AUSL Ferrara. ³ SSD di Diabetologia, ASL Novara.

Corresponding author: a.de.micheli@alice.it

Abstract

Often doctors feel alien to the disease, they think that it is a problem of patients, that it does not touch them and will not touch them directly: however, when for some reason they get sick, the perspective changes totally. Getting Covid-19 is a profoundly different experience, because it is a disease known for three months, for which natural history is not known and no drug treatment is safe and effective. There is no evidence-based security, only fear, empirical care and the deep loneliness of isolation. In such a dramatic situation, randomized controlled trials would be vital, but you have to learn while acting, treating and producing data together. The western world was unprepared for this event, forgetting that epidemics have always been scourges for the humanity and that they require a community-centered approach. It is now necessary to break the cycle of “panic-then-forget” and to pursue the priority of funding and the implementation of effective preparation interventions. After the Covid-19 outbreak, medicine will be more humble and concrete and will have a different view of prevention. We too will be more aware of being precarious and fragile.

KEYWORDS Covid-19, severe acute respiratory syndrome coronavirus 2.



OPEN
ACCESS



PEER-
REVIEWED

Citation A. De Micheli, S. Parini, M.C. Ponziani (2020) Il medico, la malattia e Covid-19. JAMD Vol. 23/1

DOI 10.36171/jamd20.23.1.15

Editor Luca Monge, Associazione Medici Diabetologi, Italy

Received April, 2020

Accepted April, 2020

Published April, 2020

Copyright © 2020 De Micheli. This is an open access article edited by [AMD](#), published by [Idelson Gnocchi](#), distributed under the terms of the [Creative Commons Attribution License](#), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

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

Funding The Authors received no specific funding for this work.

Riassunto

Spesso i medici si sentono estranei alla malattia, pensano che essa sia un problema dei pazienti, che non li tocca e non li toccherà direttamente: tuttavia, quando per qualche motivo si ammalano, la prospettiva cambia totalmente. Ammalarsi di Covid-19 è una esperienza profondamente diversa perché si tratta una malattia conosciuta da tre mesi, per la quale la storia naturale non è nota e nessun trattamento farmacologico è sicuro ed efficace. Non esiste nessuna sicurezza fondata sulle prove, ma solo timore, cure empiriche ed la profonda solitudine dell'isolamento. In una acuzie come questa gli studi randomizzati controllati sarebbero di vitale importanza, bisogna tuttavia imparare mentre si agisce, insieme curare e produrre dati. Il mondo occidentale è arrivato impreparato a questo evento dimentico che le epidemie sono sempre state flagelli per l'umanità e che esse richiedono un approccio centrato sulla comunità. È necessario ora rompere il ciclo di “panico-poi-dimenticare” e perseguire la priorità di finanziamento e attuazione di interventi di preparazione efficaci. Dopo l'epidemia di Covid-19 la medicina

sarà più umile e concreta ed avrà una visione diversa della prevenzione. Anche tutti noi saremo più consci di essere precari e fragili.

PAROLE CHIAVE Covid-19, sindrome respiratoria acuta grave coronavirus 2.

Spesso i medici si sentono estranei alla malattia. Anche i più empatici, vicini ai pazienti, abituati a curare patologie croniche pesantemente intrusive sulla vita quotidiana, sentono di essere dei professionisti, dediti con passione alla cura, allo studio ed all'assistenza e che la malattia sia un problema dei pazienti, che non li tocca e non li toccherà direttamente. Poi, magari con il passare degli anni, qualche piccolo avviso personale arriva, la banale ipertensione arteriosa o un ricovero per un intervento chirurgico o una malattia intercorrente e comprendiamo di essere anche noi "dall'altra parte". Sicuramente a questo punto l'empatia cresce esponenzialmente, perché vediamo la malattia dal di dentro, ed in un attimo capiamo cose che non avevamo mai capito, nonostante lunga attenzione, dedizione, dialogo e studio. Covid-19 è stata una esperienza unica, inattesa, profondamente diversa. In gennaio la malattia era in Cina, molto lontana da noi⁽¹⁾. In fondo in anni recenti si erano contenute la diffusione di SARS (Severe acute respiratory syndrome) nel 2002-2003 e MERS (Middle east respiratory syndrome) nel 2012, pur con letalità rispettivamente del 10% e 30%, influenza aviaria da virus A/H5N1 nel 2009⁽²⁾ e di un flagello tremendo come la malattia da virus Ebola nel 2013-2016, con una letalità stimata fra il 50 ed 70%⁽³⁾. Avevamo buone speranze! In seguito la diffusione nel mondo, il rapido arrivo in Italia, dapprima in zone limitate, poi sempre più diffuse, l'arrivo nei nostri ospedali dei malati, talora rapidi cambi di mansioni professionali per poter far fronte ad una epidemia di una entità mai vista in anni recenti.

Poi, per alcuni di noi, il grande salto: ci siamo ammalati di Covid-19, nonostante avessimo seguito tutte le regole preventive⁽⁴⁾. Per altro in buon compagnia, visto che dati preliminari indicano che almeno il 15% degli operatori sanitari ha contratto una infezione da SARSCoV-2⁽⁵⁾. Purtroppo qualcuno non ce la fatta, come l'amico Italo Nosari, cui va tutto il nostro commosso rimpianto.

Prima di ammalarci abbiamo dovuto affrontare sfide professionali nuove: l'organizzazione multidisciplinare della assistenza ad una malattia infettiva epidemica grave, la gestione di risorse scarse, da ottimizzare spesso con scelte dilaceranti⁽⁶⁾, il rapporto con malati gravi e spaventati, la loro terribile solitudine lontani dalle famiglie⁽⁷⁾ e separati da noi da di-

spositivi di protezione che impediscono qualunque messaggio non verbale di partecipazione e conforto, la morte silenziosa degli anziani, pur curati⁽⁸⁾.

L'esperienza di Covid-19, come medici-malati, è stata unica. Siamo ormai abituati da anni ad una medicina clinica rigorosamente scientifica, basata sulla EBM: rischio assoluto, rischio relativo, intervalli di confidenza, diagnosi e terapie guidate da una efficacia dimostrata e misurabile⁽⁹⁾. Covid-19 è un altro mondo: una malattia conosciuta da tre mesi, per la quale nessun trattamento farmacologico è sicuro e dimostrato efficace!⁽¹⁰⁾ Per questo, con un poco di disagio, non abbiamo potuto che passare alle note sette alternative alla EBM⁽¹¹⁾:

- eminenza (quanti virologi, pneumologi, infettivologi abbiamo ascoltato basandoci sul loro rassicurante curriculum)
- veemenza (chiedersi desolati se Boris Johnson avesse ragione)
- eloquenza (ascoltare centinaia di interviste di colleghi "very smart")
- provvidenza (quanto rassicurante è stato ascoltare il Papa)
- diffidenza (la intrusione del nostro genoma evidence based in ciò che ascoltavamo)
- paura (questa è la compagna quotidiana che ci ha permesso di essere buoni pazienti, non riotosi medici ammalati)
- certezza (questa proprio è mancata)

La storia naturale della malattia, totalmente ignota fino a gennaio 2020 e tuttora non ben definita e mutante, caratterizzata dalla temuta e solo parzialmente prevedibile tempesta interleuchinica⁽¹²⁾, è stata descritta dai primi report cinesi⁽¹³⁾ ed italiani⁽¹⁴⁾, i fattori di rischio ed i criteri prognostici si stanno definendo⁽¹⁵⁾, pur con molti rischi di bias e problemi nell'applicabilità clinica⁽¹⁶⁾.

L'approccio terapeutico è stato assolutamente empirico: paracetamolo come sintomatico, antibiotici comunque ma sulla base di scelte soggettive, corticosteroidi prima negati e poi entrati nell'uso comune⁽¹⁷⁾, l'esclusione di alcuni FANS per presunti effetti negativi^(18,19), il discusso⁽²⁰⁾ ma comune uso della idrossiclorochina (verisimilmente sia antivirale che immunomodulatrice)^(21,22), la proposta di farmaci biologici⁽²³⁾, i diversi schemi di terapia antivirale⁽²⁴⁾, l'introduzione della eparina a basso peso molecolare per le complicanze tromboemboliche descritte nel tempo⁽²⁵⁾, la polemica scientifica, per altro priva di fondamenti basati sulle prove, sui farmaci che agiscono sul sistema renina angiotensina^(26,27). E forse non è finita.

Il vero problema è che in una acuzie come questa le prove sono limitate e gli RCT sarebbero di vitale importanza: bisogna tuttavia imparare mentre si agisce. L'obiettivo congiunto di questo sforzo integrato è quello di massimizzare i risultati a breve termine (il miglior recupero possibile dei pazienti che devono essere trattati ora) e i risultati a lungo termine (il percorso più veloce per la scoperta e la diffusione di nuovi trattamenti realmente efficaci). Se il problema dell'“apprendimento mentre si fa” non si risolve, il periodo di carenza ed attuazione di trattamenti efficaci sarà lungo e aumenterà il periodo in cui la società deve sopportare le misure di salute pubblica. Questo non è quindi un problema solo per i ricercatori: risolverlo compete insieme alla politica, ai funzionari pubblici, alle aziende private, ai centri sanitari, ai medici e alla comunità di ricerca, al pubblico. Il mondo affrontò un'epidemia simile nel 1919, e milioni morirono, nonostante attente misure di igiene pubblica (Figura 1) non dissimili dalle attuali. Inoltre i medici all'epoca cercarono di trattare l'influenza spagnola con il chinino: un secolo dopo, è stupefa-

cente porsi la stessa domanda per l'efficacia di farmaci analoghi⁽²⁸⁾. Fortunatamente oggi un grande contributo per la rapida crescita delle conoscenze è dato dall'intelligenza artificiale e dal machine learning, sia per la ricerca clinico epidemiologica sui grandi dati che per la ricerca biologica di base⁽²⁹⁾. Certo per noi medici-malati questa incertezza cui non siamo abituati, ha moltiplicato il più umano dei sentimenti di fronte alla malattia: la paura! La statistica ci aiuta, sappiamo che la mortalità in Italia, pur con tutti i limiti delle misurazioni, legati soprattutto alla variabilità del denominatore⁽³⁰⁾, si è attestata intorno al 11.9%, prevalentemente in fasce già ad alto rischio (il 98.8% dei morti con una o più altre patologie, il 48.6 % con tre o più malattie contribuenti alla morte)⁽³¹⁾. Quindi lo 88.1% dei malati guarisce! Tuttavia l'esperienza di essere di fronte ad un morbo sconosciuto è davvero unica ed inquietante, ci riporta ad un senso concreto del male, della sofferenza, della morte, che – difesi dal nostro tecnicismo – eravamo stati tentati di glissare o quanto meno di pensare misurabile e controllabile. E la solitudine dell'isolamento aggiunge ulteriore peso!

Purtroppo il mondo occidentale è arrivato impreparato a questo evento, sostanzialmente remoto, ma non completamente imprevedibile. Nel 2019 il report del Global Preparedness Monitoring Board, A World at Risk, aveva chiarito che il punto chiave non era se ci sarebbe stata una nuova pandemia, ma *quando*⁽³²⁾. Inoltre un mondo sempre più affollato, globalizzato e ricco di scambi rapidissimi a grandi distanze, combinato alla realtà biologica della rapida evoluzione del genoma dei virus animali a RNA verso quello umano – 1% in giorni vs. 1% in otto milioni di anni – spiega ampiamente perché crescano le malattie zoonotiche⁽³³⁾.

Ci siamo concentrati per anni, e forse non a torto, sulle malattie croniche degenerative, sulla prevenzione cardiovascolare, sulla prevenzione e cure delle neoplasie, sulla medicina centrata sulla persona. Abbiamo dimenticato che le epidemie sono sempre stati flagelli per l'umanità⁽³⁴⁾ e che esse richiedono un approccio centrato sulla comunità, la rapidità di interventi per contenere la diffusione, la flessibilità del sistema ospedaliero per affrontare emergenze gravissime, la capacità di stratificare rapidamente i pazienti per gli interventi più appropriati^(35,36) ed eticamente corretti⁽³⁷⁾, la garanzia di cure domiciliari tempestive, anche con l'utilizzo della telemedicina^(38,39), che evitino un sovraccarico non sostenibile di malati che necessitano di terapie intensive, inevitabilmente carenti rispetto ad una richiesta travolgente. L'epidemia ha anche reso difficile se non

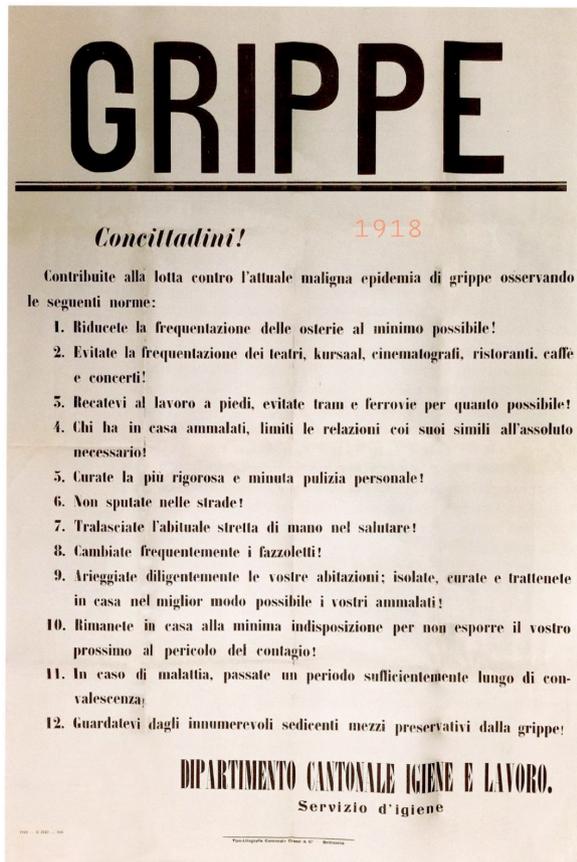


Figura 1 Misure adottate per il contenimento e la gestione dell'emergenza epidemiologica da influenza spagnola.

impossibile garantire gli standard abituali per le cure ospedaliere ed ambulatoriali non direttamente legate alla stessa ed ha costretto a mutare le priorità diagnostiche e terapeutiche⁽⁴⁰⁾. La protezione degli operatori è stata inizialmente carente, creando un circolo vizioso di trasmissione di infezione⁽⁴¹⁾.

L'epidemia richiede un cambio di prospettiva verso un concetto di cura centrata sulla comunità; abbiamo dolorosamente capito di avere necessità di esperti in salute pubblica ed epidemie, ma questo purtroppo non è stato ad oggi un obiettivo prioritario dei decisori. Manca l'esperienza sulle condizioni epidemiche, capace di guidare scelte per evitare comportamenti epidemiologicamente negativi. L'epidemia ha identificato una globale crisi umanitaria e di salute pubblica, più che un fenomeno di cura intensiva⁽⁴²⁾. La prospettiva per il futuro deve muoversi nella prospettiva della comunità.

Un recente studio in 182 paesi ha utilizzato 18 indicatori dello strumento SPAR (State Party Annual Reporting) per sviluppare cinque indici di capacità di risposta ad eventi epidemici: (1) prevenire, (2) rilevare, (3) rispondere, (4) capacità di abilitare delle funzioni, (5) prontezza operativa. Le nazioni sono state classificate in cinque livelli, in cui il livello 1 indicava il livello più basso di capacità nazionale e il livello 5 il più alto.

In sintesi:

- 52 Nazioni (28%) avevano capacità di prevenzione ai livelli 1 o 2 e 60 (33%) capacità di risposta ai livelli 1 o 2.
- 81 (45%) paesi avevano capacità di prevenzione e 78 (43%) capacità di risposta ai livelli 4 o 5, indicando che questi paesi erano pronti operativamente.
- 138 (76%) paesi hanno ottenuto un punteggio più elevato nell'indice di rilevamento che negli altri indici.
- 44 (24%) i paesi non avevano una capacità di abilitare funzioni efficaci per i rischi e gli eventi per la salute pubblica, compresi i focolai di malattie infettive [7 (4%) al livello 1 e 37 (20%) al livello 2].
- 102 (56%) paesi avevano livello 4 o livello 5 di capacità di abilitare funzioni efficaci.
- 32 (18%) paesi avevano scarsa prontezza [2 (1%) al livello 1 e 30 (17%) al livello 2]
- 104 (57%) paesi erano operativi e pronti a prevenire, rilevare e controllare un focolaio di una nuova malattia infettiva [66 (36%) al livello 4 e 38 (21%) al livello 5].

Le nazioni variano quindi ampiamente in termini di capacità di prevenire, rilevare e rispondere alle epidemie. La metà di tutti i paesi valutati dispone

di una forte capacità operativa, il che suggerisce la possibilità di consentire una risposta efficace a potenziali emergenze sanitarie, come la pandemia di COVID-19⁽⁴³⁾. In questa eterogeneità la collaborazione internazionale è fondamentale.

È anche possibile che la forzata esperienza di medicina "a distanza" imposta dall'emergenza Covid-19, cambi il futuro approccio alle cure di medicina generale verso un maggiore approccio alla autocura per le patologie di minor rilievo, con la possibilità di focalizzare le cure primarie verso i pazienti con esigenze maggiori⁽⁴⁴⁾ ed un uso sempre maggiore della telemedicina⁽⁴⁵⁾.

L'epidemia di COVID-19 è un tragico promemoria sulla necessità di un impegno intensificato e costante per la preparazione ad affrontare la salute pubblica globale. Il mondo non ha bisogno di ulteriori prove dei problemi sanitari, sociali, economici, ambientali e di altro tipo che sorgono quando non investiamo adeguatamente nella sicurezza sanitaria globale. Ciò che è necessario è rompere il ciclo di "panico-poi-dimenticare" e perseguire la priorità di finanziamento e l'attuazione di interventi di preparazione efficaci⁽⁴⁶⁾.

Certamente la tragica esperienza della pandemia di Covid-19 cambierà la medicina del futuro. Non rinunceremo al progresso tecnologico, all'intelligenza artificiale, a quanto rappresenta un motivo di orgoglio per il progresso. Tuttavia la medicina sarà inevitabilmente più umile e concreta, non si sentirà onnipotente, anzi si sentirà realisticamente incerta, anche sull'immediato futuro, sulla vita e la morte che pur quotidianamente da sempre gestisce. Essa dovrà saper osservare meglio tutta la realtà ed organizzarsi globalmente per affrontare problemi, quali le malattie infettive, che da sempre sono stati flagelli per l'umanità e continueranno ad esserlo, pur, fortunatamente, rimodulati e ridimensionati dal progresso scientifico.

Ed anche tutti noi, in queste macerie, certamente, non siamo più gli stessi, precari e fragili, come siamo sempre oggettivamente stati ma avevamo rimosso di essere, probabilmente per stolte considerazioni statistiche. Davvero il 1 gennaio 2020 non lo pensavamo.

