Diabete mellito

Diabete mellito a colpo d'occhio

1. Classificazione
- 1.1. Definizione, patofisiologia

2. Diagnostica
- 2.1. Diabete
- 2.2. Prediabete
- 2.3. Screening
- 2.4. Complicazioni del diabete

3. Terapia
- 3.1. Obiettivi
- 3.2. Misure non farmacologiche
- 3.3. Terapia farmacologica
- 3.4. Farmaci antidiabetici
- 3.5. Terapia e controllo di comorbidità e complicazioni

4. Diabete gestazionale

5. Diabete e guida di veicoli

6. Note editoriali

Diabete mellito a colpo d'occhio

Prediabete	Definizione: • IFG (impaired fasting glucose): glicemia a digiuno 5,6–6,9 mmol/l • IGT (impaired glucose tolerance): glic 2h postprandiale o OGTT: 7.8-11.0 mmol/l • HbA1c: 5.7–6,4 % Terapia: • Metformina in casi ad alto rischio (< 60 anni, BMI> 34.9, familiarità, ipertensione)
Diabete Definizione	• HbA1c ≥ 6,5 % • Glicemia occasionale ≥ 11,1 mmol/ l e sintomi classici • Glicemia a digiuno ≥ 7,0 mmol/l • (OGTT (Test di tolleranza orale di glucosio): glic >11.0 mmol/l 2h dopo carico di 75 g di glucosio)

Diabete Screening	Indicazione:
	• A partire da 45 anni ogni 3 anni
	• Anticipatamente e più frequentemente in caso di fattori di rischio
	  ○ Anamnesi familiare positiva
	  ○ BMI >25 kg/mq
	  ○ Ipertensione arteriosa
	  ○ Dislipidemia
	  ○ Malattie cardiovascolari
	  ○ Diabete gestazionale o nascita di feto macrosomico (>4.1 kg)
	  ○ Prediabete in anamnesi
	  ○ Inattività fisica
	  ○ PCOS
	  ○ Terapie con glucocorticoidi o antipsicotici
	  ○ Etnie ad alto rischio (africani, pacifico, Sri Lanka)

Diabete Terapia	Non medicamentosa:
	• Dieta, esercizio fisico e perdita ponderale
	Medicamentosa:
	• Prima scelta monoterapia con metformina
	In caso di rischio CV alto o insufficienza cardiaca a FE ridotta iniziare subito con biterapia metformina + ISGLT2 o metformina + GLP1
	• Se obiettivi non raggiunti ad biterapia:
	  ○ Metformina + GLP1 / DPP4/ ISGLT2/sulfonilurico (Gliclazid)/ insulina basale
	• Se obiettivi non raggiunti ad triterapia
	  ○ Metformina + 2 a scelta tra GLP1/DPP4/ISGLT2/sulfonilurico/insulina
	  ○ Non combinare GLP1 e DPP4
	  ○ Evitare la combinazione con sulfonilurico e insulina
	• Se obiettivi non raggiunti terapia insulinica basale-bolo.

mediX ticino
FAMedNet SA
Sarecc da Sott 7
6926 Montagnola
t 078 301 00 01
info@medix-ticino.ch
www.medix-ticino.ch

Diabete Obiettivi terapeutici

	Diabete tipo 1	Diabete tipo 2
Pressione arteriosa	< 130/80 mmHg (<140/8 in pazienti fragili)	< 130/80 mmHg (< 140/80 in pazienti fragili)
HbA1c	Individuale 6,5–7% in pazienti giovani	Individuale 6,5–8,5 %.
Glicemia a digiuno	v. diabete tipo 2	< 7 mmol/l, senza ipoglicemie
Glicemie postprandiali	v.diatebe tipo 2	< 10 mmol/l, senza ipoglicemie
LDL	v. diabete tipo 2	Secondo RCV, ESC 2019**(*)** Rischio CV moderato: LDL < 2.6 Rischio CV alto: LDL < 1.8 Rischio CV molto alto: LDL < 1,4 mmol/l
Movimento	v. diabete tipo 2	150 min/settimana di attività fisica moderata/intensa 2 x allenamento di forza e resistenza

(*) definizione del grado del rischio cardiovascolare, ESC 2019:

Tabella I - Criteri per la classificazione dei pazienti a rischio alto o molto alto secondo le nuove linee guida europee 2019 per la gestione delle dislipidemie.

Rischio molto alto	- ASCVD documentata, clinicamente o tramite imaging: sindrome coronarica acuta, angina stabile, rivascolarizzazione coronarica, ictus o attacco ischemico transitorio, patologia arteriosa periferica. Una ASCVD documentata tramite imaging include riscontri noti per essere associati allo sviluppo futuro di eventi clinici, come una placca rilevante all'angiografia coronarica, o alla TAC (malattia coronarica multivasale, con due arterie epicardiche principali con stenosi >50%) o all'ultrasonografia carotidea. - Diabete mellito (DM) con danno d'organo (microalbuminuria, retinopatia, neuropatia) o almeno 3 fattori di rischio CV, o DM di tipo 1 comparso precocemente e presente da più di 20 anni. - Nefropatia cronica severa (eGFR <30 mL/min/1,73 m²) - SCORE ≥10% per il rischio a 10 anni di CVD fatale. - Ipercolesterolemia familiare con ASCVD o un altro fattore di rischio CV.
Rischio alto	- Singoli fattori di rischio particolarmente elevati, come colesterolo totale >310 mg/dL (>8 mmol/L), LDL-C >190 mg/dL (>4,9 mmol/L) o pressione arteriosa ≥180/110 mmHg. - Ipercolesterolemia familiare senza altri fattori di rischio CV. - Diabete mellito senza danno d'organo, ma presente da almeno 10 anni o in concomitanza ad un altro fattore di rischio CV. - Nefropatia cronica moderata (eGFR 30–59 mL/min/1,73 m²). - SCORE ≥5% e <10% per il rischio a 10 anni di CVD fatale.
Rischio moderato	- Diabete in soggetti giovani (T2DM <35 anni, T2DM <50 anni), presente da meno di 10 anni e in assenza di altri fattori di rischio - SCORE ≥1% e <5% per il rischio a 10 anni di CVD fatale.
Rischio basso	- SCORE <1% per il rischio a 10 anni di CVD fatale.

