

PROGETTO “RIPARTO”

*Raccomandazioni Intersocietarie per il Paziente Diabetico
con Multimo**R**bidi**T**à Cardi**O**vascolari*

DOCUMENTO SU PAZIENTE DIABETICO E SCOMPENSO CARDIACO

Marzo 2018



PROGETTO “RIPARTO”
*Raccomandazioni Intersocietarie per il Paziente Diabetico
con MultimoRbidiTà CardiOvascolari*

“Documento su Paziente Diabetico
e Scompenso Cardiaco”

Marzo 2018

PANEL DI ESPERTI PRIMA EDIZIONE PROGETTO RIPARTO

Andrea Fontanella

Federazione delle Ass. dei Dirig. Osp. Internisti - FADOI

Ada Maffettone

Federazione delle Ass. dei Dirig. Osp. Internisti - FADOI

Ruggero Pastorelli

Federazione delle Ass. dei Dirig. Osp. Internisti - FADOI

Marco Matteo Ciccone

Società Italiana di Cardiologia - SIC

Anna Vittoria Mattioli

Società Italiana di Cardiologia - SIC

Giuseppe Mercurio

Società Italiana di Cardiologia - SIC

Angelo De Pascale

Società Italiana di Diabetologia - SID

Gianluca Perseghin

Società Italiana di Diabetologia - SID

Giorgio Sesti

Società Italiana di Diabetologia - SID

Gerardo Medea

Società Italiana di Medicina Generale - SIMG

Francesco Malci

Società Italiana di Medicina Interna - SIMI

Francesco Perticone

Società Italiana di Medicina Interna - SIMI

Gianluigi Vendemiale

Società Italiana di Medicina Interna - SIMI

Supporto Scientifico ed Editoriale

Salvatore Bianco - *Akros Bioscience*

Antonio Nicolucci - *Coresearch*

Stefano Remiddi - *AIM Group International*

INDICE

Panel di Esperti prima edizione Progetto Riparto.....	pag. . . . 2
Sommario.....	pag. . . . 3
Introduzione.....	pag. . . . 5
Prefazione.....	pag. . . . 9
Obiettivi.....	pag. . . 13
Materiali e Metodi.....	pag. . . 14
Punti di condivisione da parte di tutte la società scientifiche.....	pag. . . 15
Punti qualificanti di un PDTA integrato diabete-scompenso cardiaco.....	pag. . . 16
1. Tipologia del percorso intraospedaliero.....	pag. . . 18
2. Tipologia del percorso extraospedaliero e domiciliare.....	pag. . . 29
3. Aspetti diagnostici	pag. . . 31
4. Aspetti terapeutici	pag. . . 37
5. Aspetti assistenziali-organizzativi	pag. . . 50
Discussione e punti di consenso raggiunti	pag. . . 53
Conclusioni	pag. . . 55
Ringraziamenti	pag. . . 56

INTRODUZIONE

*Il presente Documento Intersocietario, concepito nella prima metà del 2017, comprende alcune Raccomandazioni, condivise tra diverse Società Scientifiche, che tracciano indicazioni operative sia di tipo clinico che di tipo assistenziale, in merito all'inquadramento ed alla gestione del Paziente Diabetico con **Multimorbidity** cardiovascolari.*

Questa prima edizione si focalizza, in particolare, sul Paziente Diabetico con segni e sintomi di Scompenso Cardiaco.

Tale scelta di priorità, si fonda su alcuni criteri discussi dal Panel degli Esperti e che tiene conto dei seguenti aspetti: complessità gestionale (qualitativa), rilevanza per le Società Scientifiche interessate, carico delle prestazioni cliniche e frazione epidemiologica interessata (quantitativa).

Con la recente approvazione di diverse nuove Norme ad alto impatto sulla Professione Medica (DDL Gelli) (1) e sulle Organizzazioni Sanitarie (nuovi LEA e Piano Naz.le Cronicità) (2), si rende sempre più opportuna una rivisitazione (una «ripartenza», da qui il nome dell'acronimo dato al Progetto) di alcuni percorsi (PDTA) particolarmente critici, soprattutto in senso clinico-organizzativo.

L'occasione, quanto mai "storica", può rappresentare la possibilità di una forte riaffermazione del ruolo guida delle Società Scientifiche nell'indicare i percorsi integrati e le soluzioni alle problematiche dei pazienti con cronicità multiple e che spesso non sono ben inquadrati nelle attuali Linee Guida delle singole patologie e che rappresenteranno una fonte normativa importante per guidare i medici in termini di responsabilità professionale.

Proprio il primo Decreto attuativo del DDL Gelli del resto, ha riguardato l'accreditamento delle Società Scientifiche (DL Lorenzin del 2 Agosto 2017) (4) e con esso la responsabilità che avranno le Società Scientifiche accreditate presso l'Albo Naz.le, di pubblicare ed aggiornare le nuove Linee Guida e quindi aprire un nuovo corso di tipo metodologico e di governance clinica e professionale.

La multicronicità (3), in particolare nei pazienti diabetici, rappresenta la norma in una popolazione sempre più anziana ed una sfida futura sempre più significativa per gli operatori sanitari. Essa è un problema importante in quanto in grado di ridurre ulteriormente qualità e aspettativa di vita, complicare la politerapia farmacologica e generare carichi di prestazioni sanitarie non facilmente programmabili dai servizi sanitari territoriali.

Pazienti affetti da multicronicità, vengono presi in carico da Professionisti sanitari di diversa estrazione, in momenti diversi del loro percorso evolutivo e con ridotta probabilità di scambio di informazioni tra i vari operatori nei vari setting ambulatoriali ed ospedalieri.

Questo processo di consenso Intersocietario, si ispira alle più recenti raccomandazioni generali del National Institute for Health and Care Excellence (NICE) in tema di approccio, valutazione clinica e gestione dei Pazienti con multimorbidity (5) (6).

IL DIABETE IN ITALIA

Nel 2016 sono oltre 3 milioni 200 mila in Italia le persone che dichiarano di essere affette da diabete, il 5,3% dell'intera popolazione (16,5% fra le persone di 65 anni e oltre) (7).

La diffusione del diabete è quasi raddoppiata in trent'anni (coinvolgeva il 2,9% della popolazione nel 1980). Anche rispetto al 2000 i diabetici sono 1 milione in più e ciò è dovuto sia all'invecchiamento della popolazione che ad altri fattori, tra cui l'anticipazione delle diagnosi (che porta in evidenza casi prima sconosciuti) e l'aumento della sopravvivenza dei malati di diabete.

Nell'ultimo decennio, infatti, la mortalità per diabete si è ridotta di oltre il 20% in tutte le classi di età. Inoltre, confrontando le generazioni, nelle coorti di nascita più recente la quota di diabetici aumenta più precocemente che nelle generazioni precedenti, a conferma anche di una progressiva anticipazione dell'età in cui si diagnostica la malattia.

Il diabete è una patologia fortemente associata allo svantaggio socioeconomico. Tra le donne le disuguaglianze sono maggiori in tutte le classi di età: le donne diabetiche di 65-74 anni con laurea o diploma sono il 6,8%, le coetanee con al massimo la licenza media il 13,8% (i maschi della stessa classe di età sono rispettivamente il 13,2 e il 16,4%).

Lo svantaggio socioeconomico si conferma anche nella mortalità ed è più evidente nelle donne, al contrario di quanto si osserva per le altre cause di morte: le donne con titolo di studio basso hanno un rischio di morte 2,3 volte più elevato delle laureate.

Obesità e sedentarietà sono rilevanti fattori di rischio per la salute in generale, ancora di più per la patologia diabetica.

La **deospedalizzazione dei casi di diabete** e l'incremento degli indicatori di appropriatezza ospedaliera, nonostante l'aumento del numero di malati, testimoniano una maggiore efficacia della presa in carico dei pazienti. Rispetto al 2000 i ricoveri per diabete sono diminuiti del 66,4% (-26,6% i ricoveri complessivi), attestandosi su circa 50mila eventi nel 2015. Anche i ricoveri a rischio di inappropriatazza sono in drastico calo, passando negli ultimi cinque anni da 108 per 100mila abitanti a 49.

Il diabete è una malattia dal quadro morboso complesso, a carico di molti organi fondamentali (es. cuore, reni, fegato, vista). Tra i diabetici si duplica il rischio di

mortalità per malattie ipertensive, così come l'ospedalizzazione per malattie del sistema cardio-circolatorio. Le complicanze del diabete hanno un impatto rilevante, sia sui costi sanitari che sulla qualità della vita dei cittadini.

COMPLICANZE DEL DIABETE E PESO DELLE MALATTIE CARDIOVASCOLARI

Il diabete può determinare complicanze acute o croniche. Le complicanze acute sono più frequenti nel diabete tipo 1 e sono in relazione alla carenza pressoché totale di insulina. In questi casi il paziente può andare incontro a coma chetoacidotico, dovuto ad accumulo di prodotti del metabolismo alterato, i chetoni, che causano perdita di coscienza, disidratazione e gravi alterazioni ematiche.

Nel diabete tipo 2 le complicanze acute sono piuttosto rare, mentre sono molto frequenti le complicanze croniche che riguardano diversi organi e tessuti, tra cui gli occhi, i reni, il cuore, i vasi sanguigni e i nervi periferici.

- *Retinopatia diabetica*: è un danno a carico dei piccoli vasi sanguigni che irrorano la retina, con perdita delle facoltà visive. Inoltre, le persone diabetiche hanno maggiori probabilità di sviluppare malattie oculari come glaucoma e cataratta
- *Nefropatia diabetica*: si tratta di una riduzione progressiva della funzione di filtro del rene che, se non trattata, può condurre all'insufficienza renale fino alla necessità di dialisi e/o trapianto del rene
- *Malattie cardiovascolari*: il rischio di malattie cardiovascolari è da 2 a 4 volte più alto nelle persone con diabete che nel resto della popolazione causando, nei Paesi industrializzati, oltre il 50% delle morti per diabete. *Questo induce a considerare il rischio cardiovascolare nel paziente diabetico pari a quello assegnato a un paziente che ha avuto un evento cardiovascolare*
- *Neuropatia diabetica*: è una delle complicazioni più frequenti e secondo l'Organizzazione Mondiale della Sanità si manifesta a livelli diversi nel 50% dei diabetici. Può causare perdita di sensibilità, dolore di diversa intensità e danni agli arti, con necessità di amputazione nei casi più gravi. Può comportare disfunzioni del cuore, degli occhi, dello stomaco ed è una delle principali cause di impotenza maschile

- *Piede diabetico*: le modificazioni della struttura dei vasi sanguigni e dei nervi possono causare ulcerazioni e problemi a livello degli arti inferiori, soprattutto del piede, a causa dei carichi che sopporta. Questo può rendere necessaria l'amputazione degli arti e statisticamente costituisce la prima causa di amputazione degli arti inferiori di origine non traumatica
- *Complicanze in gravidanza*: nelle donne in gravidanza, il diabete può determinare conseguenze avverse sul feto, da malformazioni congenite a un elevato peso alla nascita, fino a un alto rischio di mortalità perinatale.

FATTORI DI RISCHIO

Le complicanze croniche del diabete possono essere prevenute o se ne può rallentare la progressione attraverso uno stretto controllo di tutti i fattori di rischio correlati.

- *Glicemia ed emoglobina glicata (HbA1c)*. Sono stati effettuati importanti studi clinici che hanno evidenziato l'importanza di un buon controllo metabolico per prevenire l'insorgenza di complicanze. I livelli medi di glicemia nel corso della giornata possono essere valutati mediante la misurazione dell'emoglobina glicata (HbA1c%). L'emoglobina, che è normalmente trasportata dai globuli rossi, può legare il glucosio in maniera proporzionale alla sua quantità nel sangue. In considerazione del fatto che la vita media del globulo rosso è di tre mesi, la quota di emoglobina cui si lega il glucosio sarà proporzionale alla quantità di glucosio che è circolato in quel periodo. Otteniamo, quindi, una stima della glicemia media in tre mesi. Nei soggetti non diabetici, il livello d'emoglobina glicata si mantiene attorno al 4-6% (21-41 mmol/mol). Nel paziente diabetico questo valore deve essere mantenuto al di sotto del 7% per poter essere considerato in "buon controllo metabolico"
- *Pressione sanguigna*. Nei diabetici c'è un aumentato rischio di malattie cardiovascolari, quindi il controllo della pressione sanguigna è particolarmente importante, in quanto livelli elevati di pressione rappresentano già un fattore di rischio. Il controllo della pressione sanguigna può prevenire l'insorgenza di patologie cardiovascolari (malattie cardiache e ictus) e di patologie a carico del microcircolo (occhi, reni e sistema nervoso)
- *Controllo dei lipidi nel sangue*. Anche le dislipidemie rappresentano un fattore di rischio aggiuntivo per le patologie cardiovascolari. Un adeguato controllo del colesterolo e dei lipidi (HDL, LDL e trigliceridi) può infatti ridurre l'insorgenza di complicanze cardiovascolari, in particolare nei pazienti che hanno già avuto un evento cardiovascolare.