Bibliografia

1. Mahase E. China coronavirus: what do we know so far? *BMJ* 368:m308 doi: 10.1136/bmj.m308, 2020.
2. Patel RB, Mathur MB, Gould M, Uyeki TM, Bhattacharya J, Xiao Y, Khazeni N. Demographic and clinical predictors of mortality from highly pathogenic avian influenza A (H5N1) virus infection: CART

- analysis of international cases. *PLoS One*. 2014 Mar 25;9(3):e91630. doi: 10.1371/journal.pone.0091630. eCollection 2014.
3. Kucharski AJ, Edmunds WJ. Case fatality rate for Ebola virus disease in west Africa *Lancet*. 384(9950):1260. doi: 10.1016/S0140-6736(14)61706-2, 2014.
 4. Castelletti S. A Shift on the Front Line. *N Engl J Med*. doi: 10.1056/NEJMp2007028. [Epub ahead of print]. PMID: 32272004, 2020.
 5. Ospedale Policlinico San Martino, Genova. Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico. Dati preliminari. Comunicazione personale.
 6. Emanuel EJ, Persad G, Upshur R, Thome B, Parker M, Glickman A, Zhang C, Boyle C, Smith M, Phillips JP. Fair Allocation of Scarce Medical Resources in the Time of Covid-19. *N Engl J Med*. doi: 10.1056/NEJMs2005114. [Epub ahead of print], 2020.
 7. Wakam GK, Montgomery JR, Biesterveld BE, Brown CS. Not Dying Alone - Modern Compassionate Care in the Covid-19 Pandemic. *N Engl J Med*. doi: 10.1056/NEJMp2007781. [Epub ahead of print], 2020.
 8. McMichael TM, Currie DW, Clark S, Pogojans S, Kay M, Schwartz NG, Lewis J, Baer A, Kawakami V, Lukoff MD, Ferro J, Brostrom-Smith C, Rea TD, Sayre MR, Riedo FX, Russell D, Hiatt B, Montgomery P, Rao AK, Chow EJ, Tobolowsky F, Hughes MJ, Bardossy AC, Oakley LP, Jacobs JR, Stone ND, Reddy SC, Jernigan JA, Honein MA, Clark TA, Duchin JS. Epidemiology of Covid-19 in a Long-Term Care Facility in King County, Washington. *N Engl J Med*. doi: 10.1056/NEJMoa2005412. [Epub ahead of print], 2020.
 9. Sackett DL, Rosenberg WM, Gray JA, Haynes RB, Richardson WS. Evidence based medicine: what it is and what it isn't. *BMJ*. 312(7023):71-2, 1996.
 10. Fauci AS, Lane HC, Redfield RR. Covid-19: navigating the uncharted. *N Engl J Med*. 382:1268-1269. doi:10.1056/NEJMe2002387, 2020.
 11. Isaacs D, Fitzgerald D. Seven alternatives to evidence based medicine *BMJ* 319:1618, 1999.
 12. Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ; HLH Across Speciality Collaboration, UK. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet*. 395:1033-1034. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30628-0. Epub PMID: 3219257, 2020.
 13. Tao C, Di Wu, Huilong C, Weiming Y, Danlei Y, Guang C, Ke M, Dong X, Haijing Y, Hongwu W, Tao W, Wei G, Jia C, Chen D, Xiaoping Z, Jiaquan H, Meifang H, Shusheng Li, Xiaoping L., Jianping Z, Qin N. Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: retrospective study. *BMJ* 368:m1091 <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.m1091>, 2020.
 14. Grasselli G, Zangrillo A, Zanella A, Antonelli M, Cabrini L; Castelli A; Cereda D, Coluccello A, Foti G; Fumagalli R; Iotti G; Latronico N, Lorini L, Merler S, Natalini G, Piatti A; Ranieri MV, Scandroglio M, Storti E, Cecconi M, Pesenti A, for the COVID-19 Lombardy ICU Network Baseline Characteristics and Outcomes of 1591 Patients Infected With SARS-CoV-2 Admitted to ICUs of the Lombardy Region, Italy. *JAMA*. doi:10.1001/jama.2020.5394 Published online, 2020.
 15. Fei Z, Ting Yu, Ronghui D, Guohui F, Ying L, Zhibo L, Jie X, Yeming W, Bin S, Xiaoying G, Lulu G, Yuan W, Hui L, Xudong W, Jiuyang X, Shengjin T, Yi Z, Hua C, Bin C. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet* 395: 1054–62, 2020.
 16. Wynants L, Van Calster B, Bonten MMJ, Collins GS, Debray TPA, De Vos M, Haller MC, Heinze G, Moons KGM, Riley RD, Schuit E, Smit LJM, Snell KIE, Steyerberg EW, Wallisch C, van Smeden M. Prediction models for diagnosis and prognosis of covid-19 infection: systematic review and critical appraisal. *BMJ* 369:m1328 <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.m1328>, 2020.
 17. Russell B, Moss C, George G, Santaolalla A, Cope A, Papa S, Van Hemelrijck M. Associations between immune-suppressive and stimulating drugs and novel COVID-19: a systematic review of current evidence. *Ecanermedalscience*. 14:1022, 2020.
 18. Little P. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and Covid-19. *BMJ* 368:m1185 doi: 10.1136/bmj.m1185, 2020.
 19. Torjesen I, Covid-19: NICE advises against using NSAIDs for fever in patients with suspected cases. *BMJ* 369:m1409, 2020.
 20. BN Rome, MD and J Avorn, MD Drug Evaluation during the Covid-19 Pandemic *NEJM.org* published on April 14, 2020. [Epub ahead of print]. 2020.
 21. Gautret P, Lagier JC, Parola P, Hoang VT, Meddeb L, Mailhe M, Doudier B, Courjon J, Giordanengo V, Vieira VE, Dupont HT, Honoré S, Colson P, Chabrière E, La Scola B, Rolain JM, Brouqui P, Raoult D. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *Int J Antimicrob Agents*. 20:105949. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105949. [Epub ahead of print], 2020.
 22. Ferner RE, Aronson JK. Chloroquine and hydroxychloroquine in covid-19. *BMJ*. 369:m1432. doi: 10.1136/bmj.m1432, 2020.
 23. Mahase E. Covid-19: what treatments are being investigated? *BMJ* 368:m1252 doi: 10.1136/bmj.m1252, 2020.
 24. Grein J, Ohmagari N, Shin D, Diaz G, Asperges E, Castagna A, Feldt T, Green G, Green ML, Lescure FX, Nicastri E, Oda R, Yo K, Quiros-Roldan E, Studemeister A, Redinski J, Ahmed S, Bernett J, Chelliah D, Chen D, Chihara S, Cohen SH, Cunningham J, D'Arminio Monforte A, Ismail S, Kato H, Lapadula G, L'Her E, Maeno T, Majumder S, Massari M, Mora-Rillo M, Mutoh Y, Nguyen D, Verweij E, Zoufaly A, Osinusi AO, DeZure A, Zhao Y, Zhong L, Chokkalingam A, Elboudwarej E, Telep L, Timbs L, Henne I, Sellers S, Cao H, Tan SK, Winterbourne L, Desai P, Mera R, Gaggar A, Myers RP, Brainard DM, Childs R, Flanigan T. Compassionate Use of Remdesivir for Patients with Severe Covid-19. *N Engl J Med*. doi: 10.1056/NEJMoa2007016. [Epub ahead of print] PMID: 3227581, 2020.
 25. Tang N, Bai H, Chen X, Gong J, Li D, Sun Z. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. *J Thromb Haemost*. doi: 10.1111/jth.14817. [Epub ahead of print], 2020.
 26. Vaduganathan M, Vardeny O, Michel T, McMurray JVV, Pfeffer MA, Solomon SD. Renin-Angiotensin-Aldosterone System Inhibitors in Patients with Covid-19. *N Engl J Med*. doi: 10.1056/NEJMs2005760. [Epub ahead of print], 2020.
 27. Bavishi C, Maddox TM, Messerli FH. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Infection and Renin Angiotensin System Blockers. *JAMA Cardiol* doi: 10.1001/jamacardio.2020.1282. [Epub ahead of print], 2020.
 28. Angus DC. Optimizing the Trade-off Between Learning and Doing in a Pandemic. *JAMA* doi: 10.1001/jama.2020.4984. [Epub ahead of print], 2020.
 29. Alimadadi A, Aryal S, Manandhar I, Munroe PB,1,2 Joe B, Cheng Xi. Artificial intelligence and machine learning to fight COVID-19. *Physiol Genomics* 52: 200–202, 2020.

30. Lipsitch M, Swerdlow, DL and Finelli L. Defining the Epidemiology of Covid-19 - Studies Needed *N Engl J Med* 382;13 nejm.org March 26, 2020.
31. Characteristics of COVID-19 patients dying in Italy. Istituto Superiore di Sanità. <https://www.epicentro.iss.it/coronavirus/sars-cov-2-decessi-italia>, 2020.
32. Global Preparedness Monitoring Board. Flagship report. https://apps.who.int/gpmb/flagship_report.html, 2019.
33. Morens DM, Daszak P, Taubenberger JK. Escaping Pandora's Box - Another Novel Coronavirus. *N Engl J Med*. 2020 Apr 2; 382:1293-1295. doi: 10.1056/NEJMp2002106. Epub, 2020.
34. Honigsbaum M. Spanish influenza redux: revisiting the mother of all pandemics. *Lancet*. 391:2492-2495. doi: 10.1016/S0140-6736(18)31360-6, 2018.
35. Swiss Society of Intensive Care Medicine. Recommendations for the admission of patients with COVID-19 to intensive care and intermediate care units (ICUs and IMCUs). *Swiss Med Wkly*. 150:w20227, 2020.
36. Borasio GD, Gamondi C, Obrist M, Jox R for the COVID-19 task force of palliative ch COVID-19: decision making and palliative care *Swiss Med Wkly*. 150:w20233, 2020.
37. Arie S. Covid-19: Can France's ethical support units help doctors make challenging decisions? *BMJ* 2020; 369:m1291 doi: 10.1136/bmj.m1291, 2020.
38. Hollander JE, Carr BG. Virtually Perfect? Telemedicine for Covid-19. *N Engl J Med*. doi: 10.1056/NEJMp2003539. [Epub ahead of print], 2020.
39. Schmidt MD. Seeking Evidence-Based Covid-19 Preparedness: A FEMA Framework for Clinic Management. *NEJM Catalyst Innovation in Health Care Delivery* DOI: 10.1056/CAT.20.0079, 2020.
40. Kittleson MM. The Invisible Hand - Medical Care during the Pandemic. *N Engl J Med*. doi: 10.1056/NEJMp2006607. [Epub ahead of print], 2020.
41. Editorial COVID-19: protecting health-care workers www.thelancet.com Vol 395, 2020.
42. Nacoti M, Ciocca A, Giupponi A, Brambillasca P, Lussana F, Pisano M, Goisis G, Bonacina D, Fazzi F, Naspro R, Longhi L, Cereda M, Montaguti C. At the Epicenter of the Covid-19 Pandemic and Humanitarian Crises in Italy: Changing Perspectives on Preparation and Mitigation *NEJM Catalyst. Innovation in health care delivery*. DOI: 10.1056/CAT.20.0080, 2020.
43. Kandel N, Chungong S, Omaar A, Xing J. Health security capacities in the context of COVID-19 outbreak: an analysis of International Health Regulations. Annual report data from 182 countries. *Lancet*. 395:1047-1053. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30553-5. Epub, 2020.
44. Thornton J. Covid-19: how coronavirus will change the face of general practice forever. *BMJ* 2020; 368:m1279 doi: 10.1136/bmj.m1279. 2020.
45. Hollander JD, Sites FD. The Transition from Reimagining to Recreating Health Care Is Now. *NEJM Catalyst, Innovations in care delivery*, DOI: 10.1056/CAT.20.0093, 2020.
46. Jacobsen KH. Will COVID-19 generate global preparedness? *Lancet*, Vol 395. Published Online <https://doi.org/10.1016/S0140-673630559-6>, 2020.

RESEARCH ARTICLE

La terapia dello scompenso cardiaco nel paziente diabetico

Heart failure therapy in patients with diabetes

F. Tuccinardi¹, M. D'Errico², S. De Cosmo²

¹Unità di Diabetologia ed Endocrinologia "Casa del Sole" Formia (LT). ²Unità Complessa di Medicina Interna IRCCS "Casa Sollievo della Sofferenza" San Giovanni Rotondo (FG).

Corresponding author: francot@tiscali.it

Abstract

The great interest in the problem "Heart failure" (HF) by the diabetologist has been born in recent years and is mainly linked to the availability of new antidiabetic drugs which have shown a significant benefit in reducing hospitalizations for heart failure and cardiovascular mortality. Diabetes patients have more than double the risk of developing HF compared to patients without diabetes. The Framingham study has shown that diabetes increases the risk of heart failure up to 2 times in men and 5 times in women compared to controls over age. In addition, 12% of patients with DM2 have heart failure and 30% of patients with heart failure are diabetic.

Hospitalization for HF is associated with very high rates of both post-discharge mortality and new hospitalizations.

Readmission rates for clinically stable patients discharged after recent hospitalization for HF are approximately 25% at 6 months and all-cause mortality exceeds 30% at 1 year. In particular, a worse prognosis and a longer hospital stay are associated with hospitalized diabetes patients. There is a close correlation between metabolic compensation and HF. In fact, in patients with diabetes a 1% increase in HbA1c is associated with an 8% increase in the risk of HF and still the improvement of the glycometabolic control reduces the risk of HF (in the UKPDS the 1% reduction in HbA1c was associated with a 16% reduction in the risk of HF occurring).

KEY WORDS T2DM; heart failure; SGLT2-inhibitors; diabetic cardiomyopathy.

Riassunto

Il grande interesse per il problema "Scompenso Cardiaco" da parte del diabetologo è nato in questi ultimi anni ed è legato soprattutto alla disponibilità di nuovi farmaci antidiabetici che hanno dimostrato un evidente beneficio nella riduzione delle ospedalizzazioni per scompenso cardiaco e riduzione della mortalità cardiovascolare.

I pazienti con diabete mellito hanno oltre il doppio del rischio di sviluppo di SC rispetto ai pazienti senza diabete. Dallo studio Framingham si evince che il diabete aumenta il rischio di scompenso cardiaco fino a 2



OPEN
ACCESS



PEER-
REVIEWED

Citation F. Tuccinardi, M. D'Errico, S. De Cosmo (2020). La terapia dello scompenso cardiaco nel paziente diabetico. JAMD Vol. 23/2

DOI 10.36171/jamd.20.23.2.5

Editor Luca Monge, Associazione Medici Diabetologi, Italy

Received May, 2020

Accepted May, 2020

Published July, 2020

Copyright © 2020 Tuccinardi et al. This is an open access article edited by [AMD](#), published by [Idelson Gnocchi](#), distributed under the terms of the [Creative Commons Attribution License](#), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

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

Funding The Authors received no specific funding for this work.

Competing interest The Authors declare no competing interests.

volte negli uomini e 5 volte nelle donne rispetto ai controlli di pari età. Inoltre il 12% dei pazienti con DMT2 è affetto da scompenso cardiaco ed il 30% dei ricoverati per scompenso cardiaco è diabetico.

Il ricovero per SC è associato a tassi molto elevati sia di mortalità post-dimissione sia di nuovi ricoveri.

I tassi di riammissione per i pazienti clinicamente stabili dimessi di recente dopo un ricovero per SC sono circa del 25% a 6 mesi e la mortalità per tutte le cause supera il 30% a 1 anno. In particolare, nei pazienti con diabete ospedalizzati si osserva una prognosi peggiore e una degenza ospedaliera più lunga.

C'è una stretta correlazione tra compenso metabolico e SC infatti nei pazienti con diabete un aumento dell'1% dell'emoglobina glicosilata è associato ad un aumento dell'8% del rischio di SC e ancora il miglioramento dell'assetto glicometabolico riduce il rischio di SC (nell'UKPDS la riduzione dell'1% di HbA1c era associata a una riduzione del 16% del rischio di comparsa di SC).

PAROLE CHIAVE T2DM; scompenso cardiaco; SGLT2 inibitori; cardiomiopatia diabetica.

Introduzione

Lo scompenso cardiaco (SC) è una sindrome clinica caratterizzata da sintomi tipici (edemi declivi, dispnea, astenia e facile faticabilità) che sono accompagnati da segni clinici (rattoli polmonari, elevata pressione venosa giugulare, ed edema periferico), ed è causato da alterazioni strutturali e funzionali cardiache, che determinano una ridotta gittata cardiaca e/o elevate pressioni intracardiache di riempimento a riposo o durante stress. La Società Europea di Cardiologia suggerisce di distinguere tre forme di SC: SC a frazione d'ieiezione (FE) bassa se la FE è <40%, SC a FE media se FE compresa tra 40 e 49 % e SC a FE conservata se a ≥50%. La forma di SC prevalente nel diabete è quello a FE conservata.

Prima della manifestazione dei sintomi tipici, i pazienti possono presentare alterazioni cardiache asintomatiche strutturali o funzionali (disfunzione ventricolare sinistra sistolica o diastolica), che sono precursori di scompenso cardiaco conclamato. Il riconoscimento di queste alterazioni è importante perché l'inizio del trattamento ad uno stadio precoce può ridurre la mortalità in pazienti con disfunzione sistolica ventricolare sinistra asintomatica.

Risulta quindi fondamentale la capacità di fare una diagnosi precoce di scompenso, diagnosi che è basata sulla valutazione clinica e che si fonda sulla

storia clinica, l'esame fisico e su appropriate indagini strumentali. Il gold standard per la diagnosi di ridotta funzione ventricolare sinistra è sicuramente l'ecocardiogramma. L'attuazione di uno screening, per mettere in evidenza la ridotta funzione ventricolare sinistra asintomatica che sia fondato solo sulla esecuzione di un ecocardiogramma, avrebbe sicuramente dei costi elevati ed un impegno di risorse difficilmente sostenibili. È sicuramente più appropriato effettuare una selezione di pazienti da inserire nel programma di screening tramite un processo di valutazione di parametri ad elevata sensibilità clinica (storia clinica, elettrocardiogramma, peptidi natriuretici) che consentirà una prima selezione di pazienti a rischio veramente elevato di disfunzione ventricolare sinistra asintomatica e da avviare in seguito a valutazioni più complesse. L'attuazione di questa tipologia di percorso diagnostico può aumentare la probabilità di malattia e, di conseguenza, il potere di predizione il rapporto costo-efficacia dei test utilizzati per lo screening (Figura 1).

Scompenso cardiaco e diabete: fisiopatologia

Il diabete e lo scompenso cardiaco sono strettamente correlati: i pazienti con diabete hanno un aumentato rischio di sviluppare insufficienza cardiaca e quelli con insufficienza cardiaca

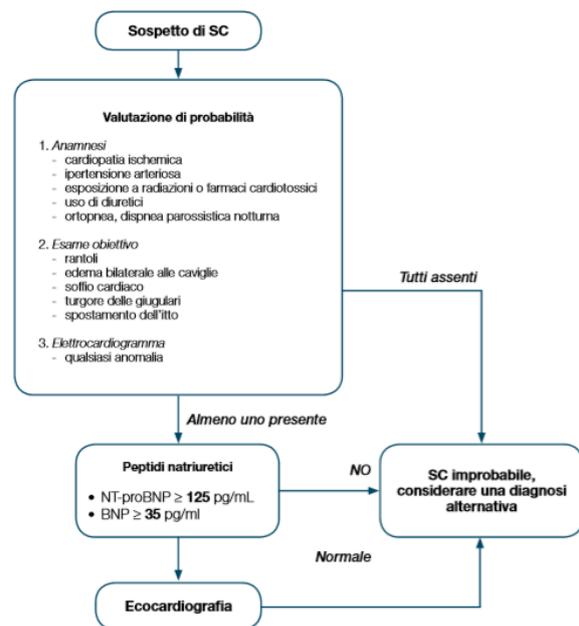


Figura 1 | Algoritmo diagnostico per la diagnosi di Scompenso Cardiaco ad insorgenza non acuta. Modificata da: (1).

sono a maggior rischio di sviluppare il diabete. La stretta associazione tra diabete e SC trova giustificazione nel fatto che alcuni dei meccanismi fisiopatologici coinvolti nelle due patologie sono simili. Tuttavia l'aumentata incidenza di scompenso cardiaco nei pazienti diabetici persiste anche dopo l'aggiustamento per altri fattori di rischio come età, ipertensione, ipercolesterolemia e malattia coronarica come a significare che il diabete rappresenta un fattore di rischio indipendente per la comparsa di SC. Evidenze sperimentali e cliniche suggeriscono che i soggetti diabetici sono predisposti a una cardiomiopatia, indipendente da disturbi macro e microvascolari concomitanti. La "cardiomiopatia diabetica" è caratterizzata da una precoce alterazione della funzione diastolica, accompagnata dallo sviluppo di ipertrofia e apoptosi dei cardiomiociti e fibrosi miocardica. La fisiopatologia è complessa e multifattoriale e l'incremento dello stress ossidativo rappresenta un fattore chiave. Dal punto di vista fisiopatologico è nota, da anni, l'influenza dell'aumento dei livelli ematici degli acidi grassi liberi, dell'iperglicemia e dell'iperinsulinemia nell'insorgenza delle alterazioni che compaiono a carico dei cardiomiociti in presenza di diabete. L'iperglicemia può causare danni sia diretti sia mediati dall'attivazione di alcune vie metaboliche indotte dalla maggiore disponibilità di glucosio, come quella dei polioli, della formazione di prodotti di glicazione avanzata (AGE) e la via delle esosamine. L'attivazione di queste vie metaboliche determina un aumento dello stress ossidativo con conseguente ridotta biodisponibilità di ossido nitrico (NO) che favorisce e amplifica i processi infiammatori e pro-aterogeni con conseguente aggravamento del danno miocardico nel paziente diabetico. In particolare, l'attivazione del sistema renina-angiotensina-aldosterone (SRAA) partecipa all'espansione di volume aumentando il riassorbimento di Na⁺ e acqua a livello renale. Oltre all'attivazione del SRAA, vanno ricordati gli effetti dell'aumento dei livelli circolanti degli acidi grassi liberi (FFA), dello stress ossidativo e della disfunzione endoteliale. L'incremento degli FFA, dovuto all'aumentata lipolisi nei pazienti diabetici a causa della ridotta azione dell'insulina sulla lipoproteinlipasi (LPL), condiziona un maggiore utilizzo di questi substrati a livello miocardico e un aumento del consumo di ossigeno per la formazione d'ATP. L'assorbimento miocardico di FFA può portare all'accumulo di trigliceridi all'interno dei miociti e del

tessuto epicardico e alla produzione di prodotti intermedi lipidici tossici come diacilglicerolo e ceramidi, che promuovono entrambi lo stress ossidativo. L'insieme di questi fenomeni comporta la riduzione dell'efficienza contrattile miocardica. Inoltre questi mediatori lipidici promuovono lo stress ossidativo, la disfunzione mitocondriale ed il danno lipotossico del cardiomiocita con conseguente apoptosi e sostituzione fibrotica, ulteriormente favorita dall'attivazione del SRAA e del SNS. In particolare, angiotensina II e aldosterone, inducono ipertrofia dei cardiomiociti e proliferazione dei fibroblasti con aumento della quota fibrotica miocardica. Il miocardio diventa, dunque, ipertrofico per l'importante quota di collagene che, dal punto di vista fisiopatologico, connota la tipica disfunzione diastolica con elevate pressioni di riempimento ventricolare; elementi questi che caratterizzano lo SC con frazione d'eiezione conservata, tipico dei soggetti diabetici (Figura 2).

La terapia dello scompenso cardiaco oggi

L'approccio terapeutico allo SC con FE ridotta, diversamente da quello a FE conservata, è ormai consolidato e prevede l'utilizzo di farmaci bloccanti il sistema renina-angiotensina (RAS), betabloccanti, gli antialdosteronici, i diuretici e, più recentemente, gli ARNI (Tabella 1).