Diabete gestazionale

Screening

- Tutte le gravidanze: tra la 24 e la 28 settimana (se rischio elevato (pregresso diabete gestazionale, obesità, PCOS…) dalla 12 esima settimana)

Diagnosi

- Glicemia a digiuno (prelievo plasmatico) ≥ 5,1 mmol/l
- Se < 5.0 mmol/l → OGTT (Test di tolleranza orale di glucosio): carico di 75g glucosio, glicemia dopo 1 h: ≥ 10 mmol/l e/o dopo 2 h ≥ 8,5

	mmol/l Terapia ○ Dieta: sufficiente nel 70-80% dei casi ○ Terapia insulinica ○ Gli antidiabetici orali sono controindicati! Prognosi: ▪ Nella maggioranza dei casi remissione dopo la gravidanza CAVE: 25-60% rischio di sviluppo di diabete tipo 2 in futuro

Lista di alcuni antidiabetici in commercio

Metformina	Varie combinazioni possibili con DDP4, SGLT2 (cfr sotto).
GLP1-agonisti	• Dulaglutide (Trulicity s.c,) • Exenatide (Bydureon s.c., Byetta s.c.) • Liraglutide (Victoza s.c., Saxenda s.c) • Lixisenatide (Lyxumia s.c) • Semaglutide (Ozempic s.c). **Nuovo: formulazione per os: Rybelsus** Combinati con insulina: ○ Xultophy (Liraglutide + insulina deglutec) ○ Soliqua (Lixisenatide + insulina glargina)
DPP4-antagonisti	• Alogliptine (Vipidia) + metformine: Vipdomet • Linagliptine (Trajenta) + metformine: Jantadueto • Saxagliptine (Onglyza) + metformina: Komboglyze • Sitagliptine (Januvia) + metformina: Janumet • Vildagliptine (Galvus) + metformina: Galvumet
SGLT 2-antagonisti	• Canagliflozine (Invokana) + metformina: Vokanamet • Dapagliflozine (Forxiga) + metformina: Xigduo • Empagliflozine (Jardiance) + metformina: Janumet + Linagliptine: Glyxambi • Ertugliflozine (Steglatro) + metformina: Segluromet + sitagliptine: Steglujan
Sulfoniluree	• Glicazid (Diamicron)
Glinide	• Nateglinide (Starlix) • Rapaglinide (Novonorm)
Insuline	• Insuline lente: ○ Insulina glargina: Lantus, Toujeo, abasaglar ○ Insulina detemir: Levemir ○ Insulina deglutec: Tresiba

	○ Insulina isophan (human): insulatard • Insuline miste: ○ Deglutec+ aspartat→ Ryzodec, ○ Lispro→Humalog 25/50, insulina human→Insuman comb 25 • Insuline rapide: ○ Lispro (Humalog), ○ aspartat (Novorapid,) ○ Glulisina (Apidra) ○ Insuline + GLP1: ○ Deglutec+ liraglutide (Xultophy) ○ Glargina + lixisenatide (Suliqua)

1. Definizione, fisiopatologia e sintomi

1.1. Definizione, fisiopatologia

DIABETE

Definizione
Gruppo di disturbi metabolici che portano all'iperglicemia, su interazione di fattori genetici e ambientali; la disregolazione metabolica provoca cambiamenti patofisiologici secondari in multipli organi.

Classificazione

Tipo 1: distruzione autoimmune delle cellule Beta delle isole pancreatiche che comporta una carenza assoluta di insulina.
- Forma in età adulta: LADA (late-onset autoimmun diabete of the adults).

Tipo 2: resistenza insulina con relativa carenza di insulina, con il procedere della malattia esaurimento delle cellule beta e conseguente necessità di insulina.

Tipi specifici di diabete

Mody: Maturity-onset diabetes of the youth: forma monogenica di diabete non-insulino dipendente in giovane età (<25 anni) a trasmissione autosomale dominante in assenza di auto-anticorpi.
Differenziazione:
- auto-anticorpi anti-GAD, anti-IA2, C-peptide basso (<0.2 nmol/l): tipo 1/LADA
- C-Peptid > 500 pmol/l: sospetto per MODY: ad valutazione specialistica, conferma genetica.

- **Difetti genetici dell'azione insulinica** (sindromi lipodistrofiche, sindrome di Rabson Mendenhall e altri)
- **Malattie del pancreas esocrino** (pancreatite cronica, fibrosi cistica, pancreatectomia e altri)
- **Endocrinopatie** (Sindrome di Cushing, acromegalia, ipertiroidismo, feocromocitoma e altri)
- **Diabete indotto da medicamenti o sostanze chimiche** (glucocorticoidi, ormoni tiroidei, IFN-alfa,

fenitoina, e altri)

- **Infezioni, forme rare di diabete immuno-mediato, forme genetiche associate a diabete**
- **Diabete gestazionale**

2. Diagnostica

Anamesi / esame clinico

- Anamnesi familiare: diabete, eventi cerebrovascolari, sovrappeso, ipertensione arteriosa
- Anamnesi attuale: polidipsia, poliuria, calo ponderale (sintomi classici)
- Esame clinico: altezza, peso, PA, polsi periferici, stato cardiovascolare, pallestesia, esame dei piedi

2.1. Diabete

HbA1c ≥ 6,5 % (limitazioni: anemia emolitica, emoglobinopatie, emotrasfusioni, insufficienza epatica e renale severa, gravidanza)

Glicemia venosa occasionale ≥ 11,1 mmol/ l e sintomi classici

Glicemia venosa a digiuno ≥ 7,0 mmol/l

OGTT (Test di tolleranza orale di glucosio): glicemia >11.0 mmol/l 2h dopo carico di 75 g di glucosio

2.2. Prediabete

Il prediabete è una condizione che pone a rischio di sviluppare un diabete mellito.