L'elevata frequenza di complicanze vascolari impone uno stretto monitoraggio degli organi bersaglio (occhi, reni e arti inferiori). Per questo, è necessario che le persone con diabete si sottopongano a periodiche visite di controllo, anche in assenza di sintomi.

Questi sono i motivi che hanno visto impegnato il Panel degli esperti di questo Progetto a cominciare ad analizzare proprio il Paziente Diabetico, in tutte le sue presenti e future multicronicità, come un Paziente particolarmente adatto per un approccio interdisciplinare ed intersocietario.

BIBLIOGRAFIA ESSENZIALE

1. Roccatagliata, *Il Ddl Gelli è legge. Ecco tutte le novità in tema di responsabilità medica*, in *Giurisprudenza Penale Web*, 2017, 3.
2. Definizione e aggiornamento dei livelli essenziali di assistenza (LEA), di cui all'articolo 1, comma 7, del decreto legislativo 30 dicembre 1992, n. 502. DPCM. GU n.65 del 18/3/2017 Suppl. Ordinario n. 15.
3. Piano Nazionale Cronicità, Ministero della Salute, www.salute.gov.it, 22 Dicembre 2016.
4. Decreto Ministero Salute del 2 Agosto 2017 (GU del 10/08/17) Elenco delle Società Scientifiche e delle associazioni tecnico-scientifiche delle professioni sanitarie.
5. National Institute for Health and Care Excellence. Multimorbidity: clinical assessment and management. September 2016. www.nice.org.uk/guidance/ng56.
6. Linee guida per la valutazione clinica e il trattamento dei pazienti con multimorbilità. A. Cartabellotta et al. Evidence 2016;8(10):e1000154.
7. Report Istat, Il Diabete in Italia, 20 Luglio 2017, www.istat.it

PREFAZIONE

Lo scompenso cardiaco (SC) e il diabete mellito di tipo 2 (DMT2) sono due importanti problemi di salute pubblica, soprattutto per quanto attiene l'incremento progressivo della loro prevalenza/incidenza. Inoltre, queste due importanti condizioni cliniche molto spesso coesistono influenzandosi reciprocamente per quanto attiene sia la morbilità sia la mortalità intra- ed extra-ospedaliera. Da un punto di vista epidemiologico, particolarmente rilevante è la crescente prevalenza di obesità/sovrappeso in età pediatrica; in Italia, circa 1/3 di questa popolazione è affetta da questa condizione con un rischio molto elevato di sviluppare DMT2.

Per quanto attiene l'associazione tra le due patologie, si ricorda che la probabilità di SC è doppia nei maschi e quintuplicata nelle donne con DMT2, come si evince dallo studio Framingham, indipendentemente dalla presenza di coronaropatia o ipertensione arteriosa (1). In aggiunta, dati italiani dimostrano che il 12% dei pazienti con DMT2 è affetto da SC e il 30% dei ricoverati per SC è diabetico (2). Analogamente, un'analisi dello studio CHARM (Candesartan Heart Failure Assessment of Reduction), dimostra che il numero delle ospedalizzazioni per SC è doppio nei pazienti diabetici rispetto ai non diabetici (3), dato confermato anche nello studio SOLVD (Studies of Left Ventricular Dysfunction) (4). Come controprova, il miglioramento dell'assetto glicometabolico nel diabetico riduce il rischio di SC; infatti, nell'UKPDS la riduzione dell'1% di HbA1c era associata a una riduzione del 16% del rischio di comparsa di SC (5). Inoltre, dati di sopravvivenza hanno evidenziato che i pazienti scompensati con DMT2 hanno una sopravvivenza ridotta rispetto a quelli non diabetici (5).

La stretta associazione tra le due condizioni cliniche, trova giustificazione nel fatto che alcuni dei meccanismi fisiopatologici coinvolti nelle due patologie sono gli stessi; in particolare, l'attivazione del sistema renina-angiotensina-aldosterone (SRAA) che è operante sia nella comparsa e progressione dello SC nel paziente diabetico e sia nella comparsa di nuovo DMT2 nel paziente scompensato (studio SOLVD, etc) e del sistema nervoso simpatico (SNS). Infatti, è ampiamente noto che il SRAA partecipa all'espansione di volume aumentando il riassorbimento di Na⁺ e acqua a livello renale, così come nella comparsa dell'insulino-resistenza, e quindi del DMT2, alterando la trasduzione del segnale intracellulare dell'insulina. Ciò comporta, da una

parte, la riduzione dell'espressione dei trasportatori del glucosio di membrana e, quindi, la minore captazione di glucosio a livello periferico e, dall'altra, la perdita degli effetti positivi vascolari dell'insulina per una minore sintesi di NO.

Inoltre, va ricordato che, se da una parte vi è la condivisione di alcune condizioni di rischio (ipertensione arteriosa, coronaropatia, disfunzione renale e obesità) dall'altra il DMT2 può contribuire con meccanismi indipendenti alla disfunzione miocardica identificata come cardiomiopatia diabetica. I fattori patogenetici operanti nella comparsa e progressione della cardiomiopatia nel paziente diabetico sono molteplici; in particolare, oltre all'attivazione del SRAA e del SNS, vanno ricordati gli effetti dell'iperglicemia e dell'aumento dei livelli circolanti degli acidi grassi liberi (FFA), dell'insulino-resistenza, dello stress ossidativo e della disfunzione endoteliale. L'iperglicemia può indurre sia danni diretti sia mediati dall'attivazione di alcune vie metaboliche la cui attivazione è indotta 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.

Come già detto, altro elemento importante è l'incremento dei FFA dovuto all'aumentata lipolisi, condizionante un maggiore utilizzo di questi substrati a livello miocardico e un aumento del consumo di ossigeno per la formazione d'ATP. L'insieme di questi fenomeni comporta la riduzione dell'efficienza contrattile miocardica perché il metabolismo cardiaco diventa maggiormente sensibile alla deplezione di substrati energetici in condizioni di ridotta disponibilità d'ossigeno o di aumento del carico lavorativo. Inoltre, l'eccesso di FFA peggiora ulteriormente l'IR nel cardiomiocita promuovendo la sintesi di ceramidi a partire dall'acil-coenzima A. 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, attraverso l'attivazione della componente cardiaca del sistema, 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. In questa fase il paziente lamenta dispnea da sforzo, dovuta alla congestione venosa polmonare; in seguito, comparirà anche la disfunzione sistolica con riduzione della portata cardiaca efficace e con il quadro clinico tipico dello SC con frazione d'eiezione depressa (6).

Altro dato, epidemiologicamente rilevante, è il tardivo riconoscimento di una delle due condizioni cliniche in un paziente con l'altra patologia già nota; tutto ciò è da attribuire a sintomi comuni alle due malattie (ad es., dispnea, tachicardia) e alla mancata, anche se raccomandata, rivalutazione clinica del paziente (ad es., assenza del dolore ischemico).

Infine, si sottolinea l'importanza dell'interessamento, comune alle due patologie e al loro trattamento, di altri organi, come il rene, la cui compromissione può operare negativamente nel determinismo del rischio complessivo del singolo paziente.

Da quanto esposto ne consegue che è utile fare alcune considerazioni per quanto attiene il trattamento farmacologico di entrambe le condizioni cliniche, trattamento che deve essere sicuro soprattutto per quanto attiene l'impatto sull'altra patologia. Negli ultimi anni questa problematica si è verificata soprattutto per la terapia anti-diabetica che, in alcuni casi, aumentava il rischio di eventi cardiovascolari. Un primo punto attiene, nel paziente con SC, l'associazione tra controllo glicemico e prognosi. Anche se alcuni studi osservazionali hanno evidenziato una possibile curva ad U o addirittura una reazione inversa tra valori di HbA1c e mortalità, allo stato attuale nessun trial randomizzato ha confrontato, in modo specifico, un trattamento ipoglicemizzante intensivo verso uno meno intensivo in pazienti affetti da SC (7). Ci sono tuttavia delle meta-analisi sui grossi trial randomizzati che, pur non evidenziando una riduzione delle ospedalizzazioni per SC in pz con controllo glicemico più stringente, dimostrano una riduzione degli eventi CV maggiori (infarti) ma anche un maggior numero di eventi ipoglicemici (8). La gran parte di questi trial (ACCORD, UKPDS, ADVANCE) ha escluso i pazienti diabetici ultrasessantenni o i pazienti comorbidi. Sebbene alcune analisi post-trial abbiano dimostrato una ridotta incidenza di eventi CV e di patologie microvascolari, un controllo strin-

gente della glicemia in pazienti anziani si associa ad un aumento della mortalità e degli episodi ipoglicemici. Modelli di simulazione applicati alla popolazione anziana, dimostrano come i benefici del controllo glicemico stringente sulla mortalità CV e sulle patologie microvascolari sono inversamente correlati al numero di comorbidità dei pazienti suggerendo che un controllo meno stringente sia più adeguato in presenza di comorbidità e bassa aspettativa di vita (9).

Pertanto, al momento, non ci sono targets glicemici definiti per questa tipologia di pazienti. Per quanto attiene l'impiego di singole molecole o di classi di farmaci si ricorda che vi sono evidenze che controindicano l'utilizzo dei tiazolidinedioni nel paziente con SC, a causa della ritenzione idrosalina indotta da questi farmaci (10). Tale effetto sembrerebbe essere determinato da un aumento del riassorbimento renale di sodio piuttosto che da un effetto diretto sulla struttura e sulla funzione miocardica. Una classe interessante è sicuramente rappresentata dalle incretine (agonisti del recettore GLP-1 e inibitori del DPP-4). Benché gli studi randomizzati abbiano dimostrato una sostanziale neutralità degli inibitori di DPP-4 sull'outcome cardiovascolare, nello studio SAVOR-TIMI 53 l'utilizzo di saxagliptin è risultato associato ad un aumento del 27% di rischio di ospedalizzazione per SC, anche se non vi erano differenze rispetto al placebo sugli eventi cardiovascolari (11). L'aumento delle ospedalizzazioni per SC non è stato tuttavia confermato per l'Alogliptin (EXAMINE trial) (12) e per il Sitagliptin (TECOS trial) (13), suggerendo l'assenza di un "effetto classe". Pertanto, studi ulteriori sono necessari per valutare il reale impatto di questa classe farmacologica nei pazienti con SC.