ACE INIBITORI

Per quanto riguarda gli ACE inibitori vi sono diverse evidenze che mostrano come questa classe di farmaci sia in grado di migliorare i sintomi e ridurre la morbilità e mortalità nei pazienti con SC. Un'ampia meta-analisi che includeva 7 trial randomizzati ha recentemente valutato l'efficacia degli ACE inibitori in pazienti con SC o disfunzione sistolica ventricolare sinistra dopo infarto del miocardio. L'efficacia del trattamento attivo in termini di riduzione della mortalità per tutte le cause non era differente nei pazienti con e senza DMT2⁽³⁾.

SARTANI

Lo studio CHARM ha dimostrato l'efficacia del candesartan nel ridurre il rischio di morte CV, ospedalizzazione per SC e mortalità per tutte le cause in pazienti con SC, indipendentemente dalla presenza di DMT2. Risultati positivi si sono avuti anche con il valsartan nello studio Val-HeFT⁽⁴⁾ e con il losartan

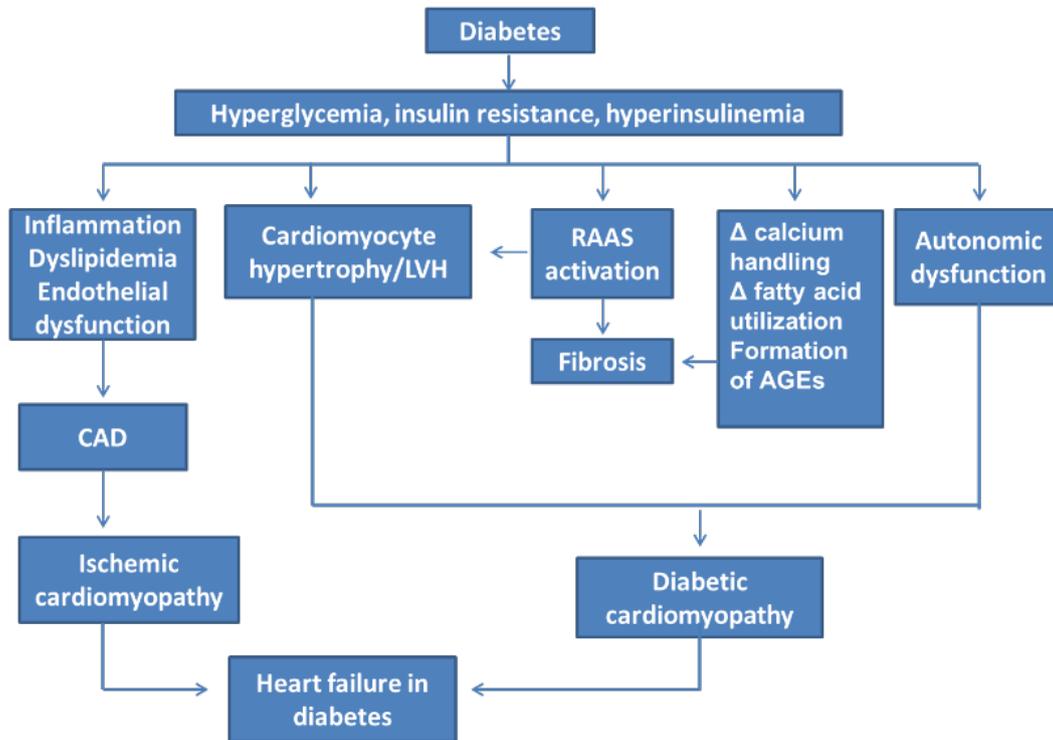


Figura 2 | Fisiopatologia dello scompenso cardiaco in presenza di diabete mellito. Da: (2).

nello studio HEAL⁽⁵⁾. È opportuno ricordare che l'utilizzo sia degli ACE inibitori che dei Sartani è associato ad un aumento rischio di iperkalemia.

BETA-BLOCCANTI

Una serie di trial condotti in pazienti con SC, moderato o grave, hanno mostrato che l'utilizzo dei beta-bloccanti, nei pazienti con DMT2 e SC porta ad una significativa riduzione della morbilità e mortalità simile a quanto dimostrato anche nei pazienti senza diabete. Una metanalisi che ha valutato sette trial con il carvedilolo ha mostrato una simile riduzione del rischio di mortalità con il trattamento attivo sia nei pazienti con che senza DMT2⁽⁶⁾.

ANTAGONISTI DEI MINERALCORTICOIDI

I benefici in termini di riduzione di mortalità documentati dagli studi RALES⁽⁷⁾ ed EMPHASIS-HF⁽⁸⁾ trial che hanno valutato lo spironolattone e l'eplerenone, rispettivamente, erano presenti sia nei pazienti con che senza DMT2. Di interesse, l'eplerenone appare non aver rilevanti effetti metabolici rispetto allo spironolattone. Anche con questi farmaci è necessaria particolare cautela per il rischio di iperkalemia e quindi non sono suggeriti in associazione a farmaci bloccanti il RAS.

DIURETICI

I diuretici sono generalmente utilizzati per trattare i sintomi e segni del sovraccarico di liquidi presenti nei pazienti con SC. Non vi sono studi che abbiano arruolato pazienti con DMT2 e SC. I diuretici tiazidici potrebbero portare ad un aumento della insulino resistenza e quindi peggioramento del controllo glicemico. (Tabella 2).

ARNI

L'associazione sacubitril più valsartan è stata studiata nel trial PARADIGM-HF e qui si è dimostrata essere superiore rispetto all'ACE inibitore (enalapril) nella riduzione dell'*endpoint* primario (morte o ospedalizzazione per SC)⁽⁹⁾ Un'analisi dei sottogruppi ha documentato che l'efficacia del sacubitril/valsartan era simile nei pazienti con e senza DMT2⁽¹⁰⁾.

Farmaci anti-iperglicemici e scompenso cardiaco

METFORMINA

Nelle linee guida ESC del 2016 la metformina è considerato un farmaco sicuro nel trattamento dello SC rimanendo comunque l'indicazione a non utilizzarla nei pazienti con eGFR < 30 mL/

Tabella 1 | Dosaggi efficaci di farmaci rilevati negli studi randomizzati relativi allo scompenso cardiaco con ridotta frazione di eiezione (o dopo infarto miocardico).

	Starting dose (mg)		Target dose (mg)	
ACE-I				
Captopril	6.25	t.i.d.	50	t.i.d.
Enalapril	2.5	b.i.d.	10-20	b.i.d.
Lisinopril	2.5-5.0	o.d.	20-35	o.d.
Ramipril	2.5	o.d.	10	o.d.
Trandolapril	0.5	o.d.	4	o.d.
Beta-blockers				
Bisoprolol	1.25	o.d.	10	o.d.
Carvedilol	3.125	b.i.d.	25	b.i.d.
Metoprolol succinate (CR/XL)	12.5-25	o.d.	200	o.d.
Nebivolol	1.25	o.d.	10	o.d.
ARBs				
Candesartan	4-8	o.d.	32	o.d.
Valsartan	40	b.i.d.	160	b.i.d.
Losartan	50	o.d.	150	o.d.
MRAs				
Eplerenone	25	o.d.	50	o.d.
Spironolactone	25	o.d.	50	o.d.
ARNI				
Sacubitril/valsartan	49/51	b.i.d.	97/103	b.i.d.
If-channel blocker				
Ivabradine	5	b.i.d.	7.5	b.i.d.

min/1.73 m². L'uso della metformina nei soggetti con scompenso cardiaco è stato a lungo sconsigliato per il temuto pericolo di acidosi lattica. Studi osservazionali hanno messo in evidenza una riduzione della mortalità in soggetti con SC trattati con metformina⁽¹¹⁾. Una recente meta-analisi di 17 studi osservazionali che ha messo a confronto diversi regimi terapeutici compreso la metformina in pazienti diabetici con insufficienza renale moderata, scompenso cardiaco ed epatopatia cronica ha dimostrato che l'uso della metformina era associato ad una ridotta mortalità e ad una riduzione dei ricoveri per scompenso⁽¹²⁾. E ancora in una meta-analisi di studi randomizzati controllati l'uso della metformina non ha messo in evidenza una riduzione degli eventi di scompenso cardiaco dimostrando un effetto neutro⁽¹³⁾.

PIOGLITAZONE

Nello studio PROactive l'incidenza dello SC aumentava nel gruppo a trattamento con pioglitazone ma non aumentava contestualmente la mortalità anzi la mortalità totale e cardiovascolare tendeva a ridursi nel gruppo con SC trattato con pioglitazone. È noto che la mortalità nei pazienti con SC è di circa il 50% a cinque anni ed è veramente difficile pensare che questi pazienti dello studio PROactive hanno avuto un reale SC (senza aumento della mortalità) piuttosto che un aumento di edema secondario alla ritenzione idrica legata all'uso del pioglitazone⁽¹⁴⁾. Va sottolineato che il pioglitazone non esercita un effetto negativo sulla funzione ventricolare sinistra, ma migliora la disfunzione diastolica, riduce la pressione sanguigna (postcarico), migliora la disfunzione endoteliale e migliora sensibilità miocardica all'insulina⁽¹⁵⁾. Quindi il fenomeno dello scompenso da pioglitazone non sarebbe dovuto ad una azione cardiaca diretta del farmaco, ma soltanto alla ritenzione idrica da questo indotta, che può rendere clinicamente manifesta una disfunzione cardiaca precedentemente silente. Gli agonisti del PPAR-γ, infatti, agiscono sul rene a livello del tubulo distale, favorendo il riassorbimento dell'acqua e dei sali minerali; ne risulta una espansione del volume dei liquidi extracellulari che può provocare, in alcuni pa-

Tabella 2 | Dosaggi dei diuretici più comunemente utilizzati in pazienti affetti da scompenso cardiaco.

Diuretics	Initial dose (mg)		Usual daily dose(mg)	
Loop diuretics				
Furosemide	20-40		40-240	
Bumetanide	0.5-1.0		1-5	
Torsemide	5-10		10-20	
Thiazides				
Bendroflumethiazide	2.5		2.5-10	
Hydrochlorothiazide	25		12.5-100	
Metolazone	2.5		2.5-10	
Indapamide	2.5		2.5-5	
Potassium-sparing diuretics				
	+ACE-I/	-ACE-I/	+ACE-I/	-ACE-I/
	ARB	ARB	ARB	ARB
Spironolactone/ eplerenone	12.5-25	50	50	100-200
Amiloride	2.5	5	5-10	10-20
Triamterene	25	50	100	200

zienti, edemi declivi. La semplice presenza di edemi alle caviglie non è comunque un motivo sufficiente per sospendere il farmaco; l'effetto collaterale può essere facilmente controllato con una bassa dose di diuretico risparmiatore di potassio (canrenoato o spironolattone 25 mg/die). Qualora sia presente una disfunzione cardiaca, l'espansione della volemia ed il sovraccarico di volume possono, tuttavia, precipitare i sintomi dello scompenso cardiaco e per tale motivo il farmaco è controindicato in pazienti con disfunzione ventricolare, dalla classe NYHA I a IV per EMA e dalla classe III alla IV per FDA. Questo rischio è maggiore quando i pazienti ricevono i tiazolidinedioni in combinazione con l'insulina e pertanto tale associazione deve essere considerata con cautela⁽¹⁶⁾. È da sottolineare che nello studio TOSCA non si è avuto un aumento di scompenso cardiaco nel gruppo trattato con pioglitazone⁽¹⁷⁾.

DPP4 INIBITORI

Tre trials di outcome cardiovascolare disegnati per la sicurezza CV utilizzando DPP4 inibitori versus placebo (SAVOR-TIMI con saxagliptin, EXAMINE con alogliptin e TECOS con sitagliptin) hanno dimostrato la sicurezza cardiovascolare (CV) in pazienti diabetici ad alto rischio. Nello studio SAVOR-TIMI si è avuto, dato inaspettato, un aumento significativo dei ricoveri per scompenso come *endpoint* secondario dello studio. Recentemente sono stati pubblicati i risultati di un ampio studio retrospettivo di coorte, con l'obiettivo di valutare l'associazione dello SC con l'utilizzo di saxagliptin e sitagliptin. Sono stati analizzati pazienti con diabete mellito tipo 2 in terapia dal 2006 al 2013 con saxagliptin, sitagliptin, pioglitazone, sulfaniluree di seconda generazione o insulina basale. Sono stati studiati un totale di 78.553 pazienti "new-users" con saxagliptin e 298.124 con sitagliptin per un periodo di 7 e 9 mesi. Le caratteristiche al basale della popolazione studiata erano simili. La percentuale di pazienti con pregresso SC era del 5% con saxagliptin, 7% con sitagliptin, 7% con sulfaniluree, 11% con insulina. Dall'analisi dei dati non è emersa alcuna differenza del rischio di ospedalizzazione per SC tra i pazienti in terapia con DPP4 inibitori e altri ipoglicemizzanti. Non c'è stata alcuna differenza anche nel sottogruppo di pazienti con pregressa malattia CV e a più alto rischio di SC. In conclusione, i risultati di questo ampio studio rafforzano i dati dello studio TECOS sulla neutralità del sitagliptin sullo SC, mentre non confermano l'aumentato rischio del saxagliptin emerso nello studio SAVOR-TIMI 53⁽¹⁸⁾.

GLP-1 AGONISTI RECETTORIALI

Nessun aumento del rischio di ricovero per SC è stato riportato con GLP-1Ras una in meta-analisi di studi di fase II/III (exenatide, albiglutide, dulaglutide, liraglutide) che hanno dimostrato la sicurezza di questa classe farmacologica. Tali risultati sono stati confermati da tre grandi studi prospettici sull'esito cardiovascolare (ELIXA con lixisenatide, LEADER con liraglutide e SUSTAIN-6 con semaglutide). Nessuna differenza per l'incidenza di ricovero per scompenso cardiaco è stata vista nello studio EXCEL con exenatide LAR e nello studio REWIND con dulaglutide.

Una meta-analisi di 25 studi randomizzati controllati e di 4 studi osservazionali ha valutato l'incidenza di SC con l'uso di GLP1-RAs versus controllo dimostrando che questa classe di farmaci non aumenta né il rischio di SC né il rischio di ospedalizzazione di scompenso cardiaco⁽¹⁹⁾.

Una recente meta-analisi di sette CVOTs che ha interessato 56.004 pazienti, dei quali il 68,9% con evento CV pregresso, ha dimostrato che l'uso di GLP1-RA era associato oltre che ad una riduzione significativa dei *major adverse cardiovascular events* (MACE) anche ad una riduzione del 9% di ricoveri per scompenso cardiaco⁽²⁰⁾.

SULFONILUREE

Pochi studi hanno esaminato direttamente la relazione tra uso di sulfoniluree (SU) e SC. Uno studio osservazionale che ha valutato oltre 500 000 pazienti, ha mostrato un aumento del rischio di mortalità per tutte le cause associato all'utilizzo delle SU mentre non vi era un aumento statistico di SC⁽²¹⁾.

Nessuna differenza sulla incidenza dello SC è stata trovata nello UKPDS tra il trattamento con SU o insulina rispetto alla sola terapia dietetica in 3867 pazienti diabetici neodiagnosticati.

Uno studio osservazionale in pazienti che iniziavano la terapia del diabete con SU piuttosto che con metformina avevano un aumentato rischio di ricovero per scompenso cardiaco e mortalità cardiovascolare.

INSULINA

Alcuni studi osservazionali hanno messo in evidenza l'associazione dell'uso dell'insulina con un aumento della prevalenza dello SC e di un peggioramento della prognosi dello stesso⁽²²⁾. In uno studio, effettuato su pazienti con grave scompenso cardiaco, il trattamento con insulina si associava ad un aumento della mortalità. Nello studio UKPDS non si era avuta nessuna differenza di eventi di SC nel gruppo

di pazienti trattati con sulfaniluree o insulina rispetto a quelli in trattamento con sola dieta.

Una recente analisi sulla comparsa di eventi di SC nello studio ORIGIN non ha messo in evidenza alcun mancato aumento sia della ospedalizzazione che della riammissione per scompenso cardiaco.

Lo studio DEVOTE (studio che mette a confronto la sicurezza CV dell'insulina Degludec rispetto all'insulina Glargine in pazienti diabetici di tipo 2 ad alto rischio CV) non evidenzia un aumento di SC.

SGLT2 INIBITORI

Gli SGLT2 inibitori rappresentano sicuramente, oggi, i farmaci di prima scelta per la riduzione del rischio di scompenso cardiaco nei pazienti con diabete mellito di tipo 2. L'EMPAREG-OUTCOME trial è stato il primo studio di intervento che ha utilizzato un SGLT2 inibitore (empagliflozin) contro placebo in aggiunta entrambi al trattamento standard in pazienti con diabete mellito tipo 2 ad alto rischio CV. Nello studio EMPAREG si è osservata una riduzione delle ospedalizzazioni per scompenso cardiaco del 35 % nei pazienti in trattamento attivo.

Nello studio CANVAS, in cui canagliflozin veniva messo a confronto con placebo sempre in aggiunta al trattamento standard in una coorte di oltre 10.000 pazienti con diabete mellito tipo 2 e alto rischio CV, si è avuto una riduzione del 33% delle ospedalizzazioni per scompenso cardiaco.

Nello studio CREDENCE, sono stati valutati gli effetti renali del Canagliflozin in pazienti con DT2 e malattia renale cronica con macroalbuminuria. Sono stati reclutati 4401 pazienti con diabete mellito di tipo 2, con filtrato glomerulare stimato compreso fra 30 e 90 ml/min per 1,73 m² (il 60% di essi con filtrato fra 30 e 60 ml/min) e macroalbuminuria, in terapia stabile con ACE-I o sartano, randomizzati a ricevere canagliflozin 100 mg/die o placebo. L'*outcome* primario composito era costituito dall'incidenza di malattia renale terminale, raddoppio dei livelli basali di creatinina o morte per cause renali o CV. Sono stati prespecificati vari *outcome* anche cardiovascolari secondari, tra cui l'incidenza di ospedalizzazione per scompenso cardiaco.

Lo studio è stato interrotto precocemente per la chiara evidenza, durante un'analisi ad interim, di beneficio legato al trattamento per quanto riguardava l'*outcome* primario; il follow-up mediano è stato di 2,62 anni. L'incidenza dell'*outcome* primario è stata significativamente più bassa nel gruppo canagliflozin (HR 0,70; IC 95%, 0,54-0,82; p = 0,00001) con, in particolare, una riduzione del 40% del rischio

di raddoppio dei livelli basali di creatinina e del 32% del rischio di malattia renale terminale.

I pazienti nel gruppo canagliflozin hanno, inoltre, avuto una incidenza minore dell'*outcome* secondario composito morte CV e ospedalizzazione per scompenso cardiaco (HR 0,69; IC 95%, 0,57-0,83; p <0,001), dell'*outcome* secondario composito morte CV, IM e ictus ischemico (HR 0,80; IC 95, 0,67-0,95; p = 0,01) e dell'*outcome* ospedalizzazione per scompenso cardiaco (HR 0,61; IC 95%, 0,47-0,80; p <0,001). Sulla base di questi risultati, gli autori concludono che, in pazienti con diabete mellito di tipo 2 e nefropatia, la terapia con il canagliflozin è in grado di ridurre significativamente il rischio di progressione della malattia renale e la malattia renale terminale, nonché il rischio di ospedalizzazione per scompenso cardiaco e l'incidenza dell'*outcome* composito morte CV, IM e ictus.

Nello studio DECLARE-TIMI 58 sono stati arruolati 17.160 pazienti affetti da diabete mellito tipo 2, 60% con fattori di rischio CV (prevenzione primaria) e 40% con evento CV (prevenzione secondaria), randomizzati in due gruppi: un gruppo trattato con dapagliflozin e l'altro con placebo. In questo studio vi era un *co-endpoint* primario rappresentato dai MACE e da ospedalizzazione per SC o morte CV. I risultati del trial hanno mostrato una riduzione significativa della ospedalizzazione per SC/morte CV ma non dei MACE che invece venivano ridotti solo nei pazienti con pregresso infarto miocardico con un NNT di 38 in questa coorte. Un effetto benefico ancora maggiore si osserva nei pazienti con diabete mellito tipo 2 e infarto del miocardio occorso negli ultimi 2 anni. La riduzione delle ospedalizzazioni per scompenso cardiaco, con un NNT di 53 ed i benefici renali si sono osservati in tutti i gruppi, dimostrando di poter essere utile sia in prevenzione primaria che in prevenzione secondaria.

Recentemente sono stati pubblicati i dati dello studio DAPA-HF che è il primo studio clinico condotto in pazienti con SC a frazione di eiezione ridotta (HFrEF), con e senza diabete di tipo 2. I risultati dello studio hanno mostrato che dapagliflozin in aggiunta alla terapia standard ha ridotto significativamente del 26% (p<0.0001) il rischio dell'*endpoint* composito primario rappresentato da morte per causa cardiovascolare o peggioramento dello scompenso cardiaco (definito come ricovero ospedaliero o necessità di una visita urgente) rispetto al placebo. I dati hanno mostrato un beneficio del trattamento anche per ognuno dei singoli componenti dell'*endpoint* combinato, con una riduzione significativa, pari al 30%, del rischio di peggioramento dello scompenso

cardiaco, una riduzione del 18% del rischio di mortalità per cause cardiovascolari e una riduzione del 17% del rischio di mortalità per tutte cause. I risultati nei pazienti diabetici erano simili a quelli nei pazienti senza diabete.

I meccanismi responsabili della cardio e nefroprotezione degli SGLT2 inibitori non sono conosciuti in dettaglio, potrebbero però riconoscere effetti distinti in metabolici e emodinamici.