Definizione:

- IFG (impaired fasting glucose): glicemia venosa a digiuno 5,6–6,9 mmol/l
- IGT (impaired glucose tolerance): glicemia venosa 2h postprandiale o OGTT: 7.8-11.0 mmol/l
- HbA1c: 5.7–6,4 %

2.3. Screening

Razionale: lungo periodo asintomatico e miglioramento della prognosi con trattamento precoce.

Indicazione:

- A partire da 45 anni ogni 3 anni
- Anticipatamente e più frequentemente in caso di fattori di rischio
  - Anamnesi familiare positiva
  - BMI >25 kg/mq
  - Ipertensione arteriosa
  - Dislipidemia

- Malattie cardiovascolari
- Diabete gestazionale o nascita di feto macrosomico (>4.1 kg)
- Prediabete in anamnesi
- Inattività fisica
- PCOS
- Terapie con glucocorticoidi o antipsicotici
- Etnie ad alto rischio (africani, pacifico, Sri Lanka)

2.4. Complicazioni del diabete

Rischio correlato alla durata del diabete (seconda decade di malattia).

Microvascolari: ruolo chiave dell'iperglicemia

- Retinopatia, maculopatia diabetica
- Nefropatia
- Neuropatia (PNP, ANP)

Macrovascolari: Sinergia con altri FRCV: ipertensione arteriosa, dislipidemia

- Coronaropatia
- Arteriopatia periferica
- Malattia cerebrovascolare

Altri

- Gastroparesi, diarrea
- Acantosi nigricans e altre manifestazioni cutanee
- Disturbo vegetativo genito-urinario
- Cataratta, glaucoma, sordità
- Parodontite, immunosoppressione

2.4.1. Ricerca delle complicazioni

- **Retinopatia diabetica**
  - Controllo oftalmologico ogni 2 anni in assenza di retinopatia
  - Annuale in caso di retinopatia
  - Inizio:
    - diabete tipo 1: entro 5 anni
    - diabete tipo 2: alla diagnosi

- **Malattia renale diabetica**
  - ACR e creatininemia 1x/anno
  - Inizio:
    - diabete tipo 1: dopo 5 anni
    - diabete tipo 2: alla diagnosi

- **Neuropatia diabetica**
  - Diverse manifestazioni: mononeurite (multiplex), amiotrofia, polineuropatia diabetica periferica e autonoma.
  - PNP e ANP: forma più comune da sottoporre a screening
    - Pallestesia (valore patologico ≤ 6/8), ROT, monofilamento: 1-2 x anno.

- Controllo dei piedi, anamnesi e segni di ANP (intolleranza allo sforzo, impotenza erettile, tachicardia a riposo, ipotensione ortostatica).
- Diagnosi di esclusione non necessitante di indagini particolari, ma esclusione di cause frequenti alternative consigliata (distireosi, ipovitaminosi B12, sideropenia).
    - Consulto neurologico richiesto in caso di deficit muscolari predominanti, progressione rapida, inizio alle estremità superiori.
- Controllo dei piedi: 1x anno, chiedere dello stato dei piedi a ogni visita
    - Valutare: ragadi, callosità, emorragie, polsi, qualità delle calzature, presenza di micosi, deformità, ulcere.

2.4.1. Riduzione delle complicazioni

- Stretto controllo glicemico
- Trattamento dell'ipertensione
- Trattamento della dislipidemia
- Controllo profilo lipidico 1x/anno

3. Terapia

3.1. Obiettivi

Controllo dei sintomi
Riduzione delle complicazioni
Aumento della speranza di vita
Aumento della qualità di vita

HbA1c:

- target
    - Individuale: età, comorbidità, rischio ipoglicemia, attività
    - Il più vicino possibile al valore normale
    - Evitare ipoglicemie
    - Riduzione del valore di HbA1c di -1% -> - 35% rischio di complicazioni microvascolari
    - ADA: obbiettivo HbA1c 6-7% per la maggior parte dei pazienti

1. Controllo molto buono (HbA1c: 6,5-7,0 %)	Gravidanza, bambini, pazienti giovani, retinopatia severa, polineuropatia dolente, trapianti
2. Controllo buono (HbA1c: 7,0-7,5 %)	Obiettivo per la maggior parte dei pazienti
3. Terapia sintomatica (HbA1c: 7.5- 9,0 %)	Grandi anziani, polimorbidi

    -
- Monitoraggio dell'HbA1c
    - Alla diagnosi
    - Se diabete stabile: 2/anno
    - Se cambiamento di terapia: ogni 3 mesi

Autocontrollo glicemico

- Frequenza in pazienti senza insulina non definite
- Tipo 1: a digiuno, prima dei pasti, prima di attività fisica, prima di condurre veicoli, dopo trattamento di ipoglicemie
- Tipo 2: situazione di labile controllo, trattamento con insulina rapida, prima della guida, in caso di cambiamento dell'alimentazione/malattie acute
- Controllo continuo del glucosio interstiziale: indicazione diabetologica

3.2. Misure non farmacologiche

Esercizio fisico

- 150 min/settimana
- CAVE retinopatia proliferativa non trattata (rischio di emorragia retinica)

Calo ponderale

Dieta

- Riduzione di zuccheri ad alto indice glicemico
- Aumento di fibre, frutta, verdura
- Riduzione di calorie

Trattamento senza farmaci in caso di valore HbA1c vicino all'obiettivo

3.3. Terapia farmacologica

Inizio precoce: misure non farmacologiche spesso insufficienti a raggiungere l'obiettivo.

3.3.1. Monoterapia

Metformina

- 1° scelta
- Consigliata già nel prediabete nei pazienti ad alto rischio di progressione in diabete (< 60 anni, BMI> 34.9, familiarità, ipertensione).

In caso di intolleranza o controindicazioni a Metformin:

1° scelta: ISGLT-2-antagonisti, GLP1-agonisti

2° scelta: DPP4-antagonisti, sulfonilurici

3.3.2. Combinazione con due farmaci

Indicazione:

- mancato raggiungimento dell'obiettivo in 3-6 mesi
- HbA1c iniziale ≥ 8.5%

- Se alto rischio CV o insufficienza cardiaca con FE ridotta iniziare subito con biterapia: metformina + GLP1 o metformina+ ISGLT-2.