Di recente la liraglutide, agonista del recettore GLP-1, nello studio LEADER ha dimostrato in pazienti con elevato rischio cardiovascolare di ridurre del 22% la mortalità cardiovascolare e del 15% la morte per tutte le cause; tuttavia non è riuscita a ridurre le ospedalizzazioni per SC (14). Nell'ambito della classe dei GLP-1 agonisti, l'Exenatide a rilascio prolungato (LAR) è stata dimostrata essere non inferiore rispetto al placebo per gli eventi cardiovascolari maggiori, non associandosi inoltre, all'aumento delle ospedalizzazioni per scompenso cardiaco (15). Un punto cruciale da considerare per quanto attiene la terapia è che molti soggetti con diabete e SC necessitano di terapia insulinica, da sola o in combinazione con ipoglicemizzanti orali, per raggiungere un adeguato controllo glicico-metabolico. Per quanto attiene l'impatto della

terapia insulinica, per il rischio d'ipoglicemia e l'aumento di peso, sullo SC non è ben chiaro. In un recente trial randomizzato, lo studio ORIGIN, l'insulina glargine si è dimostrata sicura e non associata a un aumento del rischio di ospedalizzazione per SC e di eventi cardiovascolari (16). Di recente sono entrati nell'armamentario terapeutico del DMT2 gli inibitori del cotrasportatore renale di sodio-glucosio (SGLT-2 inibitori). Questi farmaci promuovono l'escrezione renale di glucosio, causando una diuresi osmotica. Nel recente studio EMPA-REG OUTCOME un SGLT 2 inibitore, l'empagliflozin, si è dimostrato capace di ridurre la morte cardiovascolare e quella per tutte le cause e l'ospedalizzazione per SC (-35%) (17). Tale dato è stato confermato nel CVD-REAL, uno studio osservazionale di real-life, che ha analizzato dati provenienti da database di prestazioni mediche, dai medici di Medicina Generale, dagli ospedali e dai registri nazionali di USA, Norvegia, Danimarca, Svezia, Germania e Regno Unito. Lo studio ha considerato l'ospedalizzazione per SC e la mortalità nei soggetti che iniziavano un qualunque SGLT-2 inibitore confrontando tale classe con altri farmaci ipoglicemizzanti. In questa popolazione di oltre 150.000 soggetti per ogni gruppo l'uso degli SGLT-2 inibitori si associava a una significativa riduzione dell'ospedalizzazione per SC (HR = 0.61) e della mortalità (HR = 0.49) (18). I meccanismi responsabili di tali risultati possono essere individuati nell'effetto glicosurico, nella riduzione della pressione arteriosa, dell'uricemia e dell'infiammazione subclinica con effetti positivi sulla stiffness arteriosa e sulla funzione endoteliale. Va, inoltre, considerata anche l'azione iperchetonemica degli SGLT 2 inibitori; in particolare, l'aumento del beta-idrossibutirrato che può migliorare del 24% la funzione miocardica attraverso la riduzione del consumo di ossigeno e dello stress ossidativo, e stimolando la rigenerazione mitocondriale. Le correnti Linee Guida cardiologiche europee e americane non raccomandano specifici approcci nel paziente diabetico con SC rispetto al non diabetico; diversi studi sono però concordi nel suggerire che la prognosi dei pazienti con SC è prevalentemente determinata dalle comorbilità e non soltanto dalla perdita della frazione di eiezione del ventricolo sinistro (19). Sarebbe pertanto auspicabile che pazienti ad alto rischio, come ad esempio i diabetici anziani, fruissero di approcci terapeutici maggiormente individualizzati.

BIBLIOGRAFIA ESSENZIALE

1. Kannel WB, Hjortland M, Castelli WP. Role of diabetes in congestive heart failure: the Framingham study. *Am J Cardiol* 1974; 34: 29-34
2. Tarantini L, Di Lenarda A, Velussi M, Faggiano P, Comaschi M, Faglia E, Maggioni AP. Diabetes mellitus, left ventricular dysfunction and congestive heart failure. *Ital Heart J Suppl* 2004; 5: 605-615
3. MacDonald MR, Petrie MC, Varyani F, et al. CHARM Investigators. Impact of diabetes on outcomes in patients with low and preserved ejection fraction heart failure: an analysis of the Candesartan in Heart failure: Assessment of Reduction in Mortality and morbidity (CHARM) programme. *Eur Heart J* 2008;29:1377-1385
4. Shindler DM, Kostis JB, Yusuf S, et al. Diabetes mellitus, a predictor of morbidity and mortality in the Studies of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD) Trials and Registry. *Am J Cardiol*. 1996;77:1017-1020
5. Stratton IM, Adler AI, Neil HA, et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ* 2000;321:405-412.
6. MacDonald MR, Petrie MC, Hawkins NM, et al. Diabetes, left ventricular systolic dysfunction, and chronic heart failure. *Eur Heart J* 2008;29:1224-1240
7. Action to control cardiovascular risk in diabetes study group, Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, et al. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:2545-2559
8. Control Group, Turnbull FM, Abraira C, et al. Intensive glucose control and macrovascular outcomes in type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2009 Nov;52:2288-98.
9. Huang ES1, Zhang Q, Gandra N, Chin MH, Meltzer DO. The effect of comorbid illness and functional status on the expected benefits of intensive glucose control in older patients with type 2 diabetes: a decision analysis. *Ann Intern Med* 2008;149:11-9
10. Kaul S, Bolger AF, Herrington D, et al. Thiazolidinedione drugs and cardiovascular risks: a science advisory from the American Heart Association and American College of Cardiology Foundation. *Circulation* 2010;121:1868-1877
11. Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, et al; SAVOR-TIMI 53 Steering Committee and Investigators. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2013;369:1317-1326
12. White WB1, Bakris GL, Bergenstal RM, et al. EXamination of cArdiovascular outcoMes with alogliptIN versus standard of carE in patients with type 2 diabetes mellitus and acute coronary syndrome (EXAMINE): a cardiovascular safety study of the

- dipeptidyl peptidase 4 inhibitor alogliptin in patients with type 2 diabetes with acute coronary syndrome. *Am Heart J.* 2011 Oct;162(4):620-626.e1
13. Green JB , Bethel MA , Paul SK , et al. Rationale, design, and organization of a randomized, controlled Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes with Sitagliptin (TECOS) in patients with type 2 diabetes and established cardiovascular disease. *Am Heart J.* 2013;166:983-989.
 14. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, et al; LEADER Steering Committee; LEADER Trial Investigators. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016;375:311-322
 15. Holman RR, Bethel MA, Mentz RJ, et al. Effects of Once-Weekly Exenatide on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2017;377:1228-1239
 16. ORIGIN Trial Investigators, Gerstein HC, Bosch J, Dagenais GR, et al. Basal insulin and cardiovascular and other outcomes in dysglycemia. *N Engl J Med* 2012;367:319–328
 17. Fitchett D, Zinman B, Wanner C, et al; on behalf of the EMPA-REG OUTCOME trial investigators. Heart failure outcomes with empagliflozin in patients with type 2 diabetes at high cardiovascular risk: results of the EMPA-REG OUTCOME trial. *Eur Heart J* 2016;37:1526–1534
 18. Kosiborod M, Cavender MA, Fu AZ et al, on behalf of the CVD-REAL Investigators and Study Group. Lower risk of heart failure and death in patients initiated on SGLT-2 inhibitors versus other glucose-lowering drugs: The CVD-REAL Study. *Circulation* 2017;136:249-259.
 19. Ahmad T, Pencina MJ, Schulte PJ, et al. Clinical implications of chronic heart failure phenotypes defined by cluster analysis. *J Am Coll Cardiol* 2014;64:1765-1774

OBIETTIVI

Obiettivo principale del Progetto RIPARTO è quello di elaborare un approccio genuinamente multidisciplinare al paziente diabetico con co-morbidità cardiovascolare. Nello specifico, l'obiettivo del primo incontro è stato quello di iniziare lo sviluppo comune da parte di cinque diverse Società Scientifiche (FADOI; SIC; SID; SIMI, SIMG) per individuare gli elementi qualificanti che dovrebbe avere un PDTA dedicato alla gestione del paziente diabetico con scompenso cardiaco.

Si è proposto e scelto di analizzare il processo dei PDTA, per potersi concentrare sugli snodi decisionali, quelli che sono stati chiamati **punti critici o qualificanti di un PDTA integrato**, i relativi indicatori di processo e l'identificazione della responsabilità da parte dei vari operatori. La parola responsabilità fa capire anche l'implicazione relativamente al discorso dell'impegno professionale e della responsabilità professionale.

Nel mondo reale infatti, è necessario provare ad assumere un approccio più olistico di fronte ad un paziente

più complesso: questo approccio metodologico di progetto, vuole quindi dire qualcosa di più e soprattutto iniziare a mettere alcuni piccoli semafori in presenza di questi snodi decisionali complessi.

Il Progetto RIPARTO, unico nel suo genere, cerca di coinvolgere tutte le Società Scientifiche che ruotano intorno allo stesso paziente, in questo caso il paziente diabetico, e propone un tavolo di consenso intersocietario con un obiettivo non solo scientifico ma anche istituzionale.

Infatti, nel momento in cui verranno pubblicati dei documenti di raccomandazioni inter-societarie, questi documenti potranno essere utilizzati da ciascuna Società come ulteriore e qualificato biglietto da visita, per presentarsi più uniti e più rappresentativi, a tavoli istituzionali a livello locale, regionale e nazionale.

Il Progetto si pone infine l'obiettivo concreto di generare alcuni documenti che di volta in volta verranno sottoposti alle Autorità Istituzionali e Regolatorie, pubblicati sul sito *Science Promotion* (sito indipendente), mentre le Società Scientifiche potranno pubblicarli a loro volta sui propri siti istituzionali.

MATERIALI E METODI

Nella fase progettuale e preparatoria di questo Documento, è stato richiesto a ciascuna Società Scientifica, di individuare il/i PDTA per Diabete e per Scompenso Cardiaco, maggiormente rappresentativi ai fini di una gestione integrata di un Paziente affetto da entrambe le cronicità.

A questo è seguita, durante la riunione, una prima fase in cui sono stati declinati i **punti critici o qualificanti** (e per questo definiti “irrinunciabili”), sui quali lavorare per la stesura di un ideale PDTA intersocietario.

Una seconda parte del processo, ha riguardato l'individuazione degli **indicatori di qualità di cura complessiva**, a cui fare riferimento nel disegnare un PDTA integrato.

Queste elaborazioni sono state sviluppate usando una versione semplificata della metodica *Delphi* che in questo caso consiste in: individuazione da parte di ciascun Esperto di tre aspetti che dovrebbero far parte del PDTA da elaborare, discussione delle voci individuate tra gli Esperti fino a stilare una lista ristretta ed omogenea; votazione della lista ristretta secondo due parametri (rilevanza assoluta, fattibilità), infine selezione delle voci con il punteggio più alto.

La metodologia di riferimento adottata è quella del Piano Nazionale delle Linee Guida (PNLG), nella quale la possibilità di avere un arricchimento in senso multi-

disciplinare è un vantaggio importante riconosciuto da questa metodologia.

Il grading delle raccomandazioni in termini di **Livello della Prova** (LdP) e di **Forza della Raccomandazione** (FdR), sono stati i criteri guida di partenza, a questi si sono integrati i pareri degli Esperti in termini di consenso raggiunto.

Ai fini organizzativi del lavoro, ci si è ispirati ad un metodo UK, molto vicino al NICE, che si chiama *MAGIC* (“*Making GRADE the Irresistible Choice*”), con l'obiettivo di generare un consenso in maniera efficiente e rapida ma focalizzando l'attenzione sugli aspetti rilevanti.

È stata inoltre istituita una *data-room* aperta ai soli Esperti del Panel: a ciascuno è stata inviata una *password* ed un *username* per accedere e poter caricare o scaricare i vari documenti.

La *data-room* è stata impostata con le varie tipologie di paziente, in modo da poter essere utilizzata in modo dinamico anche per i Documenti successivi. In particolare, per ciascuna tipologia di paziente sono state create cartelle che riguardano: il punto di vista del Diabetologo, del Cardiologo, dell'Internista e del Medico di Medicina Generale.

Esiste poi una parte che riguarda le bozze di lavoro e i quesiti aperti, nonché una sezione di materiali e metodi che comprende i manuali operativi, gli esempi di documenti di raccomandazioni e dei vari PDTA esistenti.

PUNTI DI CONDIVISIONE DA PARTE DI TUTTE LA SOCIETA' SCIENTIFICHE

Il presente capitolo offre una sintesi delle presentazioni iniziali delle varie Società Scientifiche e riporta i punti salienti della discussione sullo stato dell'arte dei trattamenti di Diabete e Scompenso Cardiaco, in prospettiva sia clinica che organizzativa e con le necessarie sottolineature sulle criticità dovute alla co-presenza di due importanti cronicità.

Viene puntualizzata innanzitutto la necessità che tutto il percorso di elaborazione del PTDA abbia una base fisio-

patologica. Di conseguenza, il principale problema da risolvere consiste nella natura mista, composita e bidirezionale della fisiopatologia del Diabete con evoluzioni cliniche che possono portare a collasso funzionale senza passare attraverso lo stadio di un'insufficienza cardiaca intesa in senso classico.