Tra i possibili effetti metabolici, oltre alla correzione della glicemia, ci sono gli effetti sulla lipolisi con aumento della mobilizzazione degli acidi grassi dal tessuto adiposo, per la necessità di utilizzare nuovi substrati in presenza di glicosuria e di un aumento del glucagone. L'aumento degli acidi grassi circolanti porterebbe ad un aumento dei corpi chetoni (come il beta-idrossibutirrato) che rappresentano una sorgente di energia per il miocardio più efficiente rispetto al glucosio.

Gli effetti diretti cardiaci degli inibitori degli SGLT2 comprendono un miglioramento sia del precarico, secondario alla riduzione di volume indotto dalla natriuresi e dalla conseguente diuresi osmotica, sia del postcarico conseguente alla riduzione della pressione arteriosa (in media 4 mmHg), secondaria anch'essa alla sodiuria con riduzione del volume circolante. La natriuresi è anche uno stimolo per il feedback tubulo-glomerulare che, a sua volta, provoca attraverso la macula densa, vasocostrizione dell'arteriola afferente e conseguente riduzione della pressione intraglomerulare. La *mediation analysis* effettuata per verificare quali erano i "mediatori" degli effetti cardioprotettivi osservati nello studio EMPA-REG OUTCOME indica che la contrazione del volume è un fattore determinante per i benefici rilevati nell'ambito dello studio. In effetti, secondo questa analisi, circa il 50% del beneficio cardiovascolare osservato durante lo studio è stato attribuito all'emoconcentrazione indotta dall'empagliflozin⁽²³⁾. L'effetto emodinamico può spiegare la separazione precoce osservata delle curve di Kaplan-Meier negli studi clinici quando si confrontano il trattamento con empagliflozin, canagliflozin e dapagliflozin con il placebo. Ma l'effetto diuretico può realmente spiegare questi benefici quando l'uso di altri diuretici non ha cambiato la prognosi nell'insufficienza cardiaca?

Studi recenti indicano importanti differenze tra gli inibitori SGLT2 e i diuretici classici. In uno studio comparativo di dapagliflozin e idroclorotiazide, è stata osservata una riduzione del volume plasmatico e un aumento della massa eritrocitaria con dapagliflozin ma non con idroclorotiazide per un periodo di trattamento di 12 settimane. Questo porterebbe ad una maggiore ossigenazione renale. In un

altro studio che ha confrontato dapagliflozin con bumetanide diuretico dell'ansa, sebbene entrambi gli agenti fossero associati a una riduzione del sodio e del fluido interstiziale, dapagliflozin ha fornito questi effetti con una variazione minima o nulla del volume del sangue, mentre bumetanide era associata a maggiori riduzioni del volume intravascolare⁽²⁴⁾. Un effetto diverso nella regolazione del fluido interstiziale può essere particolarmente importante nei pazienti con insufficienza cardiaca in cui, in molti casi, è presente una contrazione intravascolare spesso aggravata dalla diuresi. La capacità di ridurre selettivamente il fluido interstiziale piuttosto che il volume intravascolare può essere una caratteristica unica degli inibitori SGLT2 rispetto ad altri diuretici e ciò può limitare la stimolazione neuromorale riflessa che si verifica in risposta alla contrazione del volume intravascolare con i diuretici tradizionali.

Un'altra differenza tra i diuretici convenzionali e gli inibitori SGLT2 riguarda i loro effetti sui livelli sierici di acido urico. Mentre gli inibitori dell'SGLT2 sono uricosurici, i diuretici dell'ansa sono associati ad un aumento dei livelli di acido urico, probabilmente mediando le differenze negli esiti cardiovascolari.

A breve, inoltre, conosceremo i risultati degli studi EMPEROR-reduced ed EMPEROR-preserved che stanno valutando l'efficacia dell'empagliflozin in pazienti con SC con e senza diabete e soprattutto con ridotta o conservata FE.

Conclusioni

L'incidenza dello scompenso cardiaco congestizio nel paziente diabetico è 2-5 volte superiore rispetto alla popolazione generale. Nel registro Kaiser Permanente Northwest Division (KPNW) la prevalenza è risultata dell'11.8% rispetto al 4.5% della popolazione di controllo.

Negli ultimi anni si è assistito ad una vera e propria esplosione di nuove classi di farmaci antidiabetici con meccanismi di azione molto diversi tra loro che hanno dimostrato di ridurre non solo la glicemia ma anche le gravi complicanze cardiovascolari e renali ad essa correlate. In particolar modo, la nuova classe farmacologica degli inibitori del cotrasportatore SGLT2, ha dimostrato di ridurre in maniera significativa il rischio di morte cardiovascolare e di ospedalizzazione nei pazienti affetti da scompenso cardiaco. Abbiamo inoltre dati che evidenziano che sebbene l'effetto ipoglicemizzante degli SGLT2 inibitori richieda una funzione renale preservata, gli effetti sulla protezione cardiorenale sembrano verificarsi indipendentemente

dalla riduzione della glicemia. Alla luce delle evidenze a disposizione le linee guida nazionali ed internazionali, suggeriscono che i farmaci da utilizzare per la riduzione del rischio di SC e di ospedalizzazione per scompenso sono gli SGLT2 inibitori.

Bibliografia

1. 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. *European Heart Journal*, Volume 37, Issue 27, Pages 2129–2200, 2016.
2. Dunlay SM, Givertz MM, Aguilar D et al. Type 2 Diabetes Mellitus and Heart Failure: A Scientific Statement From the American Heart Association and the Heart Failure Society of America. *Circulation* 140: e294–e324, 2019.
3. Shekelle PG, Rich MW, Morton SC, Atkinson CS, Tu W, Maglione M, Rhodes S, Barrett M, Fonarow GC, Greenberg B, Heidenreich PA, Knabel T, Konstam MA, Steinkle A, Warner Stevenson L. Efficacy of angiotensin-converting enzyme inhibitors and beta-blockers in the management of left ventricular systolic dysfunction according to race, gender, and diabetic status: a meta-analysis of major clinical trials. *J Am Coll Cardiol* 41:1529–1538, 2003.
4. Maggioni AP, Anand I, Gottlieb SO, Latini R, Tognoni G, Cohn JN; Val-HeFT Investigators (Valsartan Heart Failure Trial). Effects of valsartan on morbidity and mortality in patients with heart failure not receiving angiotensin-converting enzyme inhibitors. *J Am Coll Cardiol* 40:1414–1421, 2002.
5. Konstam MA, Neaton JD, Dickstein K, Drexler H, Komajda M, Martinez FA, Riegger GA, Malbecq W, Smith RD, Gupta S, Poole-Wilson PA; HEAAL Investigators. Effects of high-dose versus low-dose losartan on clinical outcomes in patients with heart failure (HEAAL study): a randomised, double-blind trial. *Lancet* 374:1840–1848, 2009.
6. Bell DS, Lukas MA, Holdbrook FK, Fowler MB. The effect of carvedilol on mortality risk in heart failure patients with diabetes: results of a meta-analysis. *Curr Med Res Opin* 22:287–296, 2006.
7. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Perez A, Palensky J, Wittes J. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 341:709–717, 1999.
8. Zannad F, McMurray JJ, Krum H, van Veldhuisen DJ, Swedberg K, Shi H, et al. Eplerenone in Patients with Systolic Heart Failure and Mild Symptoms. *N Engl J Med* 364:11–21, 2011.
9. McMurray JJ, Packer M, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR, Rouleau JL, Shi VC, Solomon SD, Swedberg K, Zile MR; PARADIGM-HF Investigators and Committees. Angiotensin neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med* 371:993–1004, 2014.
10. Kristensen SL, Preiss D, Jhund PS, Squire I, Cardoso JS, Merkely B, Martinez F, Starling RC, Desai AS, Lefkowitz MP, Rizkala AR, Rouleau JL, Shi VC, Solomon SD, Swedberg K, Zile MR, McMurray JJ, Packer M; PARADIGM-HF Investigators and Committees. 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:e002560, 2016.
11. Aguilar D, Chan W, Bozkurt B, Ramasubbu K, Deswal A. Metformin use and mortality in ambulatory patients with diabetes and heart failure. *Circ Heart Fail* 4:53–58, 2011.
12. 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* 166:191–200, 2017.
13. Boussageon R et al. Reappraisal of metformin efficacy in the treatment of type 2 diabetes: a metaanalysis of randomised controlled trials. *PLoS Med* 9: e1001204, 2012.
14. Geoffrey D. Clarke, Carolina Solis-Herrera, Marjorie Molina-Wilkins, Sandra Martinez, Aurora Merovci, Eugenio Cersosimo, Robert J. Chilton, Patricia Iozzo, Amalia Gastaldelli, Muhammad Abdul-Ghani and Ralph A. Pioglitazone Improves Left Ventricular Diastolic Function in Subjects with Diabetes. *Diabetes Care* 40:1530–1536, 2017.
15. Scherthaner G. Pleiotropic effects of thiazolidinediones on traditional and non-traditional atherosclerotic risk factors. *Int J Clin Pract* 63: 912–929, 2009.
16. Monami M, Marchionni N, Mannucci E. Winners and losers at the rosiglitazone gamble: A meta-analytical approach at the definition of the cardiovascular risk profile of rosiglitazone. *Diabetes Res Clin Pract* 82: 48–57, 2008.
17. Vaccaro O 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 (TOSCA.IT): a randomised, multicentre trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 5:887–897. doi: 10.1016/S2213-8587(17)30317-0. Epub 2017 Sep 13, 2017.
18. Toh S, Hampp C, Reichman ME et al. Risk for hospitalized heart failure among new users of saxagliptin, sitagliptin, and other antihyperglycemic drugs. A retrospective cohort study. *Ann Intern Med* 164: 70514, 2016.
19. Ling Li et al. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists and heart failure in type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis of randomized and observational studies. *BMC Cardiovascular Disorders* volume 16, Article number: 91, 2016.
20. Kristensen SL, Rørth R, Jhund PS, Docherty KF, Sattar N, Preiss D, Køber L, Petrie MC, McMurray JJV. Cardiovascular, mortality, and kidney outcomes with GLP-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *Lancet Diabetes Endocrinol* 7(10):776–785. doi: 10.1016/S2213-858730249-9. Epub 2019 Aug 14, 2019.
21. Hippisley-Cox J, Coupland C. Diabetes treatments and risk of heart failure, cardiovascular disease, and all cause mortality: cohort study in primary care. *BMJ* 354:i3477. doi: 10.1136/bmj.i3477, 2016.
22. Smooke S1, Horwich TB, Fonarow GC. Insulin-treated diabetes is associated with a marked increase in mortality in patients with advanced heart failure. *Am Heart J* 149:168–74, 2005.
23. Inzucchi SE, Zinman B, Fitchett D et al. How does empagliflozin reduce cardiovascular mortality? Insights from a mediation analysis of the EMPA-REG OUTCOME trial. *Diabetes Care* 41:356–363, 2018.
24. Hallow KM, Helmlinger G, Greasley PJ, McMurray JJV, Boulton DW. Why do SGLT2 inhibitors reduce heart failure hospitalization? A differential volume regulation hypothesis. *Diabetes Obes Metab* 20:479–487, 2018.

CASE REPORT

Trattamento con l'associazione rivaroxaban/ASA, dopo rivascolarizzazione endoluminale, in un paziente con arteriopatia periferica multi-complicata. Caso clinico

Treatment with rivaroxaban and ASA, after successful endovascular recanalization, in a subject with multi complicated peripheral arterial disease. Case report

L. Graziani¹

¹ Istituto Clinico Città di Brescia, Brescia.

Corresponding author: langrazi@tin.it



OPEN
ACCESS



PEER-
REVIEWED

Citation L. Graziani (2020). Trattamento con l'associazione rivaroxaban/ASA, dopo rivascolarizzazione endoluminale, in un paziente con arteriopatia periferica multi-complicata. Caso clinico. JAMD Vol. 23/2

DOI 10.36171/jamd.20.23.2.7

Editor Luca Monge, Associazione Medici Diabetologi, Italy

Received June, 2020

Accepted July, 2020

Published July, 2020

Copyright © 2020 M. Agrusta. This is an open access article edited by [AMD](#), published by [Idelson Gnocchi](#), distributed under the terms of the [Creative Commons Attribution License](#), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

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

Funding The Authors received no specific funding for this work.

Competing interest The Author declares no competing interests.

Abstract

Preserving the clinical result of revascularization in diabetic patients, usually affected by a complex and often progressive form of arteriopathy, is a mandatory challenge to reduce major amputations rate and the related mortality rate as well. Low doses of the new NOAC anticoagulant drugs, more manageable than traditional coumarin drugs, if associated with ASA and / or clopidogrel, have shown a significant efficacy in thrombosis prevention, in subjects who underwent endovascular or surgical revascularization. Contraindications and cautions are necessary in subjects with ESRD, dialysis, mechanical prosthetic heart valves and old in age.

KEY WORDS peripheral arterial disease; diabetes; thrombosis; anticoagulants.

Riassunto

Preservare nel tempo il risultato clinico della rivascolarizzazione nei pazienti con diabete e portatori di una forma di arteriopatia complessa e spesso progressiva, è una sfida obbligata per ridurre il rischio di amputazioni maggiori e la mortalità ad essa collegata.

Bassi dosaggi dei nuovi farmaci anticoagulanti NOAC, più maneggevoli dei tradizionali cumarinici, se associati ad ASA e/o clopidogrel, hanno dimostrato una reale efficacia nella prevenzione della trombosi nei soggetti che sono stati sottoposti a rivascolarizzazione endovascolare o chirurgica.

Precauzioni e cautele sono necessarie nei soggetti con insufficienza renale, portatori di valvole cardiache meccaniche ed età avanzata.

PAROLE CHIAVE arteriopatia periferica; diabete; trombosi; anticoagulanti.

Introduzione

La terapia farmacologica dell'arteriopatia periferica (PAD), specie nel paziente con diabete e, in particolare modo, se in dialisi, rappresenta una delle più impegnative sfide della medicina moderna, con manifestazioni cliniche⁽¹⁾ che variano dalla asintomaticità all'amputazione dell'arto.

Purtroppo, tutte le Linee Guida internazionali considerano ancor oggi l'arteriopatia periferica di per sé "la malattia", al massimo classificandola per sintomi o alterazioni trofiche, non invece come una diversa espressione anatomico-patologica che l'ostruzione arteriosa presenta a seconda della specifica patologia cui è associata, come la condizione diabetica di breve, media o lunga durata, ovvero non-diabetica o di natura infiammatoria che dir si voglia.

Questa superficialità di approccio è anche la conseguenza del mancato aggiornamento della classificazione delle diverse forme della malattia arteriosclerotica periferica, ferma al 1995⁽²⁾ che addirittura omette tanto la macro-angiopatia diabetica che la relativa calcificazione della media di Mönckeberg, nonostante queste fossero state descritte fin dal 1984⁽³⁻⁶⁾.

Un'ulteriore complicazione di questo quadro nosologico dipende dal fatto che l'arteriopatia nel paziente con diabete, si manifesta in varie forme quali l'aterosclerosi, forma infiammatoria dominante nei grossi vasi oltre che nelle arterie coronarie, carotidi, iliache e femoro-poplitee, la Macro-angiopatia diabetica, forma degenerativa dominante nelle arterie della gamba e del piede e caratterizzata dalla sclerosi calcifica della media⁽⁴⁾ ed infine la micro-angiopatia diabetica, forma degenerativa comune nei piccoli vasi specie del rene⁽⁵⁾.

A questo quadro già polimorfo, nel paziente con diabete si possono ovviamente associare l'aterosclerosi frequentemente calcifica tipica del fumatore o quella diffusamente e marcatamente calcifica rapidamente evolutiva conseguente alla condizione di dialisi.

Se nel paziente con diabete tutte queste varianti sicuramente agiscono riducendo per stenosi l'apporto arterioso ai vari organi o apparati, non tutte invece si associano alla formazione di trombi, nonostante che da decenni sia stata dimostrata un'alterazione della adesione piastrinica in senso pro-trombotico. Infatti e sorprendentemente, la Macro-angiopatia

diabetica, causa pressoché esclusiva dell'alto rischio di amputazioni maggiori, molto raramente si associa alla formazione di trombi nei distretti arteriosi della gamba e del piede, specie se cronicamente primariamente occlusi⁽⁷⁾.

Non è però nota la vera causa del fenomeno, anche se si è supposta una iperattivazione del sistema della plasmina da parte della sottostante ischemia cronica.

Relativamente frequente è invece nelle persone con diabete la possibile formazione di trombi nei distretti arteriosi a prevalente componente ostruttiva di tipo aterosclerotico, specie se fumatori.

Questo quadro ampiamente polimorfo, che ben si contrappone al quadro imposto dell'arteriopatia periferica uguale per tutti, rende facilmente ragione delle incertezze terapeutiche conseguenti alla discordanza dei risultati dei trials condotti durante questi ultimi decenni, mentre invece enormi progressi sono stati fatti in questi ultimi vent'anni nelle tecniche di rivascolarizzazione percutanea, capaci di limitare a meno del 2% il rischio di amputazione maggiore in pazienti con piede diabetico ulcerato⁽⁸⁾. Tutto ciò ottenuto nonostante l'estensione e gravità dell'interessamento arterioso ostruttivo nelle persone con diabete, che ha rappresentato la principale sfida da vincere, come anche, se non di più, la necessità di limitare le recidive e la conseguente necessità di ripetere il trattamento endovascolare.

Le terapie antitrombotiche fino ad oggi proposte sono state, infatti, rivolte prevalentemente alla riduzione dell'alto rischio di mortalità cardiovascolare associato, anche se con molti dubbi circa la loro reale efficacia al riguardo⁽⁹⁾. In ragione di questa frequente coesistenza, spesso in forma silente, della malattia coronarica nelle persone con diabete, la terapia comunemente adottata per la PAD è oggi la stessa che per la malattia coronarica e cioè l'associazione di ASA e clopidogrel.

A dimostrazione di questa mancanza di una specifica terapia per la PAD, a 3 anni la necessità di eseguire o ripetere la rivascolarizzazione è doppia nei pazienti che ne sono stati sottoposti in precedenza o che hanno subito una procedura di amputazione, anche minore, rispetto a quelli non sottoposti ad alcune delle due⁽¹⁰⁾.

Recentemente sono stati introdotti nella terapia medica antitrombotica anticoagulanti orali antagonisti non vitaminici (NOAC), prevalentemente fino ad oggi utilizzati per la prevenzione delle complicanze tromboemboliche nella fibrillazione atriale e nelle trombosi venose profonde, oltre che nella profilassi dopo embolia polmonare.

Lo scopo del case report è quello di descrivere l'applicazione di questi farmaci nella prevenzione delle recidive trombotiche arteriose nel trattamento della Macroangiopatia diabetica.

Descrizione del caso clinico

Paziente di sesso femminile di 78 anni, DM tipo 2 da circa 20 anni, ex fumatrice, ipertesa, insufficienza renale cronica con creatinina a 1,40 mg/dl, GFR 40ml/min; HbA1c 58mmol/mol; dieta ipoglicidica. Calcium scoring: basso sospetto di malattia coronarica. Ischemia critica al piede sinistro, non ulcerato.

Già sottoposta in altro ospedale a tentativo di ricanalizzazione endovascolare, senza successo. In terapia antiaggregante con ASA e clopidogrel.

Il mese successivo nel nostro ospedale è stata trattata in modo efficace con tromboaspirazione di occlusione in parte trombotica del tratto femoro-popliteo tibiale anteriore di sinistra seguita da impianto di stent e regressione dell'ischemia critica. Prosegue la doppia terapia antiaggregante giornaliera con associazione ASA 100mg e clopidogrel 75mg.

Dopo tre mesi, stenosi diffusa dell'arteria femorale superficiale sinistra, associata a recidiva dell'occlusione trombotica trattata con trombolisi selettiva e stent dell'origine della tibiale anteriore.

Dopo tre mesi recidiva dell'ischemia critica all'arto sinistro. L'angiografia (Figura 1A) evidenzia re-occlusione femoro-poplitea intrastent, in parte trombotica. Eseguita nuova trombolisi locale per 24 ore seguita da dilatazione dell'arteria femorale superficiale e poplitea sinistra con duplice catetere a palloncino medicato e impianto di un nuovo stent nel tratto femorale superficiale. Esita buon flusso in arteria pedidia (Figure 1B-1E). Dimessa con doppia anti-aggregazione a cui è stato associato il rivaroxaban 2,5mg/BID.

Dopo sei mesi, persistenza dell'ottimo risultato clinico in assenza di effetti collaterali o eventi clinici avversi.

Discussione

In questo caso come in tanti altri simili trattati, non è ovviamente quantizzabile il ruolo della terapia endovascolare ripetuta, rispetto a quello del rivaroxaban, nel raggiungimento del risultato clinico ottenuto, potendo però affermare il suo ruolo cruciale nell'iter clinico finale.