Scelta:

- individuale a seconda di fattori del paziente e di comorbidità (v tabella)
- favorire: GLP-1 e ISGLT-2: riduzione del rischio cardiovascolare (incidenza di insufficienza cardiaca e mortalità cardiovascolare)

Metformin + GLP-1-Agonista

- Alta efficacia, basso rischio ipoglicemico, calo ponderale; costoso, ago-GLP1: indicato solo se BMI > 28kg/m2

Metformin + SGLT-2-antagonista

- Efficacia media, basso rischio ipoglicemico, calo ponderale, costoso

Metformin + Sulfonilurico (Gliclazid)

- Alta efficacia, moderato rischio ipoglicemico, aumento ponderale, basso costo

Metformin + DPP4-Antagonista

- Efficacia media, basso rischio ipoglicemico, neutrale sul peso, costoso

Metformin + insulina basale

- Efficacia maggiore, rischio ipoglicemico maggiore, aumento ponderale, costo alto

3.3.3. Combinazione con tre farmaci/ Triterapia

Indicazione: mancato raggiungimento dell'obiettivo con 2 farmaci

Scelta: individuale a seconda dei fattori del paziente e delle comorbidità

Considerare farmaci (galenica per os o sc) combinati

Metformin +

- Sulfonilurico + DDP4-antagonista o ISGLT-2
- DDP4-antagonista + Sulfonilurico o insulina basale
- ISGLT-2 + Sulfonilurico o DDP4-antagonista o insulina basale
- GLP-1-agonista + Sulfonilurico o insulina basale
- Insulina basale + ISGLT2 o DDP4-antagonista o GLP1-agonista

Se mancato raggiungimento dell'obiettivo individuale ad:

Metformin + Insulina Basis-Bolus + ev SGLT-2-antagonista

Tabella: scelta del farmaco a dipendenza di fattori individuali e di comorbidità

	Metformin	ISGLT-2	DPP4	GLP1	Sulfonilurico	Glinidi	Pioglitazone	Insulina
Coronaropatia	√	√	Neutrale (alogliptina e saxagliptina: aumento ospitalizzazioni per insuff. cardiaca)	√	CAVE ipogl.	CAVE ipogl	CAVE insufficienza cardicaca	√
Insufficienza renale	Controindicato Se GFR <30	Fino a GFR 30-60	√	√	CAVE ipoglicemie	√	√	√
Autista	√	√	√	√	CAVE ipoglicemie	CAVE Ipoglic.	CAVE ipoglicemie	Secondo direttive
Basso rischio ipoglicemia	√	√	√	√	no	no	no	no
Calo ponderale	neutrale	√	neutrale	√	no	no	no	no
Nefroprotezione	no	√	no	√	no	no	no	no

√ indicato

Evidenziato: combinazione non sensata per effetto di azione simile.

CAVE: Ago-GLP1 + ISGLT2: combinazione non coperta dalla CM, va fatta una richiesta.

3.4. Farmaci antidiabetici

Metformin

- Riduce la produzione epatica di glucosio, aumenta utilizzo glucidico periferico.
- Riduzione della glicemia a digiuno, il peso corporeo, riduce l'insulino-resistenza e migliora il profilo lipidico.
- Inizio basso con aumento graduale per ridurre effetti collaterali gastrointestinali (ev galenica XR), effetto metabolico lento.
- Effetti collaterali:
  - acidosi lattica
    - estremamente rara
    - favorita da insufficienza renale ed epatica, cardiaca, coesistenza di disturbo acido-base, disidratazione e ipossemia severa, mezzo di contrasto iodato
  - Ipovitaminosi B12 (tassi diminuiti del 30%)
- Controindicazioni
  - Insufficienza renale con GFR < 30 ml/min

- GFR 30-45 ml/min: dose dimezzata e controlli regolari della funzione renale (ogni 3 mesi)

GLP-1-Agonisti

- Aumentato la secrezione di insulina glucosio-mediata, sopprimono la secrezione di glucagone e rallentano lo svuotamento gastrico.
- Non causano ipoglicemia se non in combinazioni di agenti che la provocano.
- Calo ponderale anche significativo.
- Cardioprotezione.
- Dose bassa a titolare per evitare effetti collaterali gastrointestinali; ev riduzione della dose di insulina per evitare ipoglicemie.
- Sicuro fino a GFR < 15 ml/min
- Limitazioni:
  - BMI ≥ 28 kg/mq
  - Costi elevati
- NON combinare con DPP4-antagonisti (stesso principio di azione).
- Ora anche per os.

SGLT-2-Antagonisti

- Inibiscono SGLUT-2 transporter nei tubuli renali.
- Effetto diuretico e ipotensivo, effetto prognostico favorevole per quanto concerne eventi cardiovascolari maggiori (insufficienza cardiaca, infarto miocardico: evidenzia migliore attuale per empagliflozin): prediligere in paziente con malattia aterosclerotica manifesta.
- Calo ponderale lieve, lieve effetto antipertensivo e diuretico.
- Effetti collaterali:
  - chetoacidosi in paziente con co-medicazione insulinica, dieta povera di carboidrati, disidratazione, abuso etilico, diabetici di tipo 1
  - Infezioni delle vie urinarie: in particolare infezioni/micosi genitali
  - Poliuria, ipotensione, sincopi

DPP4-Antagonisti

- Aumentano la secrezione di insulina senza rischio di ipoglicemia né aumento di peso, effetto soprattutto sulle glicemie postprandiali.
- CAVE insufficienza renale: a seconda del preparato ridurre la dose già con GFR < 60 ml/min.
- NON combinare con GLP-1-agonisti (stesso principio di azione).
- Neutrali a livello cardiovascolare, efficacia su controllo metabolico inferiore ad altri farmaci.

Sulfonilurici

- Stimolazione diretta della secrezione insulinica.
- Efficacia maggiore in DM di durata < 5 anni, perdita di efficacia con il passare del tempo.
- Consigliato: Gliclazid (Diamicron)
  - Sulfunilurico di seconda generazione, riduzione del rischio di ipoglicemia.
  - Copertura della glicemia a digiuno e migliore dell'iperglicemia postprandiale, inizio basso con aumento della dose in 1-2 settimane.
  - 1 somministrazione (Glimepiride, Gliplizide) vs somministrazione preprandiale (Glyburide)
  - Rischio di ipoglicemia: emivita lunga, attività fisica, assunzione di alcool, insufficienza renale ed epatica.
  - Aumento di peso; interazioni (cumarinici, aspirina, azoli, inibitori dell'alfa-glucosidasi).