Si sottolinea pertanto l'importanza di trovare in via preliminare un consenso sul principio che in questi pazienti ci si trova di fronte ad una malattia unica, una forma di cardiomiopatia dismetabolica, in qualche misura operando in maniera contraria alle Linee Guida attuali caratterizzate da una forte rigidità.

PROGETTO RIPARTO: Submission Input Società Scientifiche		
Documenti PDTA Proposti	LG e documenti di riferimento	Modelli Intersocietari proposti
PDTA Scompenso Reg. Emilia Romagna PDTA Scompenso Regione Lazio	ESC 2016 ACCA/HA 2009	
PDTA Diabete Regione Veneto PDTA Diabete Regione Lombardia	Standard Cura Diabete ESC HF ADA	Proposta Multisoc. Lombardia (SCA) Trialogue Plus
PDTA Diabete ASL Brescia	Documento Job Description Gruppo Area metabolica SIMG	

Si evidenzia la necessità di distinguere le diverse fasi della gestione del paziente ricoverato per insufficienza cardiaca acuta con diabete noto o primo riscontro di iperglicemia (fase acuta; fase di stabilizzazione; fase di dimissione e *follow up*). Si ritiene quindi importante mettere a punto un PDTA che alla luce delle sopramenzionate tre fasi affronti: aspetti di area metabolica, cardiologica e operativa.

A proposito dei PDTA esistenti si sottolineano alcuni aspetti critici esaminati.

I PDTA centrati sul diabete appaiono eccessivamente "monocratici" cioè in gran parte centrati sul trattamento metabolico con poco spazio per la gestione delle patologie che via via saranno considerate nel Progetto. I PDTA centrati sullo Scompenso Cardiaco pur essendo meno "monocratici", non commentano il valore negativo del diabete sull'insorgenza e sull'evoluzione dello SC, si parla poco degli obiettivi metabolici, dei farmaci ipoglicemizzanti controindicati e di quelli consigliati. L'esame dei PTDA disponibili evidenzia aspetti da migliorare quali: chiarezza; percorsi adeguati ai profili clinici; valore dato alle comorbidità; valore dato agli interventi multidisciplinari. Viene rilevato il poco spazio

per gestione della complessità, priorità cliniche, aderenza alla terapia, obiettivi metabolici.

Si ritiene poi importante che siano individuate le raccomandazioni e gli indicatori per i pazienti nei diversi stadi di complessità, nonché indicazioni sulla gestione della continuità Ospedale / Territorio.

In ambito di Medicina Generale, si approccia il paziente nel suo complesso; in aggiunta a ciò, le caratteristiche specifiche della Medicina Generale pongono quesiti al medico, innanzitutto, individuando le aree di competenza e di intervento.

La fase acuta di scompenso cardiaco o metabolico deve poter essere individuata per indirizzare il paziente al PS, mentre nelle fasi croniche, vanno individuate le situazioni che richiedono la gestione specialistica da quelle che sono più correttamente gestite dal MMG. La MG si occupa di tutti quei pazienti che sono sia con o in assenza di complicanze, ma in cui queste complicanze non sono in una fase di evoluzione, non sono in una fase di acuzie oppure pazienti in una fase di stabilità metabolica. Queste sono situazioni che rappresentano quasi la metà dei pazienti, ed in cui gli interventi della MG sul territorio diventano prevalenti.

PUNTI QUALIFICANTI DI UN PDTA INTEGRATO DIABETE-SCOMPENSO CARDIACO

Con l'obiettivo di sfruttare al massimo l'interdisciplinarietà del gruppo per cercare in maniera semplice di arrivare a identificare quelli che devono essere i punti qualificanti che un PDTA interdisciplinare sul Diabete

e Scompenso Cardiaco deve contenere, ciascun membro del Panel viene chiamato ad indicare **tre aspetti chiave** che non possono mancare in un PDTA che affronti la tematica in oggetto.

Il primo risultato nella selezione e raccolta di tutti gli input, ha visto una lista complessiva di **28 punti qualificanti**, definiti come possibili, da parte di tutti i partecipanti:

Pensando ai pazienti con Diabete di tipo 2 e presenza di segni e/o sintomi di Scompenso Cardiaco che Lei vede nella pratica clinica, elenchi i tre punti chiave che, a Suo giudizio, sono da considerare in un PDTA integrato:	
1	Compenso metabolico
2	Modalità trattamento farmacologico Scompenso
3	Modalità trattamento farmacologico Diabete
4	Terapie in corso (Diabete, Cuore)
5	Comorbidità
6	Valutazione tipo Scompenso (prevalentemente diastolico) e sua eziologia
7	Impatto terapia diabete sull'emodinamica sistemica
8	Presenza altri fattori di rischio per Scompenso
9	Classificazione stadio Scompenso (classe NYHA) + eziologia
10	Terapia completa dello Scompenso con attenzione alla funz. renale ed eziologia
11	Terapia ipoglicemizzante con Metformina
12	Frazione di eiezione/Disfunzione diastolica
13	Inquadramento diabetologico (compenso glicemico, terapia, comorbidità)
14	Inquadramento internistico/cardiologico
15	Coordinamento da parte del curante
16	Gravità dello Scompenso (dispnea, versamento pleurico)
17	Modalità di accesso a una consulenza rapida (CD e/o cardiologo)
18	Linee Guida condivise sull'approccio terapeutico (interazioni farmacologiche)
19	Linee Guida su effetti/interferenze sullo Scompenso delle varie patologie croniche presenti
20	Importanza della comorbidità, dei percorsi di fisiopatologia talvolta bidirezionali
21	Gestione multidisciplinare del paziente con problematiche multiple a livello diagnostico, identificando le varie fasi di un percorso a seconda delle relative problematiche (acuto/cronico)
22	Identificazione del percorso terapeutico e dell'organizzazione gestionale
23	Valutazione della presenza dello Scompenso e classificazione - Definizione degli esami strumentali necessari
24	Definire i target glicemici e di HbA1C
25	Prevedere il ruolo dei diversi attori nei diversi settings assistenziali
26	Gestione multidisciplinare nel paziente ospedalizzato
27	Valutazione periodica da parte del team pre e post-dimissione
28	Monitoraggio cardiologico del paziente diabetico anche nella fase iniziale prima che lo Scompenso si manifesti

Dopo approfondita discussione i 28 item sono aggregati in 13 item finali, considerati più importanti, sui quali si procede a votare con due punteggi: uno relativo alla

rilevanza clinica e l'altro relativo alla fattibilità (cioè praticabilità).

DEFINIZIONE DEI PUNTI QUALIFICANTI PIÙ IMPORTANTI

In ordine di importanza, sono stati identificati e condivisi dal Panel, i seguenti 13 punti qualificanti:

1. Modalità di trattamento farmacologico del diabete, definito come molto importante in quanto in grado di incidere in modo significativo, sull'insorgere delle complicanze (soprattutto cardiovascolari) del diabete.
2. Modalità di trattamento farmacologico dello scompenso, con particolare riferimento al mantenimento di una buona funzionalità renale nel paziente diabetico.
3. Inquadramento dello scompenso, in quanto di interesse per il trattamento del paziente.
4. Compenso metabolico, con riferimento ai diversi possibili target glicemici da ricercare in un paziente che presenta anche scompenso cardiaco.
5. Inquadramento metabolico, per gli stessi motivi di cui al punto precedente.
6. Valutazione periodica da parte del team pre e post-dimissione, per programmare gli interventi di follow up atti a prevenire ricoveri inappropriati.
7. Comorbidità interferenti/incidenti, in quanto da inserire nel programma degli interventi diagnostici e terapeutici di questo paziente.
8. Gestione multidisciplinare del paziente ospedalizzato, con particolare riferimento ai professionisti che devono prendere in carico e gestire questi pazienti in regime di ricovero e di accesso al PS.
9. Coordinamento da parte del curante, che potrebbe iniziare in fase di pre-dimissione dall'ospedale, con visita del curante presso la struttura.
10. Monitoraggio cardiologico del paziente diabetico, tanto più se affetto da comorbidità per scompenso.
11. Impatto della terapia del diabete sulla emodinamica sistemica, di particolare importanza per le complicanze in tema di scompenso cardiaco avanzato.
12. Presenza altri fattori di rischio per scompenso, per le implicazioni relative alla loro gestione clinica.
13. Inquadramento internistico e cardiologico, per cogliere quelle necessarie prospettive di intervento in modo condiviso e sinergico.

Questi sono i **13 punti qualificanti finali** con i relativi punteggi:

	Punti qualificanti finali in ordine di priorità	Importanza	Fattibilità	Media
1	Modalità di trattamento farmacologico diabete trattamento con metformina (Linee guida condivise)	9,58	9,40	9,49
2	Modalità di trattamento farmacologico scompenso (attenzione funzione renale Linee guida condivise)	9,50	9,30	9,40
3	Inquadramento scompenso	9,50	9,50	9,50
4	Compenso metabolico (definire target glicemici)	9,25	9,50	9,38
5	Inquadramento metabolico	9,08	8,70	8,89
6	Valutazione periodica da parte del team pre e post dimissione	9,00	7,40	8,20
7	Co-morbidità interferenti/incidenti	8,83	8,30	8,57
8	Gestione multidisciplinare del paziente ospedalizzato	8,33	7,60	7,97
9	Coordinamento da parte del curante	8,27	6,10	7,18
10	Monitoraggio cardiologico del paziente diabetico	8,09	6,60	7,35
11	Impatto terapia diabete su emodinamica sistemica	8,08	6,60	7,34
12	Presenza altri fattori di rischio per scompenso	7,42	7,60	7,51
13	Inquadramento internistico e cardiologico	7,27	6,67	6,97

Al fine di rendere ancora più fruibile questo Documento di indirizzo, si è quindi deciso di sviluppare e dettagliare meglio le più importanti criticità di un PDTA integrato,

facendo riferimento alle seguenti 5 fasi di ambito sia clinico che organizzativo.

1. TIPOLOGIA DEL PERCORSO INTRAOSPEDALIERO

In un paziente ospedalizzato l'associazione di diabete (o comunque iperglicemia) e scompenso cardiaco (SC) identifica una situazione clinica ad alta complessità che peggiora la prognosi di ciascuna delle due patologie e che impone la definizione e l'applicazione di processi clinici e gestionali strutturati per tutte le fasi del ricovero allo scopo di :

- arrivare a una presa in carico più appropriata e sicura nell'interno dell'ospedale (procedure, outcome clinici, costi, turnover posti letto) e nella transizione Ospedale/Territorio.
- evitare la frammentazione delle cure tra le varie Unità Operative dello stesso Ospedale e nel passaggio al territorio.

Pertanto, appare necessario un approccio multifattoriale ispirato da una visione *patient oriented* piuttosto che *disease oriented* e da principi di appropriatezza clinica e organizzativa (1).

Gli interventi sulle singole comorbidità dovranno perciò essere svolti contestualmente, in maniera coordinata e rapida, senza una gerarchia predefinita se non quella che deriva dalla causa diretta del ricovero e/o dalla sintomatologia prevalente. Ai fini puramente esplicativi, gli interventi successivamente consigliati vengono riassunti a volte in box separati.

PRIMA FASE DEL PERCORSO OSPEDALIERO

Inquadramento metabolico ed internistico-cardiologico

Si svolge di solito in un setting a media o medio-alta intensità di cure; solo una minoranza di pazienti, come verrà riportato di seguito, può richiedere inizialmente il ricovero in una Unità di Terapia Intensiva Cardiologica. All'ingresso in reparto sono necessari un inquadramento metabolico (box 1) e un inquadramento internistico-cardiologico (box 2) rapidi, contestuali e coordinati.

Il Team di Esperti del Progetto RIPARTO ne ha puntualizzato l'importanza nell'indicatore "Inquadramento metabolico" (Punteggio medio 8.89, importanza 9.08, fattibilità 8.70) e "Inquadramento scompenso" (Punteggio medio 9.50, Importanza 9.50, fattibilità 9.50).

È stato registrato il consenso degli Esperti anche sull'indicatore "Gestione multidisciplinare del paziente ospedalizzato" (Punteggio medio 7.97, importanza 8.33, fattibilità

7.60). Su questo argomento il punteggio di fattibilità è stato inferiore a quello dei precedenti indicatori e ne sottolinea alcune reali difficoltà di realizzazione.