Negli anni, l'uso degli anticoagulanti tradizionali come i cumarinici antagonisti della vit. K, in associazione agli antiaggreganti, è stato perlopiù riservato ad alcuni gruppi di pazienti portatori di bypass periferici, non rappresentando in ogni caso una terapia

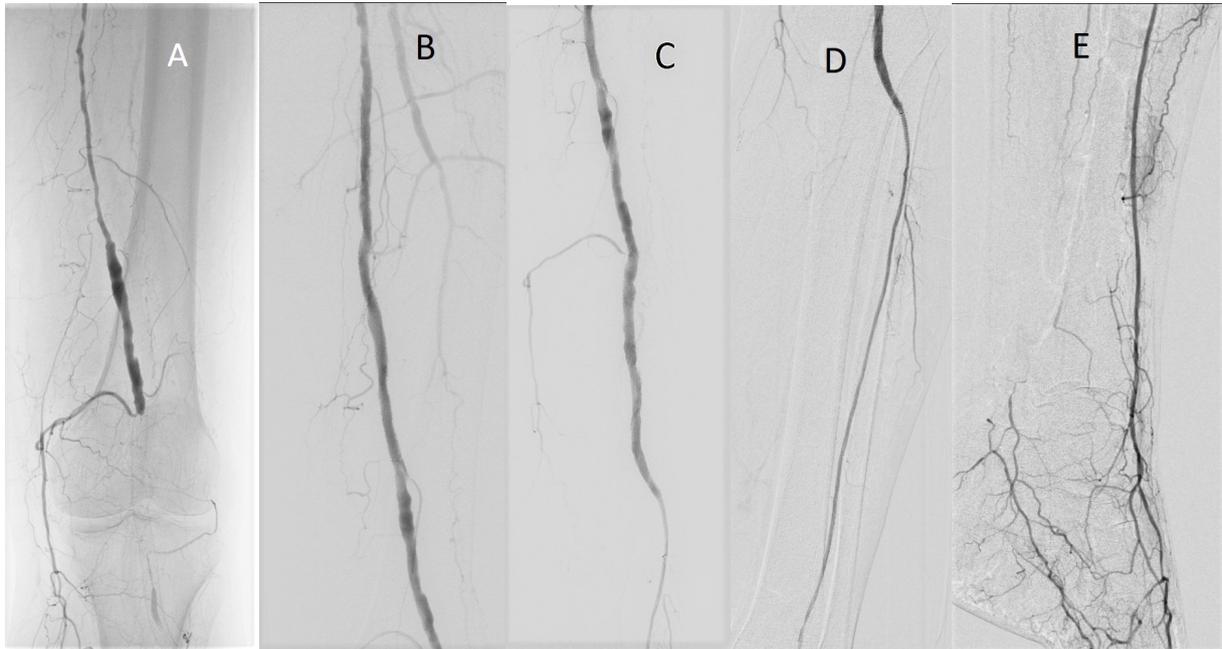


Tabella 1 | A) Re-occlusione femoro-poplitea intrastent, in parte trombotica. B-E) Trombolisi locale con urochinasi per 24 ore, seguita da angioplastica femorale superficiale e poplitea con duplice catetere a palloncino medicato e nuovo stent in Nytinol nel tratto femorale superficiale. Buon flusso in arteria pedidia.

di elezione a causa della difficoltà di mantenere un dosaggio efficace e per il rischio di sanguinamenti.

I nuovi anticoagulanti orali antagonisti non vitaminici (NOAC) hanno il potenziale di cambiare il modo in cui vengono trattate le problematiche tromboemboliche nella pratica clinica, specie nella fibrillazione atriale non associata a valvulopatia.

Lo studio COMPASS (11,12) ha dimostrato che il rivaroxaban 2,5 mg due volte al giorno più aspirina 100 mg una volta al giorno ha ridotto il rischio di gravi eventi cardiovascolari avversi (MACE) HR = 0.72 (0.57, 0.90); $p < .005$ e di gravi eventi avversi degli arti (MALE) HR = 0.54 (0.35, 0.84); $p .005$ in pazienti con malattia dell'arteria periferica (PAD) che non sono ad alto rischio di sanguinamento.

Cautela è consigliata nei soggetti con età superiore ai 75 anni, anche se occorre osservare che la dose giornaliera di rivaroxaban di 5-10 mg/die, è chiaramente inferiore a quella comunemente consigliata per la fibrillazione atriale.

Lo studio VOYAGER PAD (13) ha inoltre dimostrato in un follow-up di tre anni che nei pazienti con PAD sottoposti a rivascolizzazione, l'associazione di ASA e rivaroxaban ha ridotto il rischio di ischemia acuta degli arti (ALI), amputazione maggiore vascolare, infarto miocardico (MI), ictus o morte per cause cardiovascolari HR = 0.85 (0.76, 0.96) $p = 0.009$.

Tra le varie raccomandazioni d'uso, il rivaroxaban è controindicato oltre che nei pazienti in dialisi, anche nei quelli portatori di protesi valvolare cardiaca meccanica ed inoltre la sua somministrazione deve essere sospesa almeno 24 ore prima di una procedura chirurgica o endovascolare.

In particolare, nei pazienti con insufficienza renale cronica non in dialisi, si stima che il rivaroxaban 2,5 mg/BID dia un'esposizione al rischio emorragico simile a quella nei pazienti con insufficienza renale moderata, i cui risultati di efficacia e sicurezza sono stati peraltro simili a quelli con funzionalità renale preservata.

Nei pazienti in dialisi non è disponibile alcun dato sugli esiti clinici per l'uso con aspirina. Nei soggetti in insufficienza renale trattata con emodialisi intermittente, la somministrazione di rivaroxaban 2,5 mg x 2/die ha determinato concentrazioni e attività farmacodinamica simili a quelle osservate in pazienti con insufficienza renale moderata⁽¹¹⁻¹³⁾.

Durante i due anni di impiego del rivaroxaban nella nostra pratica clinica nei pazienti con diabete a rischio di recidiva trombotica, dai dati retrospettivi

non pubblicati del nostro registro interno, i risultati sono stati incoraggianti sia riguardo il risultato clinico che per la scarsità di eventi clinici avversi, in particolare episodi di sanguinamento o peggioramento della funzionalità renale.

Bibliografia

1. Mahoney EM, Wang K, MS, PhD; Hong H. Keo HH et al. Vascular Hospitalization Rates and Costs in Patients with Peripheral Artery Disease in the United States. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 3:642-651, 2010.
2. Strydom HC, Bleakley Chandler A, et al. A definition of advanced types of atherosclerotic lesions and a histological classification of atherosclerosis. A report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 15:1512-1531, 1995.
3. Neubauer B, Christensen NJ, et al. Diabetic macroangiopathy: medial calcifications, narrowing, rugosities, stiffness, norepinephrine depletion and reduced blood flow capacity in the leg arteries. *Acta Med Scand* 687:37-45, 1984.
4. Andresen JL, Rasmussen LM, Ledet T. Diabetic macroangiopathy and atherosclerosis. *Diabetes* 45:S91-94, 1996.
5. Camera A, Hopps E, Caimi G. Diabetic Microangiopathy: Pathophysiological, Clinical and Therapeutic Aspects. *Minerva Endocrinol* 32:209-229, 2007.
6. Shanahan CM, Cary NR, Salisbury JR, et al. Medial localization of mineralization-regulating proteins in association with Mönckeberg's sclerosis: evidence for smooth muscle cell mediated vascular calcification. *Circulation* 100:2168-76, 1999.
7. Towler DA. Vascular Calcification: A Perspective on An Imminent Disease Epidemic. *IBMS Bone Key* 5:41-58, 2008.
8. Faglia E, Dalla Paola L, Clerici G, et al. Peripheral Angioplasty as the First-choice Revascularization Procedure in Diabetic Patients with Critical Limb Ischemia: Prospective Study of 993 Consecutive Patients Hospitalized and Followed Between 1999 and 2003. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 29:620-627, 2005.
9. Bonaca MP, Bhatt DL, Cohen M et al. Long-Term Use of Ticagrelor in Patients with Prior Myocardial Infarction. *N Engl J Med* 372:1791-1800, 2015.
10. Bonaca MP, Mark A Creager MA, Olin J et al. Peripheral Revascularization in Patients With Peripheral Artery Disease With Vorapaxar: Insights From the TRA 2°P-TIMI 50 Trial. *JACC Cardiovasc Interv* 9:2157-2164, 2016.
11. Eikelboom JW, Connolly SJ, Bosch J et al. Rivaroxaban with or without Aspirin in Stable Cardiovascular Disease. *N Engl J Med* 377:1319-1330, 2017.
12. Anand SS, Bosch J, Eikelboom JW et al.: Rivaroxaban With or Without Aspirin in Patients With Stable Peripheral or Carotid Artery Disease: An International, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Lancet* 391:219-229, 2018.
13. Bonaca MP, Bauersachs RM, Anand SS et al. Rivaroxaban in Peripheral Artery Disease after Revascularization. *N Engl J Med* 382:1994-2004, 2020.

CASE REPORT

Dalbavancina per il trattamento dei pazienti con infezione da Gram-positivo in piede diabetico: caso clinico

Dalbavancin in the treatment of patients with Gram-positive diabetic foot infection: a case report

G. Stroffolini¹, A. Barco¹, V. Pirriatore¹, P.L. Guidi¹, G.M. Boffano¹, A. D'Avolio¹, G. Cariti¹, G. Di Perri¹

¹Ospedale Amedeo di Savoia, Dipartimento di scienze mediche, Unità di Malattie Infettive, Università di Torino. ²SC Ortopedia e Traumatologia 1U – Presidio CTO, AOU Città della Salute e della Scienza, Torino. ³Centro per la Cura del Piede Diabetico – Presidio CTO, AOU Città della Salute e della Scienza, Torino. ⁴Ospedale Amedeo di Savoia, Laboratorio di Farmacologia clinica e Farmacogenetica, Università di Torino.

Corresponding author: giacomo.stroffolini@unito.it



OPEN
ACCESS



PEER-
REVIEWED

Citation G. Stroffolini, A. Barco, V. Pirriatore, P.L. Guidi, G.M. Boffano, A. D'Avolio, G. Cariti, G. Di Perri (2020). Dalbavancina per il trattamento dei pazienti con infezione da Gram-positivo in piede diabetico: caso clinico. JAMD Vol. 23/2

DOI 10.36171/jamd.20.23.2.8

Editor Luca Monge, Associazione Medici Diabetologi, Italy

Received May, 2020

Accepted June, 2020

Published July, 2020

Copyright © 2020 Stroffolini et al. This is an open access article edited by AMD, published by [Idelson Gnocchi](#), distributed under the terms of the [Creative Commons Attribution License](#), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

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

Funding The Authors received no specific funding for this work.

Competing interest The Authors declare no competing interests.

Abstract

Dalbavancin is a potent lipoglycopeptide active against Gram+ bacteria with a favorable pharmacokinetic/pharmacodynamic (PK/PD) and safety profile, suitable for numerous challenging infections. Dalbavancin has been approved for ABSSSIs, but its range of application and the relative posology is still debated. Diabetic foot infections are a major challenge and a leading source of complications, involving high direct and indirect costs for healthcare systems and for patients in terms of morbidity and disability. Gram+ bacteria are often causative agents in diabetic foot infections. We discuss here the case of a 43 years old patient with complicated diabetic foot infection and the successful application of a dalbavancin secondary monotherapy treatment protocol. The patient, after suffering a two months complex hospitalisation gained wound healing and limb rescue without any complication. We were also able to measure dalbavancin plasma levels determining its long half-life and high microbial killing ability.

KEY WORDS dalbavancin, diabetic foot, gram-positive.

Riassunto

Dalbavancina è un potente lipoglycopeptide attivo su batteri Gram+ con un profilo farmacocinetico e farmacodinamico favorevole, scarsi eventi avversi, idoneo per il trattamento di diverse infezioni complesse. Dalbavancina è stata approvata come indicazione per il trattamento delle infezioni della cute e dei tessuti molli ma il suo ventaglio di applicazione è tuttora fonte di discussione. Le infezioni del piede diabetico mettono alla prova i clinici e portano spesso a complicanze maggiori, rappresentando una fonte di costi diretti e indiretti in termini sanitari, di morbilità e disabilità per i pazienti. I batteri Gram+ sono spesso agenti eziologici di questo tipo di infezione. Riportiamo il caso di un paziente di 43 anni con infezione complicata del

piede diabetico trattato con buon esito utilizzando dalbavancina in monoterapia di seconda linea. Il paziente, dopo due mesi di ricovero gravato da diverse complicanze, ha ottenuto piena guarigione della ferita e salvataggio dell'arto. Abbiamo inoltre misurato i livelli plasmatici di dalbavancina mettendo in luce la sua lunga emivita e la sua elevata capacità di killing microbologico.

PAROLE CHIAVE: dalbavancina; piede diabetico; gram-positivo.

Introduzione

La dalbavancina è un lipoglicopeptide di nuova generazione con attività specifica sui batteri gram-positivi aerobi e anaerobi^(1,2). Il suo profilo farmacocinetico e farmacodinamico risulta favorevole in numerose tipologie di infezioni difficili da trattare, nonostante sia ad oggi approvato unicamente per le infezioni della cute e dei tessuti molli. L'antibiotico è stato, infatti, largamente utilizzato off-label e con successo, in osteomielite, infezioni di protesi, infezioni del sito chirurgico mettendo in luce un'elevata attività battericida e la possibilità di utilizzo per outpatients data la sua lunga emivita, con un conseguente risparmio sui costi di ospedalizzazione. La dalbavancina mostra, inoltre, un buon profilo di tollerabilità e una buona penetrazione nei siti tissutali complessi di infezione, in particolare a livello osseo, oltre che un'importante attività contro i batteri produttori di biofilm^(2,3).

Il piede diabetico è ad oggi una delle complicanze più invalidanti del diabete e la prima causa di ricovero come patologia direttamente correlata alla malattia diabetica. Infatti, se il 9% dei ricoveri in pazienti con diabete sono legati strettamente alla patologia diabetica, si stima che circa il 50% di questi ricoveri sia dovuto a un problema di piede diabetico^(4,5). Durante la loro vita i pazienti con diabete andranno incontro ad ulcera del piede dal 5 al 22% dei casi a seconda della letteratura presa in esame⁽⁶⁾. Ulteriori dati da coorti europee mettono in evidenza come dopo 1 anno di follow-up le ulcere con pregressa infezione erano guarite solo nel 46%, ed erano recidivate nel 10%⁽⁷⁾. Questa complicanza porta a importanti costi diretti e indiretti, soprattutto legati all'ospedalizzazione⁽⁸⁾, ed è a rischio di progressione con sovrinfezione, osteomielite, amputazione e disabilità: in una recente review su più di 150,000 pazienti ospedalizzati per un piede diabetico infetto negli USA, più di un terzo ha subito un'amputazione all'arto inferiore e circa l'8% è stato sottoposto a una procedura di rivascularizzazione⁽⁹⁾. Questa complicanza è, infatti, spesso legata a malattia vasale periferica che,

oltre ad aumentare la possibilità di infezione, riduce la probabilità di guarigione e la penetrazione degli antibiotici, complicandone il trattamento⁽¹⁰⁾. Nello specifico, le infezioni sono legate alla profondità dell'ulcera, alla sua durata, alle sue ricorrenze, ai traumi associati e all'arteriopatia periferica associata⁽¹¹⁾. I patogeni gram-positivi sono largamente rappresentati in questo tipo di complicanze con una prevalenza che varia dal 20 al 60% circa, seppur in presenza di un'ampia complessità microbica^(6,12). In particolare la possibilità di un isolamento da gram-positivi aumenta per i carrier nasali positivi, le pregresse ospedalizzazioni, l'uso precedente di antibiotici, la presenza di osteomielite, le maggiori dimensioni dell'ulcera e la prolungata presenza della stessa. Oltre all'isolamento di patogeni gram-positivi a livello dell'ulcera spesso è possibile ritrovare batteri anaerobi, a seconda delle casistiche^(6,12). A oggi sono scarsi i dati sul possibile utilizzo di dalbavancina nei pazienti con infezione del piede diabetico, riportiamo di seguito un caso clinico in cui l'utilizzo di dalbavancina nel piede diabetico ha rappresentato una efficace alternativa terapeutica in questo difficile setting di pazienti.

Descrizione caso clinico

Presentiamo il caso di un paziente di 43 anni con diabete mellito tipo 1 noto dall'età di 13 anni con grave polineuropatia sensitivo-motoria diabetica, senza altre patologie di rilievo; in terapia insulinica con schema basal-bolus e con ultima glicata di 8%. Già noto da anni all'ambulatorio del Piede diabetico per ulcere neuropatiche bilaterali recidivanti, da gennaio 2019 presenza di ulcere al III e IV spazio interdigitale del piede dx, lesioni inizialmente trascurate dal paziente ed evolute durante i mesi successivi. Il 29/10/2019 giunge in PS per flemmone del piede dx. Da circa 1 settimana era comparsa febbre, edema e arrossamento del piede destro, su note lesioni complicate; il paziente era in terapia con doxiciclina 100 mg 2cp/die. Alcuni dati all'ingresso: temperatura 38.1 °C, WBC 10.16 10⁹/L, PCR 160 mg/L, glicemia 485 mg/dL, creatinemia 0.99 mg/dL. In urgenza, la sera stessa, veniva eseguita un'ampia incisione dei compartimenti plantare e dorsale a partenza dal IV spazio interdigitale con fasciotomia, rimozione dei tendini flessori del IV dito ormai necrotici, drenaggio di abbondante materiale purulento su cui venivano effettuati due colturali su biopsia che evidenziavano uno *Streptococcus Agalactiae* (gr. B). Avviata sulla base dell'antibiogramma la terapia con meropenem 3g/die e daptomicina 700mg/die ed effettuato ciclo

di vacuum terapia per 15 giorni con parziale miglioramento della lesione. Gli esami ematochimici del 5/11 evidenziavano: WBC $6.16 \cdot 10^9/L$, PCR 12.6 mg/L, procalcitonina 0.03 ng/mL. La RMN del piede dx del 22/11 era compatibile con un processo flogistico infettivo a carico dei tessuti molli e del tessuto osseo (“alterazione osteostrutturale a carico di III e IV metatarso e rispettive falangi prossimali e medie come da edema della spongiosa ossea”). Alla luce di questo reperto, con l’interessamento di due raggi metatarsali centrali adiacenti in un piede con pregresse lesioni, la ricerca di una radicalità chirurgica avrebbe reso necessario il sacrificio anatomico dell’avampiede con una amputazione transmetatarsale; pur considerando il coinvolgimento osteomielitico esteso e i relativi sequestri ossei, valutando l’età del paziente e dell’impossibilità di procedere ad una revisione chirurgica conservativa, dopo consulto collegiale veniva scelta una strategia conservativa, riservandosi di procedere ad una amputazione transmetatarsale in caso di mancata risoluzione o di recidiva dell’infazio-

ne. Veniva pertanto eseguito un nuovo prelievo per colturale dal fondo dell’ulcera residua che risultava questa volta positivo per *Staphylococcus Aureus* Meticillino-Resistente (MRSA). Il paziente veniva rivalutato dall’infettivologo che prescriveva la terapia con dalbavancina per infezione della cute e dei tessuti molli; eseguita la prima somministrazione l’11/12 il giorno della dimissione. In data 23/12, dopo due settimane, con indicazione off-label, seguiva una seconda somministrazione di dalbavancina 1500 mg in regime di DH. Il paziente tornava a visita il 21 febbraio 2020 presso il DH infettivologico, con controllo radiologico, evidenziando la completa risoluzione della lesione, superficiale e profonda. I livelli di farmaco sono stati seguiti tramite monitoraggio terapeutico del farmaco con evidenza di un dosaggio plasmatico al prelievo di picco del 23/12 di 284147 ng/ml, e di 6657 ng/ml alla data del 21/02 2020, valore di circa cinquanta volte la MIC del patogeno isolato (0.06-0.12 mg/L), misurato dopo tre mesi dalla prima somministrazione (Figura 1).

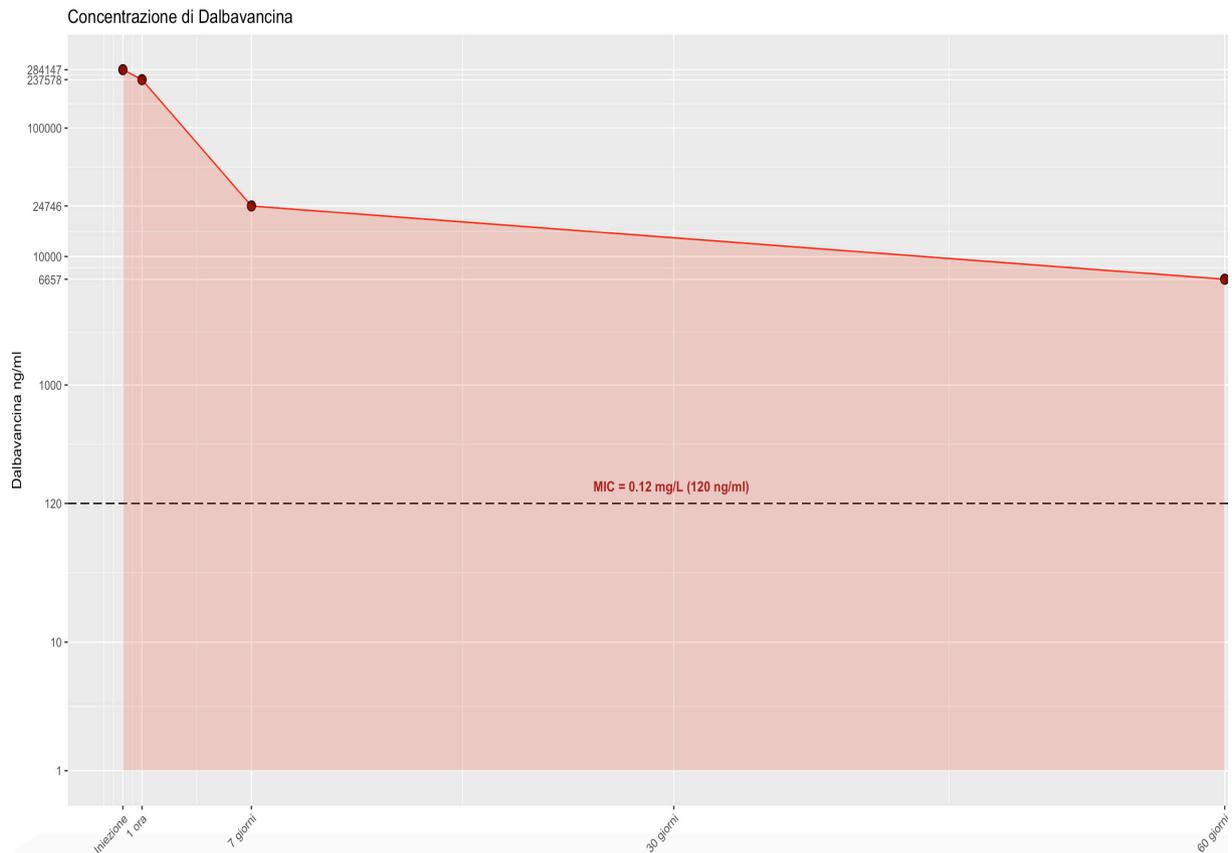


Figura 1 | La figura mostra i livelli plasmatici di dalbavancina (ordinata, valori in ng/ml, scala logaritmica) ai diversi timepoint (ascissa). I valori plasmatici sono superiori di 50 volte la MIC del patogeno isolato dopo tre mesi dalla prima somministrazione. To (prelievo di fine infusione, iniezione nella figura), T1 (prelievo a un’ora da fine infusione, 1ora nella figura) che mostra la distribuzione del farmaco a livello plasmatico.