- Sconsigliati: Glibenclamid (Daonil®, Euglucon®), Glimepirid
- Sconsigliata la combinazione con glinidi per meccanismo di azione simile.

Glinidi

- Stimolazione diretta della secrezione insulinica.
- Emivita breve, somministrazione prima dei pasti, conseguenti problemi di compliance.
- Rischio ridotto di ipoglicemia.
- Aumento ponderale.
- Sconsigliata la combinazione con sulfonilurici per meccanismo di azione simile.

Tiazolidinedioni: Pioglitazone

- PPAR- Gamma agonista
- Insulin-sensitizer
    - Riduzione dell'insulina circolante.
    - Aumento HDL, riduzione LDL, riduzione dei trigliceridi.
- Aumento di peso, aumento del volume plasmatico, rischio di scompenso cardiaco se insufficienza cardiaca, rischio di carcinomi uroteliali.
- CAVE/controindicazioni: insufficienza epatica, rischio cardiovascolare, edema maculare, rischio di fratture, ovulazione in PCOS.
- Farmaco di riserva per casi particolari, ad esempio autisti di professione per ridotto rischio di ipoglicemie.

Alfa-glucosidasi-inibitori

- Rallentano la digestione di zuccheri e riducono la glicemia postprandiale.
- Assunzione prima dei pasti.
- Importanti effetti collaterali gastrointestinali: diarrea, flatulenza, meteorismo.
- Controindicazioni: malattie infiammatorie intestinali, gastroparesi, insufficienza renale.

Insulina

- Considerare precocemente in:
    - pazienti magri o con perdita ponderale severa alla diagnosi
    - insufficienza renale ed epatica
    - tasso di HbA1c elevato (>9%)
    - gravidanza
    - polineuropatia dolente
- Insulina lenta
    - 0.3-0.4 UI/kg per iniziare, aumento della dose ogni 2-3 giorni.
    - Se la dose di insulina lenta è > 1/3 peso corporeo: valutare insulina in bolo, efficacia della sola basale limitata e aumento ponderale importante.
    - Obiettivo: glicemia a digiuno < 7 mmol/l, idealmente 6-7 mmol/l.
    - Emivita lunga: rischio minore di ipoglicemia in particolare notturna.
    - Preferire la somministrazione serale
        - Riduzione iperglicemia mattutina
        - Produzione di glucosio epatica prevalentemente notturna
    - 1° scelta: Lantus (glargin)
        - Durata d'azione: 24 h
    - Tresiba / Toujeo / Levemir in caso di mancato raggiungimento dell'obiettivo; iniezione a qualsiasi ora
        - Durata d'azione Tresiba fino a 72h, Toujeo fino a 36h e Levemir 14-24h.
    - Insulatard: 1° scelta in gravidanza
- Insuline miste
    - Preferibili in pazienti anziani con ritmo di pasti regolare

- Prima dei 2 pasti principali, immediatamente prima dell'inizio del pasto
- Ryzodeg: Degludec/Novorapid
- Humalog 25/50
- Insuman comb 25

- Terapia Basis-Bolus
  - Elevato rischio di ipoglicemie
  - Indicazione: obiettivo non raggiunto con terapia combinate
  - Mantenere Metformin e ISGLT-2: permette di ridurre la dose di insulina, limita l'aumento di peso
  - Insuline rapide, durata d'azione
    - Aspart (Novorapid): 3-5 h
    - Glulisine (Apidra): 4-6h
    - Lispro ((Humalog): 2-5 h
    - Insuman Rapid (insulina umana): 7-9 h
  - Terapia del diabete tipo 1
    - Dose iniziale dell'insulina basale: ¼ del peso corporeo
    - Dose insulina bolo: 1 unità per 10 g di carboidrati
    - Consultazione diabetologica

3.5. Terapia e controllo di comorbidità e complicazioni

	Diabete tipo 1	**Diabete tipo 2**
Pressione arteriosa	< 130/80 mmHg (ev <140/90 se pazienti fragili)	< 130/80 mmHg (ev. <140/90 mmHg se pazienti fragili)
HbA1c	Individuale 6,5–7 % presso pazienti giovani	Individuale 6,5–8,5 %
Glicemia a digiuno	< 7 mmol/l, senza ipoglicemie	< 7 mmol/l, senza ipoglicemie
Glicemie postprandiali	< 10 mmol/, senza ipoglicemie	< 10 mmol/l, senza ipoglicemie
LDL	v. diabete tipo 2	Secondo RCV, ESC 2019 **(*)** ➢ Rischio moderato: LDL < 2.6 ➢ Rischio alto: LDL < 1.8 ➢ Rischio molto alto: LDL < 1,4 mmol/l
Movimento	v. diabete tipo 2	150 min/settimana 2 x allenamento di forza e resistenza

(*) definizione del grado del rischio cardiovascolare. Raccomandazione ESC 2019

Tabella I - Criteri per la classificazione dei pazienti a rischio alto o molto alto secondo le nuove line guida europee 2019 per la gestione delle dislipidemie.