In questa fase, oltre all'inquadramento e al management dello SC causa diretta del ricovero, deve essere sempre eseguita una valutazione preliminare del grado di scompenso glico-metabolico con l'esecuzione di una glicemia su sangue capillare e su sangue venoso.

Nei pazienti noti come diabetici dovrebbero essere sempre riportati nella cartella clinica:

- la diagnosi già nota di diabete (DM)
- il valore della emoglobina glicosilata (HbA1c) misurata nei precedenti 2-3 mesi (se disponibile) e la programmazione di un suo controllo. Nei pazienti noti come diabetici una HbA1c < 7% (53 mmol/mol) è indicativa di un buon controllo metabolico, mentre una HbA1c > 8% (64 mmol/mol) è indicativa di scompenso metabolico scadente.

- informazioni sulla terapia ipoglicemizzante domiciliare e l'orario dell'ultima assunzione.

Il Team di Esperti del Progetto RIPARTO ne ha puntualizzato l'importanza nell'indicatore "Modalità trattamento farmacologico diabete" che ha ottenuto un punteggio medio di 9.40 (importanza 9.50; fattibilità 9.30)

- informazioni sull'eventuale uso di farmaci, anche ipoglicemizzanti, il cui uso è controindicato nello scompenso cardiaco.

Il Team di Esperti del Progetto RIPARTO ne ha puntualizzato l'importanza nell'indicatore "Impatto terapia diabete su emodinamica sistemica" che ha ottenuto un punteggio medio di 7.34 (importanza 8.08; fattibilità 6.60)

Nei pazienti non noti come diabetici:

In caso di riscontro di iperglicemia (≥ 126 mg/dl a digiuno o ≥ 200 mg/dl random), dovrebbe essere sempre eseguita una determinazione della HbA1c (preferibilmente con il metodo standardizzato con il sistema di riferimento IFCC) che consente di distinguere altre 2 categorie di pazienti:

- DM non noto (HbA1c $\geq 6,5\%$ o 48 mmol/mol),
- iperglicemia da stress (HbA1c < 6.5% o 48 mmol/mol).

L'iperglicemia da stress, che sembra caratterizzata da una prognosi più sfavorevole (determinante del danno o marker di aumentata morbilità e mortalità?) deve essere trattata come le altre categorie.

BOX 1. INQUADRAMENTO METABOLICO

- Valutazione dello stato metabolico attuale sulla scorta del valore della glicemia misurata
- inquadramento in una delle tre possibili categorie di iperglicemia sulla scorta dell'anamnesi e/o del rilievo di iperglicemia e/o dell'Hb glicata: diabete noto in buon (HbA1c < 7% o 53 mmol/mol) o scadente (HbA1c > 8% o 64 mmol/mol) controllo metabolico, diabete di primo riscontro (HbA1c ≥ 6,5% o 48 mmol/mol), iperglicemia da stress (HbA1c < 6,5% o 48 mmol/mol)
- esame urine standard per valutare il sedimento urinario e la presenza di chetoni e proteine
- impostare monitoraggio giornaliero della glicemia capillare (sia il suo valore che l'orario esatto della sua determinazione devono essere riportati in modo chiaro in cartella, meglio se in un spazio appositamente dedicato)
- stabilire obiettivi glicemici
- stabilire intervento nutrizionale (schema dietetico a contenuto stabile di carboidrati o nutrizione artificiale)
- stabilire indicazione alla terapia insulinica s.c. o e.v.
- prevenzione dell'ipoglicemia
- anamnesi farmacologica con particolare riguardo alla assunzione di ipoglicemizzanti orali controindicati in pazienti con scompenso cardiaco (pioglitazone).

Il rilievo dei sintomi e dei segni di ritenzione idrica e/o di ipoperfusione indicativi di scompenso cardiaco in un soggetto con una delle tre categorie di iperglicemia deve essere seguito (box 2 e 3) dall'esecuzione di ECG, Rx torace e determinazione dei peptidi natriuretici (BNP, NT-proBNP).

In caso di aumento di questi ultimi, deve essere eseguito un esame ecocardiografico transtoracico entro 48 ore (2). In caso di instabilità emodinamica, condizioni cliniche gravi o prima insorgenza di SC, l'ecocardiogramma deve essere eseguito nel più breve tempo possibile. Nel caso di pazienti con quadro clinico meno grave e rapidamente stabilizzato, con rapida riduzione dei peptidi natriuretici, non al primo episodio di scompenso cardiaco e che dispongono di esami ecocardiografici recenti, l'ecocardiogramma può essere differito.

BOX 2. INTERVENTI DI CARATTERE INTERNISTICO-CARDIOLOGICO

- Conferma diagnosi (sintomi, segni, ECG, Rx torace, peptidi natriuretici, ecocardiogramma)
- Intervento rapido sulle condizioni emodinamiche
- Ossigeno-terapia
- Miglioramento dei sintomi e della perfusione
- Limitazione danno renale e cardiaco
- Prevenzione del tromboembolismo

L'esame ecocardiografico consente di distinguere i tre principali tipi di scompenso cardiaco (2): con frazione di eiezione (FE) conservata (≥ 50%), con FE ridotta (< 40%), mid-range (FE 40-49%). L'inquadramento internistico-cardiologico dello scompenso deve essere completato con la ricerca delle condizioni che possono favorirlo: comorbidità interferenti/ incidenti.

Punteggio medio dell'indicatore 8.57 (importanza 8.83, fattibilità 8.309), altri fattori di rischio dello scompenso Punteggio medio di questo'indicatore 7.51, importanza 7.42, fattibilità 7.60.

BOX 3. ELEMENTI UTILI PER L'INQUADRAMENTO DELLO SC IN CORSO DI DM

- Distinzione fra scompenso cardiaco a frazione di eiezione (FE) conservata (≥ 50%), FE ridotta (< 40%) o mid-range (FE 40-49%)
- Fattori favorenti/scatenanti più frequenti:
 - Sindrome Coronarica Acuta (SCA)
 - Bradicardia (< 40 bpm) e tachicardia (> 130 bpm)
 - Brusco incremento pressorio
 - Valvulopatie, pericarditi
 - Non aderenza alla terapia
 - Riacutizzazioni BPCO (Lung Attack)
 - Tromboembolia polmonare
 - Infezioni
 - Ictus cerebrali
 - Abuso di FANS, chemioterapia oncologica cardiossica, terapia cortisonica, alcool, droghe,...
 - Disfunzioni tiroidee, chirurgia
- Fattori favorenti più frequenti nei diabetici: ipertensione arteriosa, malattia coronarica, infezione/sepsi (nдр: molto ma molto rara, anche sulla base dello studio TOSCA.IT)

È opportuno il trattamento in Unità di Terapia Intensiva Cardiologica di quei pazienti che presentano (2):

- instabilità emodinamica persistente,
- Sindrome Coronarica Acuta (SCA)
- Aritmie gravi, frequenza cardiaca < 40 o > 130 bpm
- Frequenza respiratoria > 25/min
- Segni e sintomi di ipoperfusione
- SpO₂ < 90% nonostante O₂-terapia
- Necessità di intubazione oro-tracheale

FASE SUCCESSIVA DEL PERCORSO INTRAOSPEDALIERO

Si svolge comunemente in un reparto a media o medio-alta intensità di cure e comprende sia una serie di azioni dirette a raggiungere in sicurezza i target glicemici raccomandati, sia il management intermedio dello SC (box 4).

La modifica e rivalutazione della terapia antidiabetica alla diagnosi di SC è uno degli indicatori proposti dagli Esperti RIPARTO (punteggio medio 7.72, importanza 8.11, fattibilità 7.33).

Sospensione degli ipoglicemizzanti orali

I ricoveri ospedalieri dei pazienti diabetici sono associati a patologie acute, iperglicemia da stress, instabilità clinica e nutrizionale, necessità di modifica della precedente terapia, a volte necessità di esami con contrasto iodato o impiego di farmaci che influiscono sul controllo glicemico. È necessaria, pertanto, una strategia gestionale flessibile che di fatto esclude gli ipoglicemizzanti orali (IGO) e fa considerare di scelta il trattamento insulinico (3-8,23) che potrà essere consigliato di proseguire anche alla dimissione.

Il Team di Esperti del Progetto RIPARTO ne ha puntualizzato l'importanza nell'indicatore "Utilizzo terapia insulinica in acuto" (punteggio medio 8.28, importanza 8.44, fattibilità 8.11).

È possibile continuare gli IGO solo in casi selezionati (3-6) caratterizzati da patologia acuta di modesta entità, condizioni cliniche stabili e buon controllo glicemico.

Distinzione fra paziente critico e paziente acuto non critico e definizione della terapia insulinica

Questa semplice definizione preliminare dello status clinico permette al Clinico di orientare le sue scelte verso la modalità di somministrazione dell'insulina più appropriata.

Per paziente critico si intende un paziente che necessita di alta intensità di cure (per patologie acute gravi, quali ictus, Sindrome Coronarica Acuta, shock settico, embolia polmonare o insufficienza respiratoria grave), che richiede spesso terapia intensiva o semi-intensiva, che di norma non si alimenta per os nelle prime 24-72 ore (6). In questo tipo di paziente è appropriato il trattamento con insulina ev (3-8,23) che dovrà essere iniziato se la glicemia è persistentemente ≥ 180 mg/dl.

Per paziente acuto si intende un paziente generalmente vigile ricoverato in ambiente ospedaliero e che necessita di bassa o media intensità di cure (6). In questi casi è considerata appropriata una terapia insulinica sottocute secondo uno schema programmato, tipo "basal-bolus" (3-8,23). Lo schema di somministrazione di insulina rapida sc con dosi modulate sui valori estemporanei di glicemia (in genere 4-6 controlli giornalieri), impiegato in maniera continuativa e senza basalizzazione (sliding scale) è attualmente sconsigliato (3-6,24).

Raggiungimento e il mantenimento degli obiettivi glicemici
Devono essere orientati a raggiungere non la normoglicemia, ma valori di sicurezza che potranno essere ottimizzati nelle fasi successive.

Per i pazienti critici, si raccomanda il raggiungimento e il mantenimento di valori di glicemia tra 140 e 180 mg/dl in funzione del rischio stimato di ipoglicemia (3-8,23).

Per i pazienti acuti (non critici) si raccomandano valori di glicemia a digiuno fra 90 e 130 mg/dl, pre-prandiale < 140 mg/dl e post-prandiale < 180 mg/dl se ottenibili senza rischio elevato di ipoglicemia (3-8,23).

Gli Esperti Riparto hanno attribuito all'indicatore "Controllo metabolico e target glicemici del paziente acuto" un punteggio medio 8.00, importanza 8.22, fattibilità 7.78.

Controllo glicemico durante il ricovero

Diversi autori hanno dimostrato una robusta associazione fra i livelli di glicemia e la mortalità intraospedaliera, frequenza di trasferimento in terapia intensiva, durata della degenza, frequenza di infezioni nosocomiali nei pazienti ricoverati in condizioni non acute/critiche. Questa associazione è ancora più marcata per i pazienti con iperglicemia di nuovo riscontro, la cui prognosi sarebbe più sfavorevole di quella riscontrata in pazienti diabetici noti (7). I dati a disposizione sono al momento di tipo osservazionale, per cui al momento un atteggiamento prudente ha portato diverse società scientifiche

a proporre obiettivi compresi tra 140-180 mg/dL considerando le particolari condizioni e stile di vita che caratterizzano il paziente ricoverato (8).

Anche nei pazienti che vengono ricoverati per importanti eventi acuti o in condizioni critiche è documentata l'associazione tra iperglicemia e prognosi ad esempio in unità coronarica (9) confermando il ruolo nefasto dell'iperglicemia da stress. Lo studio DIGAMI del 1995 aveva evidenziato come in diabetici con infarto miocardico acuto l'infusione di insulina e glucosio per 48 ore, seguita da terapia insulinica intensiva per 3 mesi, fosse associata alla riduzione della mortalità a breve e a lungo termine (-30% a un anno e -11% a 3,4 anni) e alla riduzione del rischio di reinfarto non fatale e di scompenso cardiaco (10). Lo studio successivo, DIGAMI-2, non ha invece confermato queste differenze significative tra terapia convenzionale e intensiva (11), lasciando ancora dibattuta la questione proprio per il potenziale effetto negativo delle ipoglicemie nella fase critica: in pazienti diabetici con IMA non solo l'iperglicemia al momento del ricovero ma anche l'ipoglicemia durante il ricovero sono indipendentemente associati a un aumentato rischio di morte ad un lungo follow-up (2 anni) (12).