Discussione

Abbiamo presentato il case report di un paziente con infezione complessa del piede diabetico con plurime criticità di trattamento: mancata risposta alla terapia antibiotica di prima linea, necessità di intervento di toeletta chirurgica, applicazione di VAC therapy e prolungato ricovero in ambiente ospedaliero. Erano state escluse sovrainfezioni da GRAM negativi. Con la somministrazione di Dalbavancina si è ottenuta una buona risposta clinica, delle condizioni locali e profonde della lesione, e laboratoristica con risoluzione dell'infezione che ha consentito la dimissione e la mobilitazione precoce. Riassumendo i vantaggi principali della dalbavancina in questi pazienti sono l'attività microbiologica dimostrata in vitro verso i principali patogeni gram-positivi, in particolare *Staphylococcus aureus*, ivi compreso MRSA (MIC 0.6-0.125 mg/L) (che in Italia raggiunge fino al 35-60% del totale)⁽¹²⁾; efficacia nei principali test clinici sulle ABSSSI (Acute Bacterial Skin and Skin Structures Infections) come cellulite/erisipela, ascessi e ferite infette, infezioni della cute clinicamente severe, che spesso si associano alla patologia dismetabolica^(2,6,11); lunga emivita plasmatica e buona penetrazione nel tessuto osseo, con possibilità di efficacia in una complicanza come osteomielite^(2,6); nessun aggiustamento terapeutico fino a una riduzione della funzione renale di eGFR<30ml/min, particolarmente importante in pazienti con nefropatia diabetica⁽⁶⁾; buoni risultati in termini di guarigione evitando trattamenti prolungati con spreco di farmaci nell'ottica della stewardship; semplificazione radicale della gestione della terapia con minore necessità di accessi venosi centrali, riduzione dell'assistenza infermieristica e medica, eliminazione della necessità di somministrazioni ripetute durante la giornata; conseguente facilitazione dei percorsi e dei setting di dimissione con diminuzione della permanenza in ospedale, maggiore turn-over dei ricoveri, riduzione dei costi di degenza e del rischio di infezioni nosocomiali; riduzione dei costi sanitari e assistenziali legati alla necessità di antibioticoterapia a domicilio con somministrazione parenterale giornaliera; maggiore soddisfazione del paziente con precoci rientro a domicilio e mobilitazione. Nel complesso, opzioni potenzialmente capaci di modificare l'andamento di infezioni anche complicate. Non ci sono dati definitivi circa l'uso di dalbavancina in questi pazienti, ma questo case report come i dati preliminari provenienti dalla real life suggeriscono un potenziale utilizzo di questa molecola anche nel contesto della patologia del piede diabetico associato a infezione, una volta esclusa sovrapposizione di batteri gram-negativi. Di grande interesse è inoltre il valore registrato come dosaggio terapeutico del farmaco: infatti è risultato a quasi tre mesi dalla prima somministrazione di dalbavancina un valore di circa 50 volte la MIC per il patogeno isolato. Que-

sto testimonia non solo l'efficacia del farmaco in termini di killing microbiologico ma anche di durata prolungata. Una durata che, nel contesto della patologia del piede diabetico, potrebbe aprire le porte ad interessanti applicazioni. Ulteriori dati sono necessari per confermare queste osservazioni iniziali.

Si ringrazia il Dr. Alessandro Lazzaro per il supporto fornito anche a grande distanza.

The Authors declare no competing interest.

Bibliografia

1. Kosinski MA, Joseph WS. Update on the treatment of diabetic foot infections. *Clin Podiatr Med Surg* 24:383-87, 2007.
2. Dunne MW, Puttagunta S, Sprenger CR, Rubino C, Van Wart S, Baldassarre J. Extended-Duration Dosing and Distribution of Dalbavancin into Bone and Articular Tissue. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 59:1849-55, 2015.
3. Knafel D, Tobudic S, Cheng SC, Bellamy DR, Thalhammer F. Dalbavancin reduces biofilms of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) and methicillin-resistant *Staphylococcus epidermidis* (MRSE). *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 36:677, 2017.
4. The 2011 National Diabetes Inpatient Audit (NaDIA) National Report. <https://digital.nhs.uk/data-and-information/publications/statistical/national-diabetes-inpatient-audit/national-diabetes-inpatient-audit-nadia-2011>. Accessed 25 April 2020.
5. Monge L, Comaschi M, Santini A, Enrichens F. Reti per la gestione multidisciplinare della cronicità. Il piede diabetico come esempio metodologico di gestione della complessità. *Monitor* 34:53-62, 2013.
6. Eleftheriadou I, Tentolouris N, Argiana V, Jude E, Boulton AJ. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in diabetic foot infections. *Drugs* 70:1785-1797, 2010.
7. Ndosi M, Wright-Hughes A. et al. Prognosis of the infected diabetic foot ulcer: a 12 month prospective observational study. *Diabetic Medicine* 35:78-88, 2018.
8. Prompers, L., Huijberts, M., Schaper, N. et al. Resource utilisation and costs associated with the treatment of diabetic foot ulcers. Prospective data from the Eurodiale Study. *Diabetologia* 51:1826, 2008.
9. Tan TW, Shih CD, Concha-Moore KC, et al. Disparities in outcomes of patients admitted with diabetic foot infections. *PLoS One* 11:14, 2019.
10. Prompers, L., Huijberts, M., Apelqvist, J. et al. High prevalence of ischaemia, infection and serious comorbidity in patients with diabetic foot disease in Europe. Baseline results from the Eurodiale study. *Diabetologia* 50:18-25, 2007.
11. Lavery LA, Armstrong D, Wunderlich RP, Mohler MJ, Wendel CS, Lipsky BA. Risk Factors for Foot Infections in Individuals With Diabetes. *Diabetes Care* 29:1288-93, 2006
12. Esposito, S., Leone, S., Noviello, S., Fiore, M., Ianniello, F., Felaco, F.M., Romagnoli, F. and Sarli, E. Foot infections in diabetes (DFIs) in the out-patient setting: an Italian multicentre observational survey. *Diabetic Medicine* 25:979-84, 2008.

Raccomandazioni per la diagnosi del Diabete Gestazionale durante la pandemia COVID-19*



E. Torlone¹, C. Festa¹, G. Formoso¹, M. Scavini¹, M.A. Sculli¹, E. Succurro¹, L. Sciacca¹, A. Lapolla²

¹ Gruppo di Studio intersocietario AMD-SID Diabete e Gravidanza. ² Comitato Scientifico AMD.



OPEN
ACCESS

Citation E. Torlone, C. Festa, G. Formoso, M. Scavini, M.A. Sculli, E. Succurro, L. Sciacca, A. Lapolla (2020). Raccomandazioni per la diagnosi del diabete gestazionale durante la pandemia COVID-19. *JAMD* Vol. 23/2

DOI 10.36171/jamd.20.23.2.10

Editor Luca Monge, Associazione Medici Diabetologi, Italy

Received June, 2020

Accepted June, 2020

Published July, 2020

Copyright © 2020 Torlone et al. This is an open access article edited by [AMD](#), published by [Idelson Gnocchi](#), distributed under the terms of the [Creative Commons Attribution License](#), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

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

Funding The Authors received no specific funding for this work.

Competing interest The Authors declare no competing interests.

Introduzione

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

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

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

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

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

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

* Versione 08/05/2020

Lo scopo di questo documento è quello di:

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

Tutto ciò premesso:

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

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

1. Al primo riscontro di gravidanza in tutte le donne va esclusa la presenza di un *Diabete preesistente alla gravidanza*. Si pone diagnosi di diabete manifesto in presenza di una glicemia plasmatica a digiuno ≥ 126 mg/dL, di una glicemia plasmatica random ≥ 200 mg/dL, o di una emoglobina glicata ≥ 48 mmol/mol (6.5%) (Figura 1).

Razionale. Una serie di studi ha evidenziato che il diabete preesistente alla gravidanza se non riconosciuto e trattato tempestivamente determina outcomes materni e fetali avversi. In particolare, un recente studio Canadese⁽³⁾ ha analizzato gli outcomes materni e fetali di 995,990 donne in gravidanza ed evidenziato che il 2.6% delle stesse presentava un diabete preesistente

alla gravidanza, in esse il parto pretermine, la mortalità perinatale, le malformazioni congenite e l'ipoglicemia neonatale erano significativamente più elevate rispetto alle donne con GDM.

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

2B. Nel caso in cui sia possibile effettuare lo screening per GDM tale procedura dovrà essere effettuata nel rispetto delle disposizioni di distanziamento sociale in atto in tutti i servizi. Sia la gestante che il personale sanitario dovranno utilizzare i dispositivi di protezione individuale (mascherina chirurgica e guanti).

Razionale. Per fare diagnosi di GDM è sufficiente *un solo punto alterato dell'OGTT*. Dati in letteratura suggeriscono che è possibile utilizzare la sola glicemia plasmatica a digiuno per far diagnosi di Diabete gestazionale poiché la sensibilità e la specificità della glicemia plasmatica a digiuno in un campione di 500 donne in gravidanza sono risultate del 88,8% e del 95,2%⁽⁴⁾. Tuttavia, è importante sottolineare che questa procedura, limitata alla glicemia basale, sottostima la diagnosi di GDM; infatti una certa percentuale di pazienti ha glicemia basale <92 mg/dl, mentre i valori post-carico risultano patologici. Inoltre dobbiamo sottolineare che l'esecuzione dell'intero test, anche quando si rilevi un valore diagnostico a digiuno, permette di identificare disturbi metabolici che hanno un diverso impatto clinico e, conseguentemente, di definire la strategia terapeutica più appropriata stratificando le pazienti in base al rischio metabolico e cardiovascolare a breve e a lungo termine. Tale modalità di screening determina quindi un beneficio sensibile per la donna e per il feto. Durante la pandemia da COVID-19 è possibile che il rischio connesso all'esecuzione dell'intera curva glicemica superi il beneficio che potremmo apportare alla mamma ed al feto nei casi in cui si documenti già un valore di glicemia a digiuno che raggiunge o supera la soglia di 92 mg/dL. Si ribadisce che tale valore può essere considerato diagnostico esclusivamente nei casi in cui sia ottenuto nell'epoca gestazionale in cui si sarebbe dovuto effettuare l'OGTT ovvero fra 16-18 settimane nelle gestanti ad alto rischio o fra 24 e 28 settimane nel medio rischio.

3. Successivamente alla diagnosi di GDM dopo la prima visita presso il centro di diabetologia, verrà mantenuto un contatto periodico attivando un percorso di

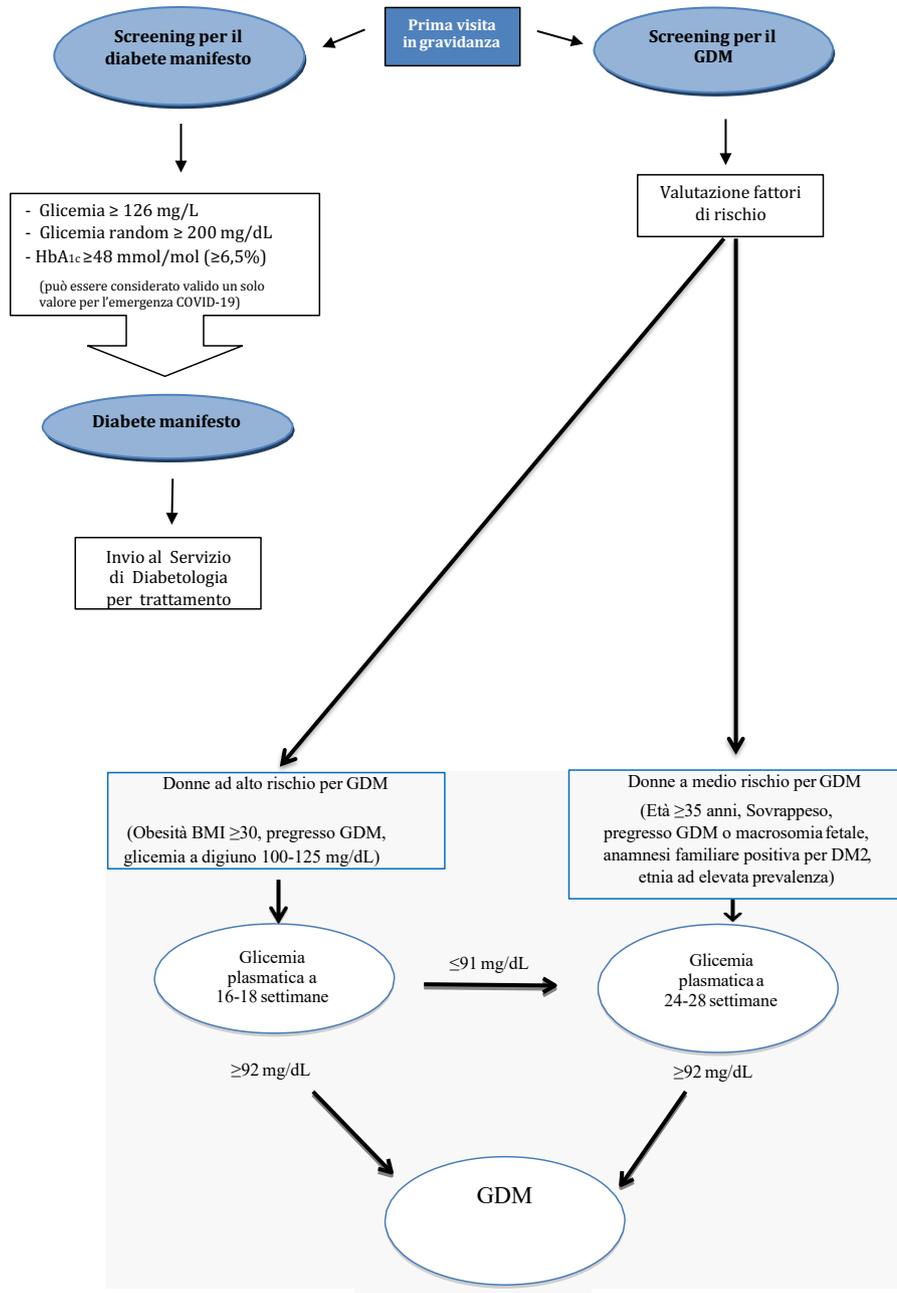


Figura 1 | Screening del GDM modificato per l'emergenza COVID-19.

controlli da remoto (telemedicina) con modalità che verranno indicate con PDTA specifici.

Razionale. Nell'ottica di ridurre gli accessi ai presidi sanitari è opportuno che vengano definiti e standardizzati alcuni processi di gestione condivisa mediante strumenti di comunicazione registrazione e monitoraggio; le strutture diabetologiche del nostro Paese condividono per lo più la stessa cartella informatizzata e si stanno attivando dei processi di registrazione da remoto nella stessa cartella dei dati dell'automo-

nitoraggio glicemico attraverso app o altri strumenti di condivisione. La stesura di PDTA fornisce un supporto gestionale ed è volto ad armonizzare i comportamenti clinici con strumenti innovativi quali la telemedicina.

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

Razionale. La gravidanza complicata da GDM comporta un aumento del rischio di complicanze a medio e lungo termine per la madre e per il feto. In tal senso, la gestione di tale condizione è particolarmente rigorosa e si può avvalere di una maggiore frequenza di controlli di laboratorio e di diagnostica strumentale come adiuvanti del percorso terapeutico (es. monitoraggio dei parametri di crescita fetale) e/o come strumenti diagnostici precoci di eventuali complicanze. Ponendo al numeratore il fatto che generalmente questi esami richiedono accessi a presidi sanitari e dunque determinano un maggior rischio di esposizione al contagio, e al denominatore il vantaggio in termini di riduzione del rischio di complicanze materno-fetali grazie all'esecuzione dei suddetti esami, è compito di ciascun clinico quantificare il rapporto rischio/beneficio per ciascuna paziente e agire condividendo il percorso anche con gli altri specialisti coinvolti.

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

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

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

Razionale. Attualmente non sono descritti in letteratura casi di gravidanze complicate da GDM e COVID-19.

In generale, sembra che il diabete, pur non aumentando il rischio di contrarre l'infezione da COVID-19 possa peggiorarne la prognosi⁽⁵⁾. Si conferma che l'unica terapia suggerita in caso di iperglicemia non-responder alla terapia medica-nutrizionale è l'insulina.

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

Il presente documento è stato condiviso con SIE (Società Italiana di Endocrinologia), SIBioC (Società Italiana di Biochimica Clinica e Biologia Molecolare Clinica), SIPMEL (Società Italiana di Patologia Clinica e Medicina di Laboratorio), SIGO (Società Italiana di Ostetricia e Ginecologia), AOGOI (Associazione degli Ostetrici e Ginecologi Ospedalieri Italiani), AGUI (Associazione Ginecologi Universitari Italiani), AGEO (Associazione Ginecologi Extraospedalieri), SIMP (Società Italiana di Medicina Perinatale).

Bibliografia

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

CONSENSUS DOCUMENT

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

A cura del Gruppo di Studio AMD SID Diabete e Gravidanza

Coordinatore E. Torlone, Coordinatore eletto L. Sciacca, Comitato di coordinamento C. Festa, G. Formoso, M. Scavini, M.A. Sculli, E. Succurro

con la collaborazione di M. Bonomo, A. Di Benedetto, G. Di Cianni, A. Lapolla, D. Mannino, A. Napoli, E. Vitacolonna

Introduzione

Nelle ultime settimane sono stati pubblicati alcuni lavori relativi alla modalità di presentazione dell'infezione COVID-19 in gravidanza, agli esiti materni e fetali, alla possibilità di trasmissione verticale madre-feto dell'infezione anche in gravidanze complicate da diabete pregestazionale⁽¹⁻⁶⁾. I dati non sono univoci soprattutto per quanto concerne la trasmissione verticale ma il rischio di sviluppare complicanze ipertensive e respiratorie è elevato ed indubbiamente, basandosi anche sulle evidenze disponibili nella popolazione diabetica non gravida, è legittimo supporre che il rischio di esiti sfavorevoli, inclusa l'elevata mortalità, siano maggiori nelle gestanti affette da diabete^(7,8). Infatti le gestanti con iperglicemia in gravidanza hanno già in partenza un rischio più elevato di sviluppare ipertensione gestazionale e parto pretermine e se consideriamo che nella popolazione generale 1 gravidanza su 7 è complicata da iperglicemia e 1 su 10 da ipertensione, risulta evidente la necessità di prevedere un protocollo, da applicare nelle gravidanze complicate sia da diabete gestazionale (GDM) che pregestazionale, per prevenire e ridurre il rischio di esiti materni e neonatali avversi, pur nel rispetto delle misure Ministeriali di salvaguardia della Salute Pubblica, come il distanziamento sociale e l'autoisolamento, per ridurre il rischio di esposizione a SARS-CoV-2^(9,10).

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

L'uso della telemedicina è stato già valutato in donne con GDM e una metanalisi di 32 lavori⁽¹¹⁾ dimostra come le gestanti seguite in telemedicina hanno parametri glicometabolici migliori rispetto alla popola-

OPEN
ACCESS

Citation Gruppo di Studio AMD SID Diabete e Gravidanza (2020). Raccomandazioni per la cura della donna in gravidanza con Diabete tipo 1, Diabete tipo 2 e Diabete Gestazionale durante la pandemia COVID-19. JAMD Vol. 23/2

DOI 10.36171/jamd.20.23.2.9

Editor Luca Monge, Associazione Medici Diabetologi, Italy

Received June, 2020

Accepted June, 2020

Published July, 2020

Copyright © 2020 Gruppo di Studio AMD SID Diabete e Gravidanza. This is an open access article edited by [AMD](#), published by [Idelson Gnocchi](#), distributed under the terms of the [Creative Commons Attribution License](#), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

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

Funding The Authors received no specific funding for this work.

Competing interest The Authors declare no competing interests.

zione di controllo ed una incidenza minore di taglio cesareo (TC), ipoglicemia neonatale, macrosomia, preeclampsia, parto pretermine, asfissia neonatale e polidramnios.