Rischio molto alto	- ASCVD documentata, clinicamente o tramite imaging: sindrome coronarica acuta, angina stabile, rivascolarizzazione coronarica, ictus o attacco ischemico transitorio, patologia arteriosa periferica. Una ASCVD documentata tramite imaging include riscontri noti per essere associati allo sviluppo futuro di eventi clinici, come una placca rilevante all'angiografia coronarica, o alla TAC (malattia coronarica multivasale, con due arterie epicardiche principali con stenosi >50%) o all'ultrasonografia carotidea. - Diabete mellito (DM) con danno d'organo (microalbuminuria, retinopatia, neuropatia) o almeno 3 fattori di rischio CV, o DM di tipo 1 comparso precocemente e presente da più di 20 anni. - Nefropatia cronica severa (eGFR <30 mL/min/1,73 m^2) - SCORE ≥10% per il rischio a 10 anni di CVD fatale. - Ipercolesterolemia familiare con ASCVD o un altro fattore di rischio CV.
Rischio alto	- Singoli fattori di rischio particolarmente elevati, come colesterolo totale >310 mg/dL (>8 mmol/L), LDL-C >190 mg/dL (>4,9 mmol/L) o pressione arteriosa ≥180/110 mmHg. - Ipercolesterolemia familiare senza altri fattori di rischio CV. - Diabete mellito senza danno d'organo, ma presente da almeno 10 anni o in concomitanza ad un altro fattore di rischio CV. - Nefropatia cronica moderata (eGFR 30–59 mL/min/1,73 m^2). - SCORE ≥5% e <10% per il rischio a 10 anni di CVD fatale.
Rischio moderato	- Diabete in soggetti giovani (T2DM <35 anni, T2DM <50 anni), presente da meno di 10 anni e in assenza di altri fattori di rischio - SCORE ≥1% e <5% per il rischio a 10 anni di CVD fatale.
Rischio basso	- SCORE <1% per il rischio a 10 anni di CVD fatale.

Ipertensione arteriosa

- Target: < 130/80 mmHg, ev <140/90 mmHg se pazienti fragili
    - Assenza di evidenza scientifica di un beneficio con valori target <130/80 mmHg (target consigliato dall'ADA)
- 1° scelta
    - ACE-Inibitori o AT-2-antagonisti
- 2° scelta: farmaci con profilo cardiovascolare favorevole
    - Ca-antagonisti, tiazidici, Betabloccanti

Dislipidemia

- Trattamento aggressivo per effetto sinergistico sugli eventi cardiovascolari
- DM2 è associato a elevazione dei trigliceridi e riduzione di HDL
- Priorità nel paziente diabetico
    - Ridurre LDL: statina, ezetimibe (inibitori PCSK9)
- Indicazione
    - ADA
        - Tutti i pazienti diabetici > 40 anni
            - Obiettivo: LDL < 2.6 mmol/l, opzionale: < 1.8 mmol/l
    - ESC (2019)
        - Obiettivi terapeutici secondo il rischio cardiovascolare (vedi tabella sopra)
            - RCV moderato: LDL < 2.6 mmol/l
            - RCV alto: LDL < 1.8 mmol/l
            - RCV molto alto: LDL < 1.4 mmol/l

Malattia renale diabetica

Riscontro di microalbuminuria: introduzione di ACE-I o AT2-antagonista, valutare introduzione ISGLT2.

Neuropatia diabetica
Diverse manifestazioni: mononeurite (multiplex), amiotrofia, polineuropatia diabetica periferica e autonoma.

PNP:
- Ispezione giornaliera dei piedi, evitare pediluvi e T>30°, asciugarli bene, utilizzo di creme idratanti neutre
- Scuotere le calzature (eliminazione di corpi estranei)
- Presenza di ipercheratosi: es Excipial Urea 10%, evitare salicilati topici
- Trattamento di micosi
- Utilizzo precoce di plantari in caso di deformazioni, punti di pressione
- Controllo podologico trimestrale
- Trattamento farmacologico della PNP
    - Stretto controllo glicemico
    - Capsaicin locale (0.075% 4x/die per dolori superficiali, CAVE rischio di turbe di sensibilità irreversibile
    - Dolore profondo
        - Anticonvulsivi: 1° scelta
            - Gabapentin (target: 600-900 mg/die), Pregabalin (150-300 mg/die)
        - Antidepressivi: Duloxetin (60 mg/die), Saroten (25-75 mg/die), Anafranil 25-150 mg/die).

Aspirina

La somministrazione di Aspirina in profilassi primaria è discutibile.
Per l'ADA è consigliata nei pazienti con:
- 50 anni con un ulteriore FRCV

Medix non consiglia la prescrizione ad ampio spettro di Aspirina, ma da valutare su base individuale in pazienti ad alto rischio cardiovascolare e valutare il rischio emorragico.

Accertamenti cardiologici: SOLO in caso di sintomi

4. Diabete gestazionale

Screening
- Tutte le gravidante: tra la 24 e la 28 settimana
- Se rischio elevato: familiarità per diabete, pregresso diabete gestazionale, etnia, BMI > 30 kg/mq
    - Dalla 12 esima settimana
- Glicemia a digiuno (prelievo plasmatico) < 4,4 mmol/l: diabete escluso
- Glicemia a digiuno (prelievo plasmatico) ≥ 5,1 mmol/l –> diabete confermato
- Glicemia a digiuno (prelievo plasmatico 4,4–5,0 mmol/l: OGTT
    - Glicemia dopo 1 h: ≥ 10 mmol/l e/o dopo 2 h ≥ 8,5 mmol/l diabete confermato

Terapia
- In caso di diabete gestazionale è consigliata una valutazione specialistica
- Dieta: sufficiente nel 70-80% dei casi

- Terapia insulinica se 10% dei valori glicemici patologici
    - Glicemie capillari a digiuno elevate (>5.3mmol/l): insulina lenta (Insultard, Lantus, Levemir)
    - Glicemie capillari postprandiali elevate (>8mmol/l): insulina rapida
  - Antidiabetici orali controindicati
- Follow up: 6-8 settimane postpartum: glucosio plasmatico a digiuno e/o OGTT, in seguito almeno ogni 3 anni glucosio venoso plasmatico e/o HbA1c
- Prognosi:
  - Nella maggioranza dei casi remissione dopo la gravidanza
  - 25-60% rischio di sviluppo di diabete tipo 2 in futuro: screening ogni 3 anni
  - Prevenzione: calo ponderale (peso prima di gravidanza o inferiore se obesità) e movimento

5. Diabete e guida di veicoli

5.1. Gruppo medico 1 (veicoli di categoria A e B)

Presupposto per condurre

- Controllo glicemico stabile senza ipo- o iperglicemie rilevanti (5-12/15 mmol/l)

Livelli di rischio per conducenti di veicoli diabetici

Assenza di rischio

- Nessun trattamento con insulina, sulfoniluree o glinidi,
- terapia con metformina, ISGLT-2, agonisti del recettore GLP-1, inibitori DPP-4 o associazioni di questi medicamenti (come pioglitazone)
  - nessun provvedimento