Dati decisamente più robusti relativi alla gestione dell'iperglicemia in terapia intensiva si sono invece resi disponibili negli ultimi anni anche se pure in questo caso non sempre univoci. Cercando di riassumere questi dati, e in assenza di dati specifici relativi al paziente con scompenso cardiaco, in presenza di osservazioni anche contrastanti, pur dando per acquisita l'esigenza di evitare un'iperglicemia marcata nei pazienti acuti e ricoverati in area critica, è sconsigliabile un atteggiamento di marcata aggressività terapeutica che era stato adottato in passato e in attesa di nuove evidenze, un obiettivo di 140-180 mg/dl, sembra al momento essere ragionevole.

Implementazione terapia insulinica in regime di ricovero

Il rapporto dell'osservatorio ARNO 2016 (13) documenta che circa il 20% delle persone con diabete ha effettuato almeno un ricovero ordinario o di day hospital nell'anno 2015 e la causa più frequente è stata proprio quella dello scompenso cardiaco (+188% nel paziente diabetico rispetto al non diabetico).

Terapia insulinica s.c.

La terapia di scelta nel paziente ospedalizzato non stabilizzato deve oggi essere considerata la somministrazione di insulina. L'insulina per via sottocutanea deve essere usata nella maggior parte dei pazienti ospedalizzati in situazioni non critiche, quando non siano presenti indicazioni alla infusione continua endovenosa. L'uso di somministrare la terapia insulinica "al bisogno" (sliding scale), cioè iniettare insulina regolare a intervalli fissi (ogni 4-6 ore) solo se la glicemia supera una soglia prefissata, è tuttora diffuso anche nel nostro Paese, ma è da considerarsi un metodo inadeguato e inefficace (14). Questo approccio, infatti, non affronta il problema dell'insulinizzazione basale e non previene l'iperglicemia in quanto viene pianificato solo dopo che questa si è verificata, comportando inoltre il rischio di ipoglicemia successiva. Al contrario sono raccomandati schemi programmati di pluri-somministrazione da aggiornare sulla base del monitoraggio glicemico, con controlli pre- e postprandiali. Lo schema insulinico preferibile è il basal-bolus consistente nell'impiego di analoghi insulinici rapidi prima dei pasti e di insulina basale (15-16). Dal punto di vista pratico è opportuno ricordare che l'utilizzo degli analoghi rapidi nella correzione delle iperglicemie dovrebbe comportare minor rischio di ipoglicemia rispetto all'insulina regolare.

Caratteristiche delle insuline attualmente in uso			
TIPO INSULINA	INIZIO	PICCO	DURATA AZIONE
Analoghi ad azione rapida			
Aspart (Novorapid) Glulisina (Apidra) Lispro (Humalog)	10-20 min 5-15 min entro 15 min	60-180 min 55 min 30-70 min	3-5 h 4-5 ore 2-5 ore
Umane ad azione rapida			
Regolare (Actrapid, Humulin R, Insuman)	30-60 min	2-3 ore	5-8 ore
Analoghi ad azione prolungata			
Detemir (Levemir)	60-120 min	3-4 ore	max 24 ore in funzione della dose
Glargine (Lantus-Abasaglar) Lispro-protamina (Humalog basal)	60-120 min 60-240 min	senza picco 6 ore	24 ore fino a 16 ore in funzione della dose
Degludec (Tresiba) Glargine 300 (Toujeo)	N/A 6 ore	senza picco senza picco	42 ore > 24 ore
Umane ad azione intermedia			
NPH (Humulin I)	1-4 ore	6-10 ore	16-20 ore
Premiscelate con analoghi			
25/75 Lispro/lisproprotaminata (Humalog mix 25)	entro 15 min	30-70 min	fino a 14 ore
30/70 Aspart/aspart protaminata (Novomix 30/70)	10-20 min	1-4 ore	24 ore
50/50 Lispro/lisproprotaminata (Humalog mix 50)	10-20 min	30-70 min	8-10 ore
50/50 Aspart/aspart protaminata (Novomix 50/50)	10-20 min	1-4 ore	14-24 ore
70/30 Aspart/aspart protaminata (Novomix 70/30)	10-20 min	1-4 ore	14-24 ore
Premiscelate con Umane			
Regolare/NPH (Humulin 30/70)	30-45 min	2-4 ore	10-12 ore

Indicazioni per la Basalizzazione	
Dose iniziale	<ul style="list-style-type: none"> • 40-50% del fabbisogno insulinico giornaliero calcolato, oppure: • 0,2 U/Kg/die oppure: • 10 U die (dose prudenziale, pazienti anziani, fragili)
Titolazione	<ul style="list-style-type: none"> • Dose corretta se la glicemia a digiuno è circa uguale (± 30 mg) alla glicemia bedtime (h. 22) • + 2 U ogni 2-3 giorni se glicemia a digiuno > 140 mg/dl (oppure -2 U se glicemia a digiuno < 100 mg/dl)
Gestione	<p>Non sospendere l'insulina basale se la glicemia bedtime (h. 22) è bassa, ma gestire così:</p> <p>se glicemia bedtime > 140 somministra l'insulina basale prescritta</p> <p>se glicemia bedtime 100-140 somministra spuntino (10-20 g carboidrati complessi) + basale prescritta</p> <p>se glicemia bedtime < 100 spuntino e/o eventuale riduzione basale (circa 2 unità) (controllo h 02:00)</p> <p>se glicemia bedtime < 70 trattamento ipoglicemia "Bedtime" e eventuale riduzione basale (stick h 02:00)</p>
<p>(*) IL FABBISOGNO INSULINICO totale delle 24 ore può essere stabilito in base a:</p> <p>1. Dose totale di insulina somministrata a domicilio prima del ricovero.</p> <p>2. Peso corporeo: Kg di peso corporeo x 0,3-0,6=UI/die (fabbisogno insulinico giornaliero)</p> <p>3. Per ANZIANI "fragili" o a rischio IPOGLICEMIA partire da: Kg di peso x 0,3 = UI/die</p> <p>Presenza di patologie acute intercorrenti o terapie che interferiscono con la terapia insulinica (ad es. cortisonici): in tal caso considerare che il fabbisogno domiciliare o quello calcolato in base al peso corporeo potrebbero aumentare del 10-20%</p> <p>(**) INSULINA PRANDIALE (o NUTRIZIONALE):</p> <p>corrisponde al 50-60% del fabbisogno insulinico giornaliero e va suddivisa nei tre pasti. L'insulina Regolare umana (Actrapid/Humulin R/Insuman) va somministrata almeno 30 minuti prima del pasto. L'analogo rapido (lispro/aspart/glulisina) va somministrato 5-10 minuti prima del pasto. In casi particolari (pazienti che mangiano in modo irregolare o che mangiano poco) può essere somministrato anche subito dopo mangiato.</p>	

Terapia insulinica endovenosa

La terapia infusione endovenosa non trova precisa indicazione solo nell'ambito dei reparti di terapia intensiva, ma anche nei reparti di degenza ordinaria, medici e chirurgici, nel paziente con valori non a target con la terapia sottocutanea. Oltre alla chetoacidosi diabetica e allo scompenso iperosmolare non chetosico, le indicazioni principali comprendono l'iperglicemia in tutte le condizioni perioperatorie e più specificatamente interventi di cardiocirurgia e trapianto d'organo, nello shock cardiogeno, nella terapia steroidea ad alte dosi e nella nutrizione parenterale. Nella terapia con insulina ev per infusione continua viene abitualmente utilizzata insulina regolare. Anche gli analoghi rapidi possono essere utilizzati nella terapia infusione, seguendo le precise indicazioni riportate nel position statement AMD, SID, SIEDP (scaricabile dai siti www.aemmedi.it o www.siditalia.it). In particolare l'insulina glulisina non deve essere miscelata con soluzione glucosata o con ringer. Sia lispro sia aspart possono essere infuse in soluzioni di sodio cloruro allo 0,9% e di destrosio al 5%. Glulisina alla concentrazione di 1 U/ml è stabile a temperatura ambiente per 48 ore. Lispro a concentrazione da 0,1 a 1 U/ml è stabile a temperatura ambiente per 48 ore. Aspart a concentrazione da 0,05 U/ml a 1 U/ml è stabile a temperatura ambiente per 24 ore. Negli ul-

timi anni sono stati proposti diversi algoritmi, gestibili direttamente dallo staff infermieristico, che prevedono un adeguamento delle dosi di insulina infusa guidato dai valori glicemici misurati ogni 1-2 ore. A tutt'oggi, però, mancano studi di confronto fra algoritmi diversi e quindi non è possibile raccomandare un protocollo specifico.

Nel 2013 AMD e SID, unitamente alla Federazione delle Associazioni dei Dirigenti Ospedalieri Internisti (FADOI), hanno pubblicato il documento Trialogue sulla gestione del paziente diabetico ospedalizzato in ambiente internistico nel quale viene proposto un algoritmo di terapia insulinica infusione (17).

Il paziente critico dovrebbe sempre essere valutato dallo specialista diabetologo per il raggiungimento della stabilizzazione metabolica. Questo protocollo per l'infusione di insulina va sempre applicato per valori glicemici almeno superiori a 200 mg/dl e in caso di grave instabilità glicemica. Prevede di infondere insulina umana regolare in soluzione fisiologica o glucosata al 5% con eventuale aggiunta di KCl secondo necessità, per via endovenosa tramite pompa di infusione, separatamente da altre infusioni. Sono previsti diversi passaggi

1) preparazione dell'infusato: un esempio potrebbe essere: insulina regolare 50 U (0,5 cc) + fisiologica 49,5 cc in pompa-siringa da 50 cc (1 cc = 1 U) o in