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

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

SCOPO

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

Le raccomandazioni fornite in questo documento vanno intese come suggerimenti da adeguare sulla base delle esigenze, risorse e limitazioni dei singoli centri e sulla valutazione da parte del TEAM di cura del rapporto rischio/beneficio contingente ad ogni specifica situazione.

Questo documento non mira in alcun modo a sostituire le precedenti linee guida relative alla gestione del diabete in gravidanza (Standard di Cura SID/AMD 2018⁽¹²⁾ o eventuali successivi aggiornamenti), ma deve essere considerato limitato al periodo di emergenza per la pandemia di COVID-19.

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

RAZIONALE

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

SARS-CoV e MERS⁽²⁾. Anche per le donne in gravidanza è quindi fondamentale intraprendere le normali azioni preventive per ridurre il rischio di infezione ed evitare contatti con persone malate. Per tale motivo è opportuno ridurre gli accessi ai presidi sanitari e si rende necessario definire e standardizzare dei processi di gestione condivisa mediante strumenti di comunicazione, registrazione e monitoraggio dei dati clinici; le strutture diabetologiche del nostro Paese condividono per lo più lo stesso strumento di cartella informatizzata e si stanno attivando dei processi di registrazione da remoto nella stessa cartella dei dati dell'automonitoraggio glicemico attraverso specifiche App.

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

COUNSELLING PRECONCEZIONALE NELLE DONNE CON DIABETE

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

TARGET GLICEMICI

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

< 90 mg/dl a digiuno

< 130 mg/dl ad 1 ora dall'inizio del pasto

< 120 mg/dl a 2 ore dall'inizio del pasto

Si ribadisce la necessità di un monitoraggio intensivo della glicemia capillare e l'ottimizzazione dei

dosaggi di insulina da bilanciare con il rischio di ipoglicemia. Nelle gestanti che fanno uso del monitoraggio in continuo del glucosio (CGM) o monitoraggio flash del glucosio (FGM) la frequenza delle rilevazioni capillari andrà adeguata.

Tutto ciò premesso proponiamo di seguito la tipologia, la frequenza e la modalità delle visite diabetologiche in gravidanza.

Diabete tipo 1

Al riscontro di gravidanza in atto prescrivere le indagini sottoelencate e programmare una visita diabetologica entro il 1° trimestre:

ESAMI EMATOCHIMICI

Emocromo, HbA1c, urine, TSH (ATPO qualora non disponibile in fase di programmazione di gravidanza), colesterolo, trigliceridi, HDL, creatinina, azotemia, microalbuminuria.

INDAGINI STRUMENTALI PER LO SCREENING DELLE COMPLICANZE CRONICHE

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

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

IN OCCASIONE DELLA PRIMA VISITA IN GRAVIDANZA VERRANNO FORNITI ALLA PAZIENTE

- Terapia educativa da parte del personale infermieristico per la gestione dei controlli della glicemia capillare; verrà inoltre rivalutata l'educazione alla prevenzione e gestione dell'ipoglicemia e il monitoraggio dei chetoni

- Prescrizione del piano terapeutico per la fornitura dei presidi.
- Verranno fornite informazioni per la gestione della visita in telemedicina o teleconsulto e le istruzioni per l'uso di eventuali App per la condivisione dei dati di monitoraggio glicemico.
- Ove disponibile la figura della dietista verrà effettuata una consulenza nutrizionale per il primo trimestre; verrà fornito uno schema dietetico per il primo trimestre e anche un ulteriore schema nutrizionale con l'implementazione calorica necessaria da applicare a partire dal II° trimestre.
- Verrà rivalutato il rapporto Insulina-Carboidrati (I:CHO) ed il Fattore di Sensibilità Insulinica (FSI).
- Consigli per la pratica di attività fisica indoor in accordo con ginecologo/ostetrica.
- Verrà stilato un referto finale e consegnati i documenti informativi.

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

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

I CONTROLLI PERIODICI DOVRANNO PREVEDERE

- Per le gestanti che utilizzano il monitoraggio glicemico capillare la frequenza dovrà essere di 6-8 volte/die in base al compenso metabolico.
- HbA1c, es. urine ripetuto in occasione dei controlli ematochimici per la gravidanza, circa 1 volta al mese
- Microalbuminuria: se negativa al primo controllo e se la paziente non presenta ipertensione può essere mantenuto 1 controllo ogni 3 mesi; nel caso in cui si positivizzi dovrà essere incrementato il monitoraggio e definito secondo le linee guida⁽¹²⁾.
- Chetonemia al risveglio 2-3 volte a settimana e se glicemia persistentemente >180 mg/dl. Il monitoraggio dei chetoni va eseguito anche in caso di euglicemia durante malattie intercorrenti o nausea e vomito persistenti.

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

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

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

Diabete tipo 2

Nel momento in cui viene confermata una gravidanza non programmata, deve essere eseguita subito una visita diabetologica. Soprattutto nelle gestanti con diabete tipo 2, che spesso presentano sovrappeso/obesità e che possono avere sindrome metabolica è ancor più necessario effettuare una consulenza nutrizionale, ove possibile con la dietista, ed impostare un piano nutrizionale specifico vista la maggior propensione a ipercolesterolemia e/o ipertrigliceridemia nel corso della gravidanza e alla necessità di sospendere, se in atto, la terapia ipolipemizzante con statine. Nel caso di ipertensione arteriosa, la terapia dovrà essere modificata prescrivendo farmaci utilizzabili in gravidanza, come calcio antagonisti o alfa metildopa. L'unica terapia ipoglicemizzante consigliata in gravidanza è l'insulina; pertanto gli altri farmaci ipoglicemizzanti, orali o iniettabili, andranno sospesi. Nel corso della prima valutazione quindi verrà effettuata terapia educativa per il monitoraggio glicemico e dei chetoni, per la terapia insulinica e per la prevenzione e correzione dell'ipoglicemia. Per gli esami di laboratorio e per gli screening generali si rimanda a quanto indicato per il Diabete tipo 1 (Figura 1).

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

Razionale

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

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

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

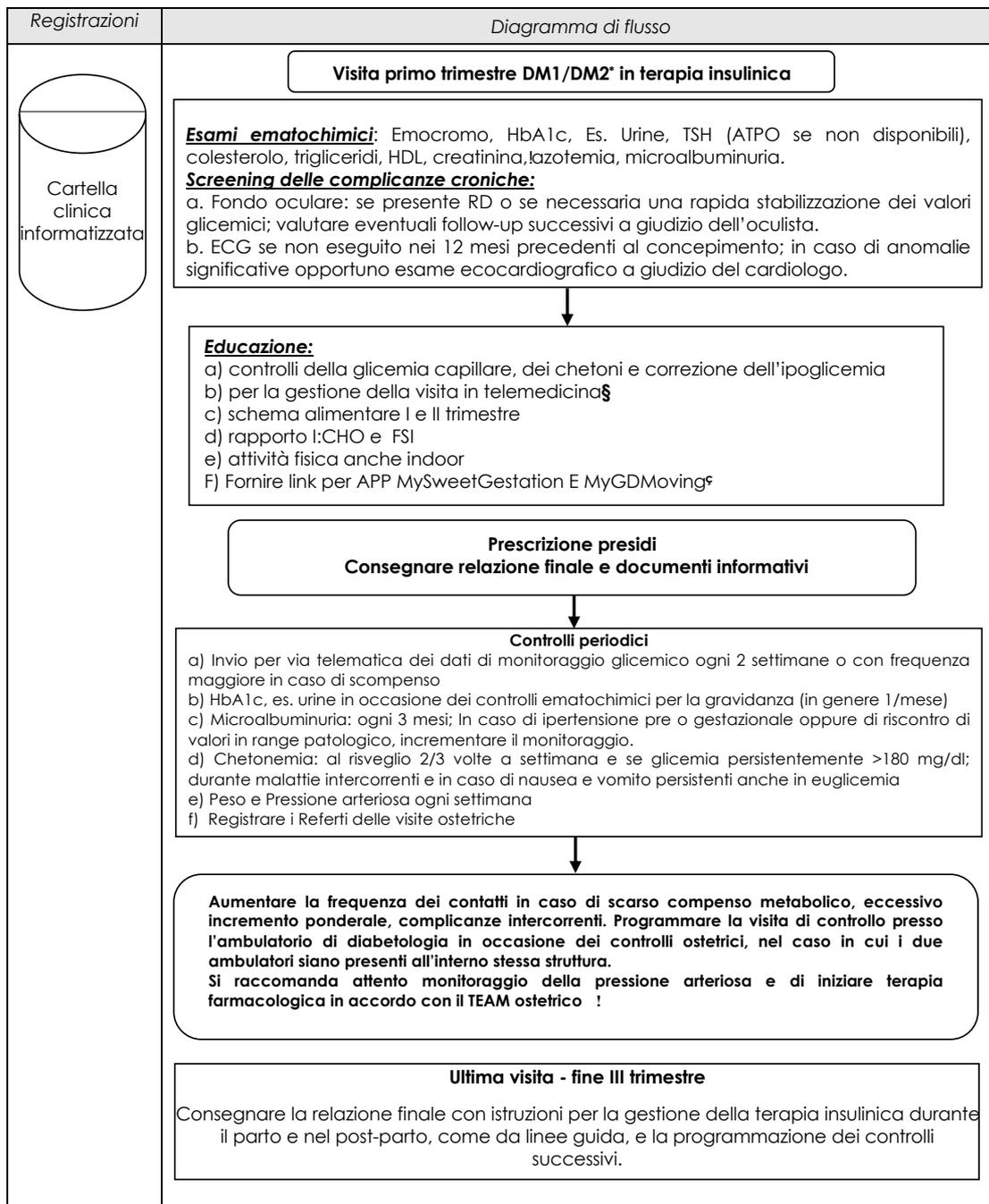
Diabete gestazionale

Per la diagnosi consultare il documento relativo allo screening del GDM durante pandemia COVID-19 reperibile sui siti SID e AMD e in questo stesso fascicolo.

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

ESAMI EMATOCHIMICI

HbA1c, Esame Urine (se donna a rischio e se non effettuato in precedenza dosare il TSH; prevedere ATPO se TSH >2,5 mU/L)⁽¹⁵⁾, profilo lipidico.



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

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

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

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

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

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

Figura 1 | Spiegazione nel testo.

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

IN OCCASIONE DELLA PRIMA VISITA IN GRAVIDANZA

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

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

1. Monitoraggio glicemico con schema a scacchiera (Standard di cura SID-AMD 2018 o eventuali successivi aggiornamenti)⁽¹³⁾; successive modifiche allo schema verranno apportate in base al compenso metabolico e comunicate per via telematica.
2. HbA1c, solo al primo controllo; es. urine ripetuto in occasione dei controlli ematochimici per la gravidanza circa 1 volta al mese
3. Chetonemia al risveglio, tutti i giorni per la prima settimana, la frequenza può essere ridotta a 1-3 volte a settimana se precedentemente sempre negativa. Controllare la chetonemia in caso di malattie intercorrenti.
4. Peso e Pressione arteriosa ogni settimana
5. Registrazione dei referti delle visite ostetriche

L'esito dei suddetti esami/monitoraggi sarà inviato dalla paziente per via telematica secondo quanto

definito in accordo con lo specialista (Figura 2). Qualora non venissero raggiunti i target glicemici, verrà impostata la terapia insulinica con schemi personalizzati (Figura 3). In caso di alterazioni significative dei valori pressori opportuno aumentare la frequenza delle rilevazioni.

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

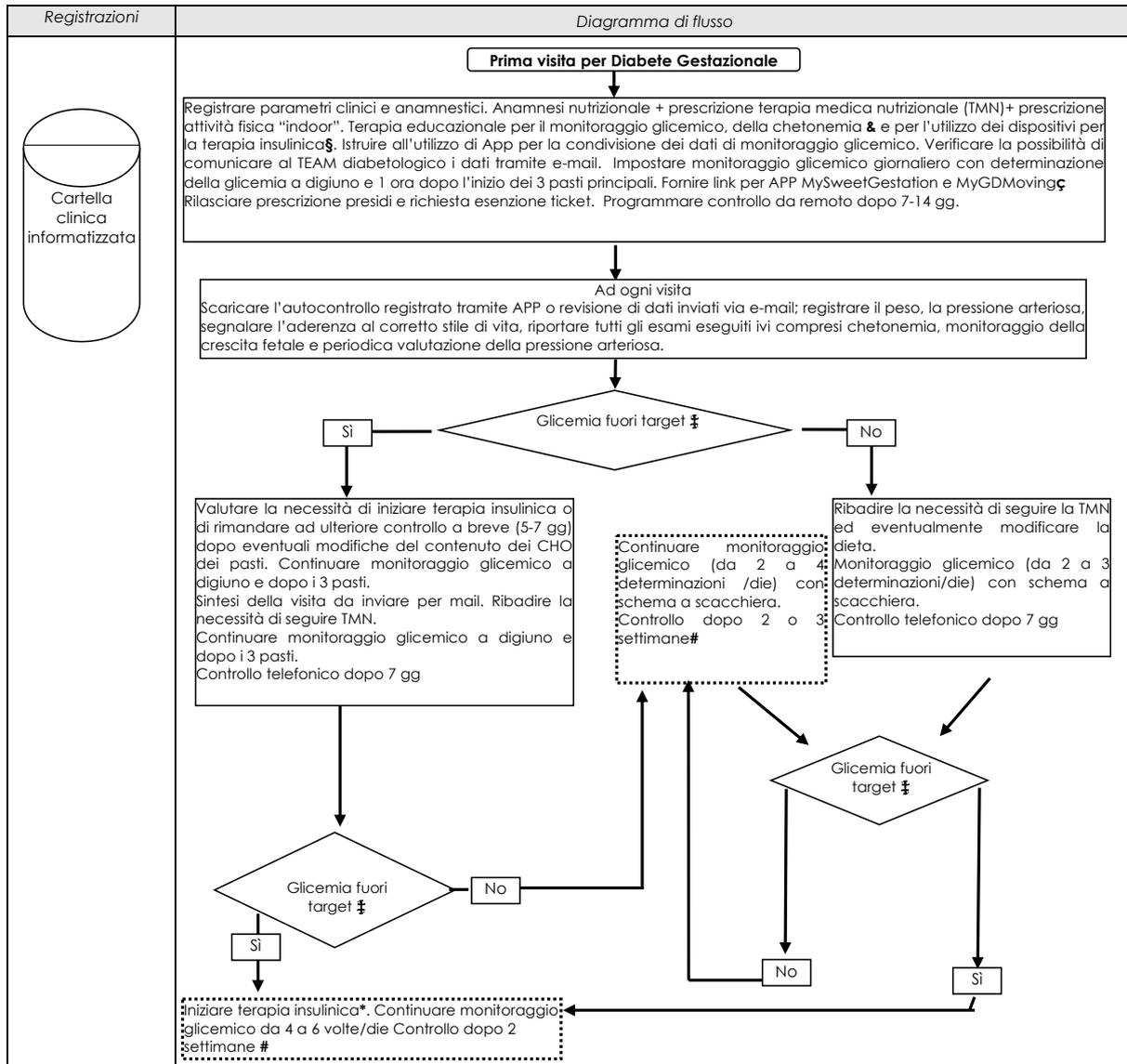
La frequenza delle visite potrà essere aumentata in caso di scarso compenso metabolico, eccessivo incremento ponderale, complicanze intercorrenti.

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

Razionale

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

In caso di tosse, febbre, sintomi influenzali, in caso di positività per infezione da coronavirus o stato di quarantena, la visita deve essere eseguita necessariamente in telemedicina. Si ribadisce in caso di positività per infezione da coronavirus e/o presenza di altre patologie la necessità di uno stretto monitoraggio glicemico ed eventualmente della chetonemia ed il raggiungimento di un adeguato compenso metabolico.



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

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

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

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

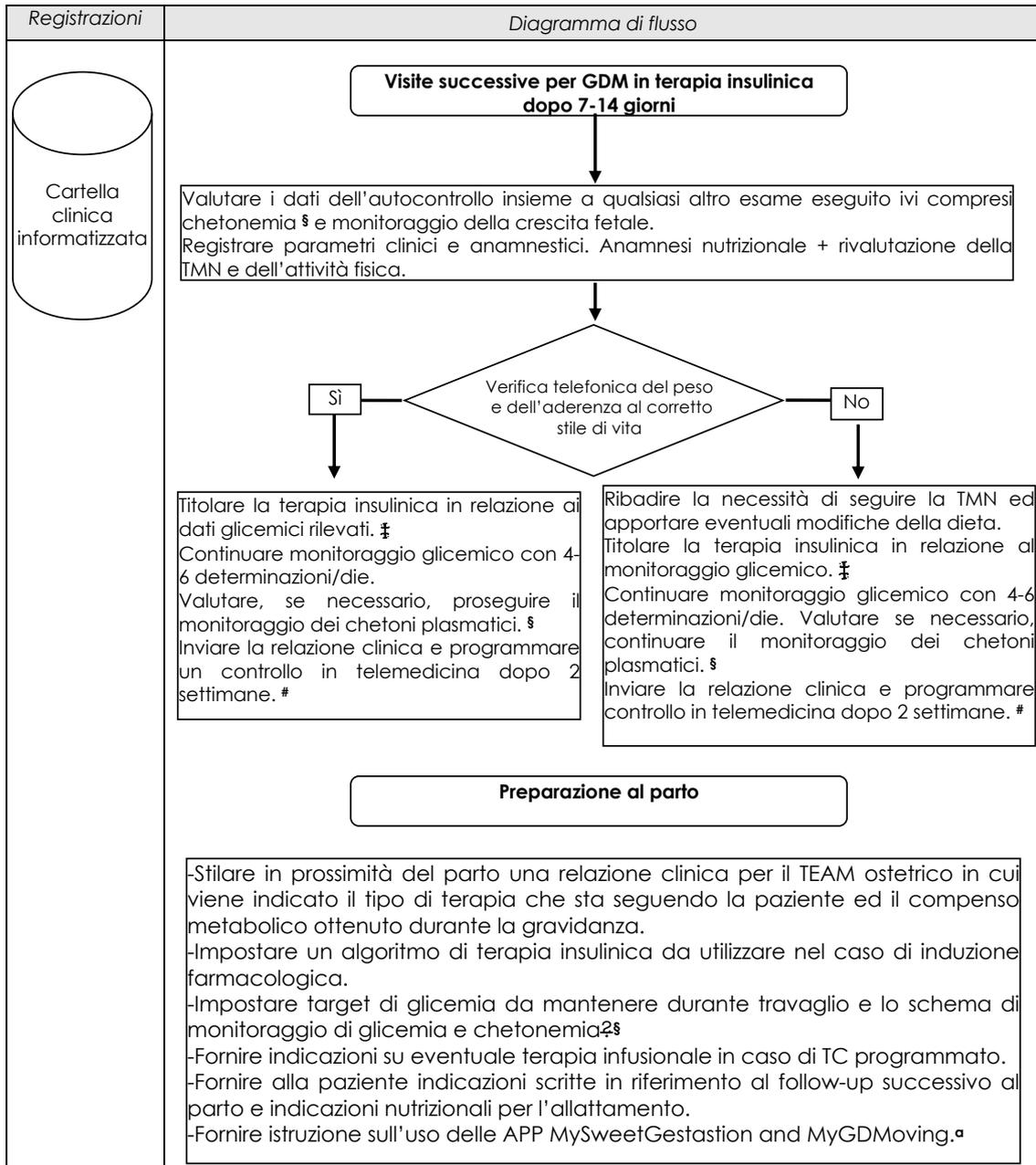
La terapia dietetica va modificata nel corso della gravidanza in relazione all'incremento di peso e all'epoca gestazionale. I controlli da remoto vanno programmati ogni 2-3 settimane in relazione all'andamento dei controlli metabolici e in tale occasione vengono rivalutati tutti i parametri clinici,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

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

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

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

Figura 2 | Spiegazione nel testo.



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

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

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

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

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

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

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

Figura 3 | Spiegazione nel testo.

Bibliografia

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

ATTIVITÀ DEI GRUPPI

Emergenza coronavirus e stress

Coronavirus emergency and stress

M. Agrusta¹, F. Pellegrino²

¹ Coordinatore Gruppo AMD Psicologia e Diabete. ² Psichiatra-Psicoterapeuta, Asl Salerno.

Corresponding author: agrusta.mariano@gmail.com

Con il coronavirus il diabetologo, come tutti gli altri medici in campo, si è trovato ad affrontare un'emergenza senza precedenti, contro un nemico invisibile che ha colto tutti di sorpresa.

L'impatto emozionale in questa situazione è stato sicuramente molto elevato.

Inoltre, molti diabetologi sono stati "catapultati" in prima linea, per un doveroso rinforzo alle forze in campo, cosa che evidentemente li ha costretti a sopportare un carico di stress ulteriore.

Davanti ad uno scenario di stress e tensione, la maggior parte dei medici ha risposto con grande tenacia, tirando fuori il meglio di sé, riuscendo a sostenere ritmi inimmaginabili in condizioni di normalità, con spirito di abnegazione, spendendo ogni energia in una posizione di attacco quale risposta allo stress.

Inoltre, isolati ma presenti in ambulatorio, altri diabetologi, per via telematica, hanno controllato e controllano esami, rielaborano terapie, rassicurano dalle false notizie, rimanendo per i pazienti, punto di riferimento certo.

Anche questo ulteriore, piccolo ma continuativo, carico di pressione aumenta lo stress e potrebbe presentare il conto.