Rischio basso

- Trattamento con analogo dell'insulina basale in monoterapia 1 volta al giorno, o gliclazide o glinidi: NON combinazioni di questi farmaci
  - Provvedimento: carboidrati (Dextroenergy) e glucometro nel veicolo

Rischio moderato

- Trattamento con insulina in combinazione con sulfoniluree o glinidi, impiego di sulfoniluree a lunga durata d'azione (p. es. glibenclamide, glimepiride)
  - Provvedimento:
    - carboidrati (Dextroenergy) e glucometro nel veicolo
    - Misurazione della glicemia prima di condurre: evitare di condurre se glicemia < 5 mmol/l

Rischio elevato

- Grave crisi ipoglicemica di grado II o III negli ultimi 2 anni e/o mancata percezione dell'ipoglicemia
- Provvedimento: valutazione endocrinologica

N. B.: i punti summenzionati si riferiscono unicamente al controllo glicemico, per quanto concerne gli ulteriori presupposti dell'idoneità a condurre (capacità e campo visivi, neurostatus, etc) rimandiamo alle linee guida della società svizzera di medicina legale

5.2. Gruppo medico 2 (D, C, C1, D1, autorizzazione per il trasporto professionale di TPP, esperti della circolazione)

Assenza di rischio

- Nessun trattamento con insulina, sulfoniluree o glinidi
  - nessun provvedimento

Rischio basso

- Trattamento con analogo dell'insulina basale in monoterapia 1 volta al giorno, o gliclazide o glinidi: NON combinazioni di questi farmaci
  - Provvedimento
    - carboidrati (Dextroenergy) e glucometro nel veicolo
    - misurazione della glicemia 3-4x/die, HbA1c 6.5-8.5%
    - Categoria D, D1: proscritta

Rischio moderato

- Trattamento con insulina in combinazione con sulfoniluree o glinidi, impiego di sulfoniluree a lunga durata d'azione (p. es. glibenclamide, glimepiride)
  - Provvedimento:
    - carboidrati (Dextroenergy) e glucometro nel veicolo
    - Misurazione della glicemia prima di condurre: evitare di condurre se glicemia < 5 mmol/l
    - misurazione della glicemia 6-8x/die e prima di condurre ed ogni 2 ore, HbA1c 6.5-8.5%
    - Categoria D, D1: proscritta

Rischio elevato

- Grave crisi ipoglicemica di grado II o III negli ultimi 2 anni e/o mancata percezione dell'ipoglicemia
- Provvedimento:
    - carboidrati (Dextroenergy) e glucometro nel veicolo
    - Misurazione della glicemia prima di condurre: evitare di condurre se glicemia < 5 mmol/l
    - misurazione della glicemia 6-8x/die e prima di condurre ed ogni 2 ore, HbA1c 6.5-8.5%
    - Assistenza continua e valutazione apposita da parte di uno specialista in endocrinologia/diabetologia (o altro specialista con competenze in diabetologia) come pure perizia di medicina del lavoro
    - Categoria D, D1: proscritta

6.Note editoriali

1. Kerner W, Brückel J: Definition, Klassifikation und Diagnostik des Diabetes mellitus. Diabetologie 2011; 6: 107 S110.
2. Bopp M, et al.: Routine Data Sources Challenge International Diabetes Federation Extrapolations of National Diabetes Prevalence in Switzerland. Diabetes Care. 2011; 34(11): 2387–2389.
3. Empfehlungen der Schweizerischen Gesellschaft für Endokrinologie und Diabetologie (SGED/SSED) für die Behandlung von Diabetes mellitus Typ 2 (2020)
4. Tabák AG et al.: Prediabetes: a high-risk state for diabetes development. Lancet 2012; 379: 2279–2290.
5. Schweizerische Gesellschaft für Endokrinologie und Diabetologie: Messung des HbA1c zur Diagnose des Diabetes mellitus – Stellungnahme der SGED/SSED (2010)