- alternativa insulina regolare 100 U in fisiologica 100 cc in pompa a ml/h (1 cc = 1 U)
- 2) Priming: prima di iniziare l'infusione, iniettare 50 ml della soluzione nei tubi di infusione (per saturare i siti di legame insulinico nei deflussori)
 - 3) Calcolo del bolo e velocità di infusione iniziale: la quantificazione del bolo si esegue dividendo la glicemia iniziale per 100, arrotondando poi alla più vicina 0,5 U e la velocità infusione iniziale sarà la stessa dose del bolo all'ora.
Esempio 1: glicemia iniziale di 325 mg/dl: calcolo da eseguire: $325:100=3,25$, arrotondato a 3,5, quindi praticare bolo ev 3,5 U, e iniziare infusione a 3,5 U/h
Esempio 2: glicemia iniziale 180 mg/dl: calcolo da eseguire $180:100= 1,80$, arrotondato a 2.0 U, quindi praticare bolo ev 2 U, e iniziare infusione a 2 U/h
 - 4) Monitoraggio della glicemia: controllare la glicemia capillare ogni ora fino a stabilizzazione (3 rilevazioni consecutive entro il target). Successivamente controllarla ogni 2 ore; una volta stabilizzati i valori per 12-24 ore, i controlli glicemici possono essere effettuati ogni 4 ore e valutare il ritorno temporaneo a controlli ogni ora, fino a una nuova stabilizzazione, se si verifica una delle seguenti eventualità: qualunque cambiamento nella velocità di infusione (quindi glicemia al di fuori del range di riferimento), significativo cambiamento nelle condizioni cliniche, inizio o sospensione di terapia pressoria o steroidea, inizio o sospensione di emodialisi, inizio, sospensione, o modificazione della velocità dell'apporto nutrizionale
 - 5) Modificazioni della velocità di somministrazione insulina: la velocità di somministrazione dell'insulina va modificata e richiede immediato intervento:
 - a) se glicemia < 50 mg/dL: sospendere somministrazione di insulina e iniettare 25 g di gluc. ev (50 ml di sol. gluc. 50%, o 75 ml di sol. gluc. 33%) e ricontrollare glicemia ogni 15 min
 - b) se glicemia compresa tra 50-74 mg/dL: sospendere infusione di insulina e se paziente sintomatico (o incapace di valutare i sintomi) iniettare 25 g di gluc. ev (50 ml di sol. gluc. 50%, o 75 ml di sol. gluc. 33%) con controllo successivo glicemie ogni 15 min; se paziente asintomatico valutare l'iniezione di 10-15 g di gluc. ev (20-25 ml di sol. gluc. 50%, o 30-45 ml di sol. gluc. 33%) o la somministrazione di 200 ml di succo di frutta per os e controllare la glicemia ogni 15-30 min
 - c) se glicemia ≥ 80 mg/dl: si applica algoritmo di somministrazione dell'insulina e il più semplice e già sperimentato in Emilia-Romagna (proposta operativa di AMD-SID-OSDI della Regione Emilia-Romagna, 2009)
Se glicemia >500 mg/dl: velocità di infusione 5 cc/h + bolo iniziale di 10 U e.v.
Se glicemia 400-500 mg/dl: velocità di infusione 4 cc /h + bolo 8 U e.v.
Se glicemia 300-400 mg/dl: velocità di infusione 3 cc/h + bolo 5 U e.v.
Se glicemia 250-300 mg/dl: velocità di infusione 2 cc/h
Se glicemia 150-250 mg/dl: velocità di infusione 1,5 cc/h
Se glicemia 110-150 mg/dl: velocità di infusione 1 cc/h (0,5 cc/h di notte)
Se glicemia <110 mg/dl: STOP INSULINA! (ma mantenere la pompa)
Se glicemia <80 mg/dl: infondere glucosio 5% e.v. per almeno 2-4 ore + glicemia capillare ogni ora e adeguamento dell'infusione e.v. di insulina in pompa.
- La terapia insulinica deve essere somministrata per via endo-venosa continua secondo algoritmi predefiniti come quello definito sopra, condivisi con tutto il personale sanitario (medici e infermieri). Gli algoritmi devono essere semplici, sicuri, facili da applicare, a prevalente gestione infermieristica e devono tener conto del contesto assistenziale in cui si opera. La terapia insulinica endovenosa secondo algoritmi predefiniti garantisce un migliore controllo dell'iperglicemia, una maggiore stabilità glicemica e soprattutto riduce il rischio di ipoglicemia.
- Gli obiettivi glicemici nel paziente critico sono valori di glicemia compresi tra 140-180 mg/dl. Sono indispensabili accurati e frequenti controlli glicemici in accordo col protocollo adottato. Obiettivi glicemici più ambiziosi nel paziente critico sono gravati da un aumento significativo del rischio di ipoglicemie e da un possibile peggioramento degli esiti clinici.
- Switch alla terapia insulinica s.c.**
Quando le glicemie si sono stabilizzate e/o la fase acuta dell'evento che ha portato al ricovero è stata superata, può essere programmato il passaggio dalla terapia insulinica endovenosa a quella sottocutanea. Per effettuare tale passaggio è necessario calcolare le quantità di insu-

lina che il paziente ha ricevuto nelle ultime 24 ore al fine di ottenere il fabbisogno insulinico giornaliero. Tale fabbisogno (prudentemente ridotto di un 20%) deve essere somministrato per il 50% come insulina basale e per il 50% come insulina prandiale. L'analogo basale deve essere somministrato 2-3 ore prima di sospendere la terapia insulinica infusiva (18).

Prevenzione e gestione dell'ipoglicemia

L'ipoglicemia è definita come un valore di glucosio nel plasma ≤ 70 mg/dl. Per sicurezza, andrebbero evitate in ospedale glicemie < 80 mg/dl. L'ipoglicemia, soprattutto nei pazienti insulino trattati, è il principale

fattore limitante la gestione del controllo glicemico nel diabete (19). Anche pazienti non diabetici possono andare incontro a ipoglicemia durante la degenza ospedaliera. In presenza di scompenso cardiaco questo può aggravare il rischio di ipoglicemia nei soggetti diabetici (20), aggiungendosi alle consuete cause di ipoglicemia iatrogena. La migliore prevenzione delle ipoglicemie sta nella formulazione di un piano personalizzato di monitoraggio per ciascun paziente. Per il loro trattamento è raccomandato un protocollo di intervento validato e condiviso fra tutte le figure professionali che intervengono nella cura del paziente diabetico (6).

Trattamento dell'ipoglicemia (< 70 mg/dl)	
PAZIENTE COLLABORANTE (in grado di assumere alimenti/bevande)	PAZIENTE NON COLLABORANTE (non in grado di assumere alimenti/bevande)
<p>Somministrare 15 grammi di zucchero pari a:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 4 zollette di zucchero • tre bustine di zucchero • 1/2 succo di frutta zuccherato (100 ml) • 150 ml (1 bicchiere) di coca cola, aranciata o altra bibita zuccherata <p>Ricontrollare la glicemia dopo 15 minuti. Ripetere il trattamento fino a glicemia > 70 mg/dl</p> <p>Per glicemia < 40 mg/dl e ipoglicemie "bedtime" (far assumere 15-20 gr di carboidrati a più lento assorbimento: 25-30 gr di pane, crackers, fette biscottate oppure 300 ml di latte</p>	<p>Somministrare glucosio 25 gr. e.v. ovvero:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 75 cc glucosata 33% in bolo, oppure • 250 cc glucosata 10% velocemente <p>Proseguire con infusione più lenta di glucosata al 10% finché il paziente non è cosciente</p>

BOX 4. MANAGEMENT SCOMPENSO CARDIACO SUCCESSIVO ALLA FASE DI URGENZA

- Definizione delle cause
- Definizione e trattamento delle altre comorbidità più rilevanti (interferenti/incidenti, altri fattori di rischio, .. vedi box 3)
- Titolazione della terapia per controllare i sintomi, la congestione, la perfusione e ottimizzare la pressione arteriosa
- Valutazione eventuale necessità di impianto di device
- Valutazione eventuale terapia per lo SC già in uso e della aderenza del paziente
- Integrazione fra terapia dello SC e terapia del diabete

FASE DI DIMISSIONE

La dimissione dall'ospedale rappresenta un momento di importanza cruciale nel management ospedaliero, soprattutto delle patologie complesse. Non è fuori luogo pensare che una "cattiva dimissione" e un insufficiente coordinamento con il territorio possano compromettere i risultati di una corretta gestione delle prime fasi dell'ospedalizzazione.

Al contrario, una dimissione precocemente pianificata e centrata sui bisogni della persona può assicurare una transizione sicura ospedale-territorio e una tranquilla condizione di self management dall'uscita dal reparto fino all'effettiva presa in carico da parte delle cure primarie o dei servizi ambulatoriali di riferimento (21).

Gli Esperti RIPARTO hanno considerato molto positivamente l'indicatore "Valutazione periodica da parte del team pre e post dimissione" attribuendo però al criterio

“fattibilità” un punteggio più basso (7.40) rispetto a quello dell'importanza (9.00) identificando l'argomento come una criticità ancora da risolvere pienamente.

I fatti che appaiono particolarmente rilevanti (25-27) quando è carente un piano strutturato di transizione ospedale-territorio, risultano essere:

- l'aumento delle ri-ospedalizzazioni precoci (tasso di riospedalizzazione entro 30 giorni dalla dimissione 14,4-21,0 % nei diabetici vs 8,5-13,5 % nella popolazione generale),
- i costi evitabili legati alle dette riospedalizzazioni (evitabile il 39% dei costi legati al fenomeno).

Il Team di Esperti del Progetto RIPARTO ha puntualizzato l'importanza di tali argomenti negli indicatori sotto riportati attribuendo un punteggio alto tanto all'“importanza” quanto alla “fattibilità”:

- Accessi al PS evitabili: punteggio medio 9.39, importanza 9.67, fattibilità 9.11
- Ospedalizzazioni a 30 gg, 3 mesi e 1 anno per DRG omogenei: punteggio medio 9.5, importanza 9.56, fattibilità 9.44.

Quando, invece, ai pazienti diabetici ospedalizzati e in scarso controllo metabolico, sono stati svolti programmi di educazione formale, è stata registrata una riduzione del 34% delle ri-ospedalizzazioni per tutte le cause entro 30 giorni e del 20% delle riospedalizzazioni per tutte le cause entro 180 giorni (28).

Per l'esito migliore del piano di dimissione è fondamentale che esso sia personalizzato e strutturato in un Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA) condiviso con tutte le professionalità ospedaliere e territoriali che intervengono nella cura del paziente.

A quest'ultimo riguardo gli esperti RIPARTO hanno considerato cruciale il coordinamento della fase extraospedaliera da parte del Medico Curante Territoriale (punteggio medio 7.18, importanza 8.27, fattibilità 6.10). L'attribuzione di un punteggio minore al criterio “fattibilità” riflette l'opinione degli Esperti che il predetto coordinamento costituisca ancora una reale criticità.

Nel box 5 sono riassunte le informazioni di base da dare in dimissione al paziente con comorbilità DM-SC e che andranno perfezionate nella successiva presa in carico territoriale.

Nel caso di soggetti fragili un piano di attivazione Assistenza Domiciliare Integrata (ADI) dovrà essere attivato direttamente dal reparto o dalla struttura infermieristica che coordina le dimissioni dall'ospedale.