Lo stress, definito come una reazione soggettiva a una stimolazione ambientale, può avere diverse sfaccettature: nell'immediatezza degli eventi permette di fronteggiare la situazione ma, se protratto ed eccessivo, può diventare fonte di disagio e sofferenza.

Ogni persona esprime una peculiare modalità di reazione agli eventi stressanti, soprattutto a quelli che sollecitano l'esposizione a situazioni che minacciano la vita; l'esposizione agli eventi traumatici slantizza delle risposte sul piano psicologico e su quello fisico che possono avere aspetti positivi e negativi, la cui valutazione potrà essere fatta solo in un secondo momento, quando l'emergenza è superata.⁽¹⁾

Nel dare una risposta allo stress, nell'immediatezza dell'esposizione all'evento stressante, il medico si rende conto della portata dello stesso, ne codifica il rischio e attiva ogni risorsa disponibile al fine di poterlo affrontare.

Questo processo ha consentito all'uomo, nel corso dell'evoluzione, di affrontare pericoli e fatiche senza sosta, riuscendo a calibrare le proprie risorse con l'obiettivo di sopravvivere; si alternano così stati d'animo fluttuanti di scoraggiamento e di forza, di timore e di coraggio.



OPEN
ACCESS

Citation M. Agrusta, F. Pellegrino (2020). Emergenza coronavirus e stress. JAMD Vol. 23/2

Editor Luca Monge, Associazione Medici Diabetologi, Italy

Received June, 2020

Accepted June, 2020

Published July, 2020

Copyright © 2020 M. Agrusta. This is an open access article edited by AMD, published by [Idelson Gnocchi](#), distributed under the terms of the [Creative Commons Attribution License](#), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

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

Funding The Authors received no specific funding for this work.

Competing interest The Authors declare no competing interests.

Il problema rilevante è che, nel trambusto della risposta allo stress, questi fattori psicologici lasciano nella memoria una traccia di ciò che accade, una narrazione che inevitabilmente lascia un segno nella persona, una traccia con cui fare i conti; questo perché si concretizza una persistente condizione di iperarousal psicofisiologico, di iperattivazione del sistema nervoso simpatico e parasimpatico che è fonte di disagio, poiché va a compromettere la funzionalità cognitiva ed emotiva della persona.⁽²⁾

Questa reazione da stress, reazione di adattamento, ha, infatti, un limite fisiologico dovuto alla natura stessa dell'uomo non in grado di sostenere un iperadattamento, un adattamento a traumi persistenti e a elevato impatto emotivo. Nella specificità dell'emergenza da coronavirus ci si trova di fronte a due modalità di esposizione al trauma, una diretta e l'altra indiretta.

L'esperienza diretta è data dalla possibilità del contagio, il che metterebbe in pericolo la propria incolumità ma anche quella dei propri familiari, inoltre si vive – indirettamente – la sofferenza di altre persone rispetto alle quali ci si sente impotenti e frustrati.

Si vive così un'esperienza traumatica alimentata da una modalità pressante di esposizione al trauma, protratta nel tempo e angosciante, senza nessuna via d'uscita rispetto a un agente traumatico altamente patogeno e "invisibile"; tale contesto va tenuto in debita considerazione poiché può determinare una più alta possibilità di sviluppo di quadri clinici di particolare complessità clinica.

Il medico esposto al trauma, costretto spesso a intervenire in situazioni di precarietà si trova ad essere disarmato, in piena solitudine, senza nessuna sicurezza e garanzia.

Prevenire i disturbi da trauma vuol dire innanzitutto favorire l'elaborazione di processi mentali volti

a rafforzare il senso di sicurezza e di fiducia nella possibilità di superare il momento di crisi: il medico non può essere lasciato solo, ha bisogno sin dal primo momento di vicinanza, di condivisione dell'esperienza, di parlarne in gruppi supervisionati da esperti in psicologia generale e in psicologie delle emergenze con l'applicazione di specifiche tecniche psicologiche allo scopo di alleggerire le angosce di morte connesse alla necessità di "sopravvivere".⁽³⁾

Superata la fase dell'emergenza, il lavoro psicologico non finisce perché, dopo aver dato il meglio di sé, il medico non avrà più risorse disponibili, ed è in questa fase che possono più facilmente insorgere quadri clinici pervasivi del post-trauma e di particolare rilevanza clinica, come il disturbo da stress post-traumatico.⁽⁴⁾

AMD con il suo Gruppo Psicologia e Diabete ha messo in campo, in collaborazione con SID, una task force di psicologi distribuiti per regioni che si sono resi disponibili per un supporto psicologico, gratuito, per i diabetologi e per quei pazienti che ne facessero richiesta.

Bibliografia

1. Pellegrino F, La salute mentale: clinica e trattamento, Edizioni Medico Scientifiche, Torino, 2018.
2. Dell'Osso L, Rucci P, Ducci F, Ciapparelli A, Vivarelli L, Carlini M, Ramacciotti C, Cassano GB. Social anxiety spectrum. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 253: 286-91, 2003.
3. Goldberg DP, Jenkins L, Millar T, Faragher EB. The ability of trainee general practitioner to identify psychological distress among their patients. *Psychol Medicine* 23: 185-193, 1993.
4. NIOSH. Stress at work. Cincinnati (OH): DHHS (NIOSH) Publication No. 99-101, <https://www.cdc.gov/niosh/docs/99-101/default.html>, 1999.

ATTIVITÀ DEI GRUPPI

“Parlo di me con te”. Il progetto AMD/SID

“I talk about me with you”. The AMD/SID project

M. Agrusta¹, L. Indelicato², M. Lastretti³

¹ Coordinatore Gruppo AMD Psicologia e Diabete. ² Coordinatore del Gruppo di Lavoro SID Psicologia e Diabete. ³ Consulente esterna Gruppo AMD Psicologia e Diabete.

Corresponding author: agrusta.mariano@gmail.com

Razionale

Il 2020 si delinea come un periodo storico estremamente complesso, da un punto di vista sanitario ma anche psicologico e sociale.

La pandemia di Covid-19 altera le sicurezze, attiva emozioni di paura e induce vissuti di solitudine ed isolamento. Le misure restrittive pongono limitazioni alla propria libertà. La modifica delle abitudini rende necessario un processo di riadattamento e riorganizzazione, non sempre facile da attivare.

Le persone che convivono con il diabete si collocano tra le categorie sociali più a rischio, non solo per le possibili conseguenze legate alla contrazione del virus, ma anche per l'impatto che i cambiamenti richiesti possono avere sulle capacità di autogestione che il diabete stesso impone e che in questo periodo possono acuitizzarsi. L'importante alterazione della routine quotidiana e i vissuti emotivi associati, possono alterare i comportamenti alla base di una buona autogestione, innescare i fattori di rischio e compromettere stili di vita sani.

Nelle attuali condizioni di vita anche la relazione con i curanti può subire dei cambiamenti, sia nella frequenza che nelle modalità. Coloro che hanno il diabete, abituati ad avere contatti prolungati e spesso ravvicinati nel tempo con le équipe sanitarie, possono ritrovarsi ora ad avere contatti meno frequenti o a distanza, mediati da strumenti tecnologici. Tutto ciò può comportare un aumento della percezione del rischio e maggiori difficoltà nell'aderenza terapeutica.

Allo stesso tempo il repentino cambiamento di setting lavorativo pone il diabetologo in una situazione di ristrutturazione del suo operato, molto spesso infatti cambiano completamente le mansioni, da diabetologi ospedalieri si ritrovano a gestire l'emergenza sanitaria, cambiando spesso quella che è la loro specialità e trovandosi in una realtà completamente diversa che richiede una grande compartecipazione sia di tipo cognitivo che di tipo emotivo affettivo.

In questo scenario la Psicologia, ed in particolare quella dedicata alla Diabetologia, è in grado di fornire un contributo sostanziale, attraverso interventi mirati che tengano conto sia del contesto attuale sociale, che dell'esperienza maturata in questo specifico settore.



Citation M. Agrusta, L. Indelicato, M. Lastretti (2020). “Parlo di me con te”. Il progetto AMD/SID. JAMD Vol. 23/2

Editor Luca Monge, Associazione Medici Diabetologi, Italy

Received June, 2020

Accepted June, 2020

Published July, 2020

Copyright © 2020 M. Agrusta. This is an open access article edited by [AMD](#), published by [Idelson Gnocchi](#), distributed under the terms of the [Creative Commons Attribution License](#), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

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

Funding The Authors received no specific funding for this work.

Competing interest The Authors declare no competing interests.

Obiettivo macro

Attraverso la rete di Psicologi esperti in Diabetologia che si è costituita in collaborazione con il Gruppo di Lavoro di Psicologia e Diabete sia di AMD che di SID, si vuole creare una task force di Psicologi in grado di gestire il vissuto psicologico dei pazienti affetti da diabete, che si trovano a vivere una condizione di disagio legata all'emergenza Corona Virus che può pregiudicare anche la l'aderence al trattamento.

Si vuole altresì fornire supporto agli operatori sanitari che si trovano a vedere completamente cambiato il loro assetto lavorativo, con il rischio di poter incorrere in problematiche legate a vissuti di tipo ansioso e legati alla gestione dello stress.

Attraverso il supporto psicologico svolto online si vuole aiutare il cittadino con diabete a superare la criticità emotiva che può avere in questo momento e supportare la gestione della complessità a livello emotivo del diabetologo coinvolto nello stravolgimento della sua routine lavorativa.

Metodologia

L'elenco di psicologi specializzati in Diabetologia, con comprovata esperienza, sarà diffuso mediante pubblicazione sui siti delle due Società Scientifiche, inviato mediante comunicato stampa a tutti gli associati e messo a disposizione dei colleghi diabetologi che attualmente rispondono al centralino delle due società scientifiche. **Le due società scientifiche pubblicheranno tale lista, ma la responsabilità è a carico del professionista psicologo.**

All'interno dell'elenco ogni specialista psicologo verrà individuato per regione di appartenenza, mail e numero di telefono (volendo mini profilo). Ogni psicologo della rete sarà dotato di un Kit di lavoro online differenziato per l'utenza uno per le persone con diabete e l'altro per gli operatori sanitari, siglato dalle due società scientifiche che conterrà i seguenti elementi.

PER I PAZIENTI

- Consenso informato da far compilare al paziente indirizzato solo allo psicologo con il

quale vuole intraprendere un percorso, al fine di garantirne la privacy.

- Questionari inseriti in una piattaforma digitale che valutino ansia, depressione e distress.

PER GLI OPERATORI SANITARI, DIABETOLOGI

- Consenso informato da far compilare al paziente indirizzato solo allo psicologo con il quale vuole intraprendere un percorso, al fine di garantirne la privacy.
- Questionari inseriti in una piattaforma digitale che valutino ansia, nonché il cambiamento legato ai fattori ambientali e di qualità di vita che si occupano di stress percepito mediante due scale specifiche.

Il modello di consenso informato sarà preparato e fornito ai colleghi che al primo contatto con il richiedente, al momento di fissare l'appuntamento della consulenza, lo invieranno mediante mail o whatsapp (a discrezione dello specialista), insieme al link di compilazione dei questionari.

Il kit testologico sarà svolto mediante la modalità online di google form (risorsa gratuita, costruita ad hoc molto intuitiva e facile), e il database ottenuto sarà a disposizione del gruppo di lavoro di Psicologia e diabete che si impegnano all'uso congiunto delle informazioni.

La prima consulenza che risponde all'emergenza dettata dal Corona Virus si svolgerà in modalità online, mediante Skype o videochiamata di whatsapp o semplice telefonata, tale prestazione sarà gratuita da parte del collega psicologo. Tuttavia se il richiedente deciderà di continuare il percorso, lo psicologo imposterà il proprio lavoro con il paziente in maniera autonoma, stabilendo tariffa e modalità di lavoro proprie.

AMD si impegna a mandare comunicazione alla rete di psicologi spiegando le modalità sopradette: colloquio gratuito in virtù dell'emergenza Corona Virus, invio del Kit di lavoro online (consenso informato e link questionari google form) per favorire una risposta quanto più celere per il bisogno dei pazienti con diabete e dei diabetologi. Tale comunicazione sarà preparata dal Gruppo AMD di Psicologia e Diabete.

ORGANIZZAZIONE DEL SERVIZIO

Cittadino con diabete ingaggiato al servizio psicologico dal medico o operatore sanitario, ricerca su internet, mediante il sito o altro



Chiama il numero o invia una mail al collega psicologo scelto* per fissare appuntamento



Il collega psicologo fissa una prima consulenza gratuita e contestualmente invia consenso informato e link testologico

Consulenza gratuita

Si aprono così due scenari



Il percorso si conclude



Il percorso continua a cura dello specialista

*Durante il primo contatto se lo psicologo ravvisa rischio di fragilità del paziente si attiva con le soluzioni nel rispetto del codice deontologico degli psicologi.

Si fornisce a tal riguardo la lista completa dei colleghi psicologi specializzati, in modo da favorire una corretta diffusione fra gli associati.

Ciascun psicologo fornirà un colloquio psicologico di supporto e raccolta vissuti emotivi a titolo gratuito per fronteggiare e sostenere pazienti e personale sanitario in questa difficile situazione emergenziale.

La rete di psicologi esperti in Diabetologia potrà mantenersi attiva anche alla fine di tale emergenza e potrà ampliarsi mediante selezione di comprovate esperienze in diabetologia e verrà costruita tra Associazione Medici Diabetologi e Società Italiana di Diabetologia in collaborazione con l'Osservatorio di Psicologia in Cronicità Ordine Psicologi Lazio me-

dante una call dedicata che seguirà le modalità di mappatura della rete avvenuta nel 2017 da Associazione Medici Diabetologi.

GLI PSICOLOGI ESPERTI IN DIABETE

A. Armentano (Calabria), I. Bastoni (Lombardia), V. Bua (Lazio), P. Colapinto (Lombardia), M. Cusinato (Veneto), D. De Bernardinis (Lazio), D. Di Blasi (Sicilia), M. Di Tuoro (Campania) I. Fonzo (Friuli Venezia Giulia), G. Fraccascia (Puglia), L. Giordani (Abruzzo), M.E. Iannoni (Lazio), L. Indelicato (Veneto), M. Lastretti (Lazio), F. Marchini (Lazio), A. Moreschini (Lazio), A. Negri (Veneto), C. Raccosta (Umbria), E.M. Rossi (Lombardia), M. Sergio (Emilia Romagna), S. Serreri (Sardegna), V. Turra (Lombardia), R. Valotta (Calabria), C. Zorrilla Ruiz (Lazio).

NEWSLETTER

N. 29

ANNALI AMD

Coordinatore

Valeria Manicardi

Componenti

Gennaro Clemente
Roberta Manti
Paola Pisanu
Alberto Rocca
Valerio Adinolfi
Massimiliano Cavallo
Elena Cimino
Diego Carleo
Andrea Da Porto
Fabrizio Diacono
Emanuela Lapice
Elisa Manicardi
Andrea Michelli
Cesare Miranda
Monica Modugno
Paola Orsini
Pamela Piscitelli
Natalino Simioni
Emanuele Spreafico

Referenti del CDN

Alberto Agliandolo
Graziano Di Cianni
Franco Tuccinardi

Altri referenti

Danila Fava:
referente per la cartella clinica
Giacomo Vespasiani:
referente per il Full Data Circle
Antonio Nicolucci e Maria Chiara Rossi:
referenti per le elaborazioni dati
Carlo B. Giorda:
referente per Nash e NAFLD

Newsletter ANNALI AMD

Cari Soci,

è con immenso piacere ed orgoglio che annunciamo l'imminente pubblicazione degli

“Annali AMD 2020:

Valutazione degli indicatori AMD di qualità dell’assistenza al diabete di tipo 1 e 2 in Italia”.

Quest’anno il volume sarà pubblicato sul sito AMD in una nuova forma, ovvero in 3 file separati:

- Parte introduttiva, materiali e metodi, indicatori generali
- Indicatori di qualità dell’assistenza al diabete di tipo 1
- Indicatori di qualità dell’assistenza al diabete di tipo 2

L’intento è quello di rendere ancora più facilmente scaricabili/consultabili gli Annali AMD, rendendo sia i dati sul DM1 che sul DM2 immediatamente identificabili e fruibili.

Il lavoro fatto in questi mesi dal gruppo Annali e dai partner CORESEARCH e METEDA ha dato ottimi frutti:

- il numero di centri partecipanti è ulteriormente aumentato rispetto agli Annali 2018, passando da 222 a 258, con un conseguente aumento del numero di soggetti analizzati (Tabella1);

Tabella 1 | numeri degli Annali 2020.

	Annali 2018	Annali 2020	Variazione 2020-2018
Numero centri	222	258	+36
Numero pazienti con DM1	28.538	34.705	+6.167
Numero pazienti con DM2	427.124	473.740	+46.616

- il numero degli indicatori è molto consistente e su alcuni indicatori, quali la micro/macroalbuminuria e l’infarto del miocardio in primis, si registrano importanti miglioramenti nella qualità della registrazione del dato;
- si evidenziano importanti trend di miglioramento sia nei processi, negli esiti e nell’appropriatezza della cura, ma anche spunti rilevanti per il miglioramento continuo;
- il confronto con i best performers, come sempre, mostra gli obiettivi primari da raggiungere indirizzando gli sforzi su obiettivi precisi e raggiungibili;
- il confronto con l’edizione precedente mostra come, in soli due anni, alcuni parametri siano migliorati, in primis lo score Q, come segno di crescente attenzione alla cura globale della persona con diabete;
- resta “caldo” il tema della rappresentatività delle regioni (Figura 1). Mentre le Marche e la Sardegna hanno entrambe raggiunto una proporzione di soggetti con diabete registrati nel database Annali pari al 60% dei soggetti con diabete totali stimati residenti nella regione, al contrario Puglia, Campania, Sicilia e Basilicata sono regioni in cui sarebbe particolarmente importante aumentare la partecipazione

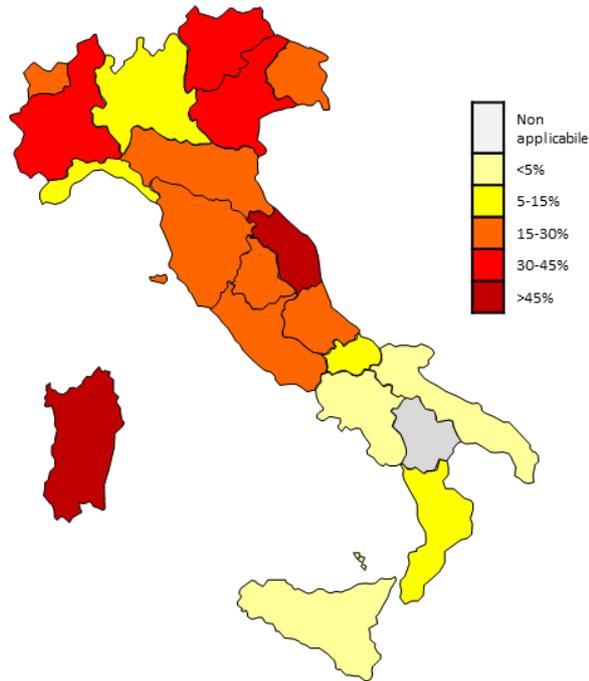


Figura 1 | Proporzioe dei pazienti nel file dati AMD su totale diabetici stimati.

dei centri per avere una fotografia rappresentativa dell'assistenza specialistica al diabete.

L'invito è continuare a far crescere l'iniziativa Annali dal punto di vista scientifico e culturale per rendere questo strumento un'arma vincente per il miglioramento dell'assistenza al diabete con tutte le implicazioni cliniche, sociali ed economiche che ne derivano.

Una novità di questi Annali è la identificazione di tutte le forme di diabete, che non sono più raggruppate come "altro" e che contribuisce a dare una fo-

tografia più attuale e precisa della popolazione con diabete seguita nei 258 servizi di Diabetologia in Italia (Figura 2).

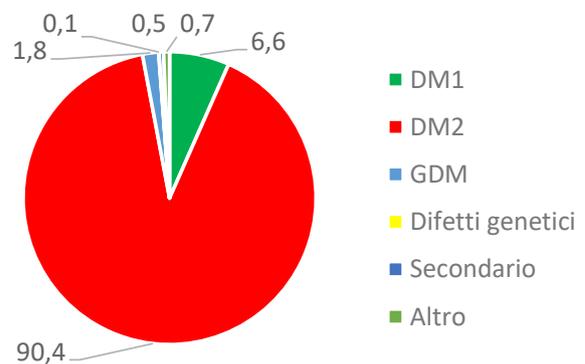


Figura 2 | Distribuzione delle diagnosi di Diabete.

Anche le monografie continueranno ad avere un ruolo predominante per approfondire specifici aspetti clinico-assistenziali.

È in fase di elaborazione la prima monografia basata sul nuovo database Annali 2020 che, grazie al supporto non condizionante di Mundipharma, permetterà di quantificare la quota di soggetti con DM2 che, nella normale pratica clinica, presenta un rischio renale (e cardiovascolare associato) particolarmente elevato e che potrebbe beneficiare in modo sostanziale del trattamento con un SGLT2i, sulla base della riproducibilità dei risultati dello studio CREDENCE nel nostro setting specialistico. Potrebbe infatti essere importante promuovere una ricerca proattiva dei pazienti ad alto rischio, candidati al trattamento con SGLT2i, farmaci innovativi noti per la riduzione rilevante degli endpoint specifici renali e cardiovascolari emersa dai CVOTs loro dedicati.

Buon lavoro e a presto con i nuovi Annali 2020!