6. Borm K, et al.: Erste Behandlungsschritte beim neuentdeckten Diabetes mellitus Typ 2 – praktische Tipps. Schweiz Med Forum 2012;12(48):929–935
7. Management of Hyperglycemia inType2 Diabetes: A Patient-Centered Approach Position Statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association the Study of Diabetes (EASD). Diabetes Care 2012; 35: 1364-79.
8. Philippe J, et al.: Massnahmen zur Blutzuckerkontrolle bei Patienten mit Typ-2-Diabetes-mellitus Consensus statement der Schweizerischen Gesellschaft für Endokrinologie und der Diabetologie (SGED). Schweiz Med Forum 2009; 9(3):50-55.
9. UKPDS-Folgestudie – Was folgt für die Diabetestherapie? arznei-telegramm 2009; 40:74-5.
10. Duckworth W, et al.: Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. N Engl J Med. 2009 Jan 8;360(2):129-39.
11. Vitamin B12-Mangel unter Einnahme von Metformin. Arznei-telegramm 2012:43:29-30.
12. Mamtani R, et al.: Association Between Longer Therapy With Thiazolidinediones and Risk of Bladder Cancer: A Cohort Study. NCI: Journal of the National Cancer Institute, Volume 104, Issue 18, 19 September 2012, Pages 1411–1421.
13. Gangji AS., et al.: A systematic review and meta-analysis of hypoglycemia and cardiovascular events: a comparison of glyburide with other secretagogues and with insulin. Diabetes Care 30 (2007) 389-394.
14. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen: Glinide zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2. 4/2009.
15. Neues orales Antidiabetikum: DPP-IV-Hemmer Sitagliptin (Januvia®). Arznei-telegramm 2007; 38: 56-7.
16. Orales Antidiabetikum Vildagliptin. Arznei-telegramm 2008; 39: 66-7.
17. Antidiabetikum Liraglutid (Victoza®)–Plädoyer für die Marktrücknahme. Arznei-telegramm 2012; 43: 64.
18. IQWiG-Abschlussbericht: Langwirksame Insulinanaloga bei Diabetes mellitus Typ 2 (2009)
19. Holman RR, Thorne KI, Farmer AJ et al.: Addition of biphasic, prandial, or basal insulin to oral therapy in type 2 diabetes. N Engl J Med 2007 (25. Oktober); 357: 1716-30.
20. IQWiG-Bericht: Urin- und Blutzuckerselbstmessung bei Diabetes mellitus Typ 2 (2005)
21. Stöckli R, Zimmerli L: Hypertonie und Diabetes. Schweiz Med Forum 2009;9(36):626-629.
22. AHA: Aspirin and heart disease (aufgerufen 7/2020)
23. Low-Dose Aspirin for Primary Prevention of Atherosclerotic Events in Patients With Type 2 Diabetes. A Randomized Controlled Trial. JAMA 2008;300(18):2134-2141. doi:10.1001/jama.2008.623
24. Diuretika und Diabetes mellitus. Arznei-telegramm 2008; 39: 3-4.
25. Nationale Versorgungsleitlinie. Nierenerkrankungen bei Diabetes im Erwachsenenalter. 11/2011. http://www.diabetes.versorgungsleitlinien.de/
26. Mason L, et al.: Systematic review of topical capsaicin for the treatment of chronic pain. BMJ 2004;328(7446):991.
27. Masche U: Antiepileptika bei neuropathischen Schmerzen. Pharma-kritik. 15/2005.
28. Nationale Versorgungsleitlinie Neuropathie bei Diabetes im Erwachsenenalter. 4/2012. http://www.diabetes.versorgungsleitlinien.de/
29. McBrian K, et al.: Intensive and Standard Blood Pressure Targets in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus Systematic Review and Meta-analysis. Arch Intern Med. 2012;172(17):1296-1303.
30. Lipska KJ, et al.: Use of Metformin in the Setting of Mild-to-Moderate Renal Insufficiency. Diabetes Care 2011; 34(6): 1431–1437. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3114336/
31. deJager J, et al.: Long term treatment with metformin in patients with type 2 diabetes and risk of vitamin B-12 deficiency: randomised placebo controlled trial. BMJ 2010 (20. Mai); 340: c2181.
32. Clar C, et al.: Systematic review of SGLT2 receptor inhibitors in dual or triple therapy in type 2 diabetes. BMJ Open. 2012;2(5).
33. IQWiG-Bericht: Dapagliflozin – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (2013)
34. Scirica BM, et al.: Saxagliptin and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. N Engl J Med 2013; 369:1317-1326.
35. ESC/EAS-Dyslipidämie-Guidelines. Swiss Med Forum. 2020;20(0910):140-148. https://doi.org/10.4414/smf.2020.08464
36. Zinman B, et al.: Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. N Engl J Med 2015; 373:2117-2128.
37. EMPA-REG-OUTCOME-Studie mit SGLT-2-Hemmer Empagliflozin (Jardiance)...die grosse Frage: ein Durchbruch? a-t 2015; 46: 95-7
38. Nationale Versorgungsleitlinie: Neuropathie bei Diabetes im Erwachsenenalter. 08/2011 (zuletzt geändert 01/2015)
39. NICE-Guideline (CG173): Neuropathic pain in adults: pharmacological management in non-specialist settings (7/2019)

40. Arbeitsgruppe SGED, SDG, SGRM: Richtlinien bezüglich Fahreignung und Fahrfähigkeit bei Diabetes mellitus (2017)
41. Green JB, et al.: Effect of Sitagliptin on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. N Engl J Med 2015; 373:232-242.
42. Jornayvaz FR: Erstbehandlung bei Verdacht auf Diabetes mellitus. Swiss Medical Forum 2015;15(47):1097-1103.
43. Marso SP, et al.: Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. N Engl J Med 2016; 375:311-322.
44. American Diabetes Association: Pharmalogic effects of glycemic treatment. Diabetes Care, Volume 43, Supplement 1, January 2020
45. Neal B, et al.: CANVAS Program Collaborative Group: Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. N Engl J Med. 2017;377(7):644.
46. Gruppo di lavoro della SSED, dell'ASD e della SSML R. Lehmann, A. Czock, M. Egli, D. Fischer-Taeschler, H.U. Iselin, V. Pavlicek, R. Schinz, T. Weng, R. Seeger Direttive concernenti l'idoneità alla guida e la capacità di guida in presenza di diabete mellito
47. Schweizerische Gesellschaft für Rechtsmedizin

Questa linea guida è stata redatta sulla base delle linee guida dell'associazione delle reti di medici mediX Svizzera, di volta in volta aggiornate e riviste da mediXticino.

Ultimo aggiornamento: maggio 2021.

© linee guida mediXticino (di FAMedNET SA)

Editore:
Dr.ssa med. Greta Giardelli

Redazione (responsabile):
Dr. med. Fabio Mondin

Autori:
Dr. med. Fabio Mondin
Dr.ssa med. Greta Giardelli
PD. Dr. med. Christian Garzoni

Consulenza specialistica
Dr.ssa med. Barbara Lucchini, FMH in medicina interna e FMH in endocrinologia e diabetologia

Questa linea guida è stata creata con finalità scientifiche e in modo indipendente dai medici della rete, in particolare senza influenze esterne di terzi appartenenti a gruppi finanziari, assicurativi, industriali o altri di interesse economico.

Le Linee guida mediXticino contengono raccomandazioni terapeutiche per specifiche situazioni di trattamento. Ogni paziente, tuttavia, deve essere trattato in base alle sue circostanze individuali valutate personalmente dal medico curante, che è l'unico responsabile a riguardo.

Le linee guida mediXticino sono sviluppate e verificate con impegno e cura a titolo divulgativo e di formazione interna; la società FAMedNET SA, che gestisce mediXticino, declina del resto ogni responsabilità per correttezza ed esaustività.

Tutte le linee guida di mediXticino sono consultabili **su Internet all'indirizzo www.medix-ticino.ch**

Si prega di inviare feedback a: segretariato@medix-ticino.ch

medix ticino

mediX ticino
FAMedNet SA

Sarecc da Sott 7
6926 Montagnola

t 078 301 00 01

info@medix-ticino.ch
www.medix-ticino.ch