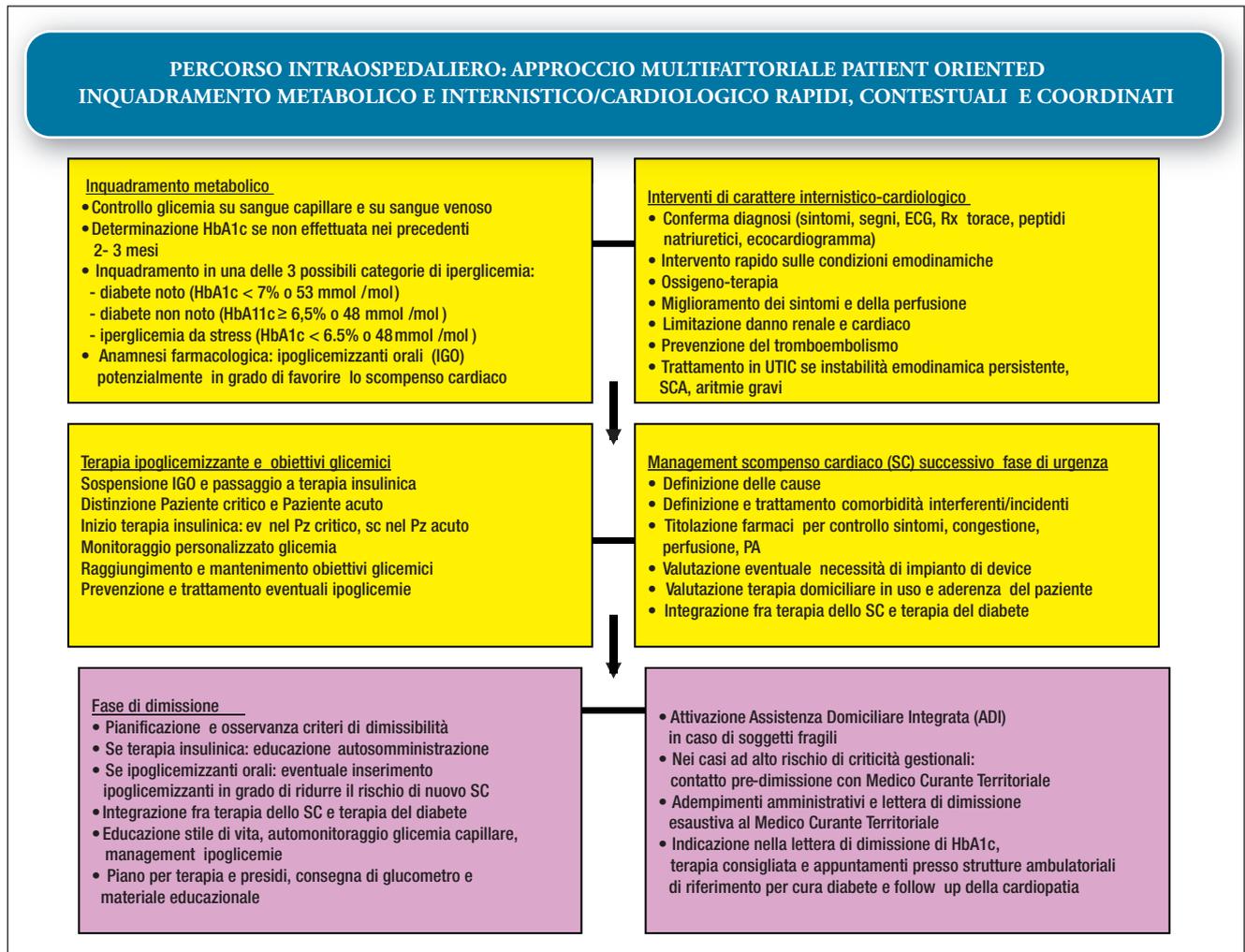
BOX5. AZIONI APPROPRIATE NELLA FASE DI DIMISSIONE

- Pianificazione dimissione (dall'inizio del ricovero)
- Comunicazione al paziente e/o al caregiver su patologia e necessità di terapia insulinica o ipoglicemizzante orale domiciliare e di cure e follow up internistico-cardiologico
- Osservanza criteri di dimissibilità paziente con SC
- Revisione della eventuale terapia di carattere cardiologico precedentemente in uso, prescrizione secondo Linee Guida e integrazione con terapia diabetologica
- Revisione eventuale terapia ipoglicemizzante precedente con sospensione farmaci in grado di facilitare l'insorgenza di scompenso cardiaco
- Nel caso di prescrizione di terapia insulinica: educazione alla distinzione dei vari tipi di insulina, modalità di autosomministrazione (penne, conservazione, siti di iniezione, rotazione siti, ...) e automonitoraggio glicemico, come gestire la dose insulinica, come riconoscere i sintomi dell'ipoglicemia e come correggerla prontamente in caso di necessità
- Nel caso di prescrizione di terapia ipoglicemizzante orale: inserimento di metformina ed eventualmente di ipoglicemizzanti in grado di ridurre il rischio di nuovo SC (es: inibitori SGLT2)
- Educazione stile di vita (alimentazione, attività fisica, abolizione fumo, ...)
- Educazione paziente/caregiver automonitoraggio glicemia capillare
- Educazione paziente/caregiver prevenzione, riconoscimento e trattamento ipoglicemie
- Verifica raggiungimento obiettivi educazionali
- Piano per terapia e presidi
- Consegna di glucometro, materiale educativo cartaceo
- Attivazione Assistenza Domiciliare Integrata (ADI) in caso di soggetti fragili
- Nei casi ad alto rischio di criticità gestionali: contatto pre-dimissione con Medico Curante territoriale
- Adempimenti amministrativi e lettera di dimissione esaustiva al Medico Curante territoriale
- Indicazione nella lettera di dimissione del valore dell'HbA1c e della terapia consigliata
- Appuntamento (entro 1-3 settimane) presso struttura diabetologica ambulatoriale di riferimento e presso struttura ambulatoriale per il follow up della cardiopatia (entro 3-4 settimane)

I pazienti nella fase terminale dell'esistenza (frequenti e gravi episodi di SC nonostante una adeguata terapia, ricoveri ospedalieri sempre più frequenti, instabilità glico-metabolica, rischio di ipoglicemie crescenti, dosi crescenti di diuretici, mancanza di autonomia, cachessia, non suscettibilità di trapianto cardiaco) devono essere segnalati al Medico di Medicina territoriale per un piano condiviso di cure palliative per-

sonalizzate che deve essere introdotto precocemente nella "traiettoria" della storia clinica terminale del paziente.

In realtà, in tutte le situazioni ad alto rischio di criticità gestionali appare opportuno il contatto pre-dimissione con il Medico Curante territoriale che può considerare, in casi del tutto selezionati, una visita in reparto pre-dimissione.



BIBLIOGRAFIA ESSENZIALE

- Pastorelli R, Maffettone A, Campanini M, Fontanella A, Nardi R. L'appropriatezza nella gestione dell'iperglicemia nel paziente ospedalizzato: schemi di orientamento. Quaderni Ital J Med 2016
- 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. European Heart Journal, vol.37,2, 2129-2200, May 2016.
- American Diabetes Association. Standard of Medical Care in Diabetes-2017. Diabetes Care in the Hospital. Diabetes Care 2017; 40 (Suppl 1): S120-S127
- AMD-SID Standard Italiani per la cura del diabete mellito 2014. www.standarditaliani.it
- La gestione della persona con diabete ricoverata per altra patologia; SID 2016. www.siditalia.it.
- Beltramello G, Manicardi V, Trevisan R. Trialogue: managing hyperglycaemia in internal medicine: instruction for use. Acta Diabetol 2013; 50: 465-473.
- Umpierrez GE, Isaacs SD, Bazargan N, et al. Hyperglycemia: an independent marker of in-hospital mortality in patients with undiagnosed diabetes. J Clin Endocrinol Metab 2002;87:978-982.
- Inzucchi SE, Rosenstock J. Counterpoint: Inpatient glucose management. A premature call to arms? Diabetes Care 2005;28:976-979.
- Vasa F. Systematic strategies for improved outcomes for the hyperglycaemic hospitalised patient with diabetes

- mellitus. *Am J Cardiol* 2005;96:41E-46E.
10. Malmberg K, Ryden L, Efendic S, et al. Randomized trial of insulin-glucose infusion followed by subcutaneous insulin treatment in diabetic patients with acute myocardial infarction (DIGAMI study): effects on mortality at 1 year. *J Am Coll Cardiol* 1995;26:57-6533.
 11. Malmberg K, Ryden L, Wedel H, et al. Intense metabolic control by means of insulin in patients with diabetes mellitus and acute myocardial infarction (DIGAMI 2): effects on mortality and morbidity. *Eur Heart J* 2005;26:650-661.
 12. Svensson AM, McGuire DK, Abrahamsson P, et al. Association between hyper- and hypoglycaemia and 2 year all cause mortality risk in diabetic patients with acute coronary events. *Eur Heart J* 2005;26:1255-1261.
 13. Osservatorio ARNO Diabete CINECA-SID. Il profilo assistenziale della popolazione con diabete. Rapporto 2016 www.siditalia.it.
 14. Baldwin D, Villanueva G, Mc Nutt R, et al. Eliminating inpatient sliding-scale insulin. *Diabetes Care* 2005;28:1008-1011.
 15. Umpierrez GE, Smiley D, Zisman A, et al. Randomized study of basal-bolus insulin therapy in the inpatient management of patients with type 2 diabetes (RABBIT 2 trial). *Diabetes Care* 2007;30:2181-2186.
 16. Umpierrez GE, Smiley D, Jacobs S, et al. Randomized study of basal bolus insulin therapy in the inpatient management of patients with type 2 diabetes undergoing general surgery (RABBIT 2 Surgery). *Diabetes Care* 2011;34:256-26142.
 17. Beltramello G, Manicardi V, Trevisan R. Trialogue. Managing hyperglycemia in internal medicine: instructions for use. *Acta Diabetol* 2013;50:465-473.
 18. Avanzini F, Marelli G, Donzelli W, et al. Transition From Intravenous to Subcutaneous Insulin. Effectiveness and safety of a standardized protocol and predictors of outcome in patients with acute coronary syndrome. *Diabetes Care* 2011;34:1445-14.
 19. Cryer PE. Hypoglycaemia: the limiting factor in the glycaemic management of type I and type II diabetes. *Diabetologia* 2002;45:937-948.
 20. Fischer KF, Lees JA, Newman JH. Hypoglycemia in hospitalized patients: causes and outcomes. *N Engl J Med* 1986;315:1245-1250.
 21. Umpierrez EG, Hellman R, Korytkowski MT, et al. Management of Hyperglycemia in Hospitalized Patients in Non-Critical Care Setting: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol & Metabolism*, January 2012; 97(1): 16-38
 22. Moghissi ES, Koritkowsky MT, DiNardo ME, et al. American Diabetes Association. American Association of Clinical Endocrinologists and American Diabetes Association consensus statement on inpatients glycemic control. *Diabetes Care* 2009; 32: 1119-1131
 23. Clement S, Braithwaile SS, Magee MF, et al. American Diabetes Association Diabetes in Hospitals Writing Committee. Management of diabetes and hyperglycemia in hospitals. *Diabetes Care* 2004; 27: 553-591
 24. Umpierrez GE, Smiley D, Hermayer K et al. Randomized study comparing a basal-bolus with a basal plus correction insulin regimen for the hospital management of medical and surgical patients with type 2 diabetes: basal plus trial. *Diabetes Care* 2013; 36: 2169-2174
 25. Shepperd S, Lannin NA, Clemson LM, et al. Discharge planning from hospital to home. *Cochrane database Syst rev* 2013; 1: CD000313.
 26. Rubin DJ, Donnel-Jackson K, Jhingan R, et al. Early readmission among patients with diabetes: A qualitative assessment of contributing factors. *Journal of Diabetes and its Complications* 28 (2014): 869-873
 27. "Health Policy Brief: Care Transitions", *Health Affairs*, September 13, 2012
 28. Healy S, Black D, Harris C, et al. Inpatient Diabetes Education is Associated With Less Frequent Hospital Readmission Among Patients With Poor Glycemic Control. *Diabetes Care* 2013; 36: 2960-2967.

2. TIPOLOGIA DEL PERCORSO EXTRAOSPEDALIERO E DOMICILIARE

Il paziente con Diabete Mellito tipo 2 (DMT2), in accordo alle Linee Guida ACC/AHA, è considerato un soggetto ad alto rischio di sviluppare scompenso cardiaco (SC) in assenza di anomalie cardiache, strutturali o funzionali, né segni o sintomi manifesti (**Stadio A**). Giacché il DMT2 è, molto spesso, associato ad altri fattori di rischio per lo SC (ipertensione arteriosa, obesità e insufficienza renale cronica) e/o a modificazioni morfo-funzionali del cuore (cardiomiopatia diabetica), le stesse Linee Guida considerano questo paziente ancora asintomatico per SC, anche se sono già presenti alterazioni strutturali cardiache (**Stadio B**). Inoltre, bisogna ricordare che il DMT2 è uno dei maggiori fattori di rischio per la malattia coronarica aterosclerotica che, di per sé, rappresenta la principale causa di SC per le importanti alterazioni strutturali del cuore da essa indotte sia nella forma cronica sia nella presentazione acuta. Infine, va ricordato che, molto spesso, nel paziente diabetico è presente una severa alterazione della vasomotricità del microcircolo coronarico che decorre, per lo più, in maniera asintomatica fino alla comparsa dei segni e sintomi tipici dell'insufficienza cardiaca.

Pertanto, in considerazione di quanto sopra esposto, è opportuno procedere, nel paziente con nuova diagnosi di DMT2, a un corretto inquadramento clinico-strumentale per individuare, il più precocemente possibile, i soggetti a maggior rischio di sviluppare una cardiopatia strutturale con disfunzione ventricolare sinistra e SC. Compito del MMG sarà, alla diagnosi di DMT2, quello d'inviare il paziente a valutazione diabetologica secondo le modalità previste dal PDTA specifico per classi di priorità. Spetta alla struttura diabetologica valutare la presenza di eventuali complicanze della malattia diabetica e la presenza, se non già presenti e documentati in anamnesi, dei fattori di rischio per cardiopatia a rischio di SC.

In caso di presenza di tali elementi di rischio per cardiopatia e SC, dopo valutazione clinica e accertamenti di laboratorio e strumentali, il paziente viene inviato a visita cardiologica per una migliore stadiazione e stratificazione del rischio, con eventuale valutazione ecocardiografica, e ricerca di cause eziologiche (coronarografia, etc.).

Il paziente diabetico, sia il neo diagnosticato sia quello noto, in caso di evidenti segni e sintomi chiari di cardiopatia e SC deve essere inviato direttamente dal

MMG a valutazione cardiologica per una definizione diagnostica, per prescrivere una terapia appropriata e programmare ulteriori accertamenti, se necessari. Successivamente, la struttura specialista cardiologica invia il paziente alla struttura diabetologica per una valutazione del controllo metabolico, della terapia ipoglicemizzante alla luce della condizione cardiologica e correzione dei fattori di rischio associati. La terapia ipoglicemizzante dovrà essere scelta personalizzando l'intervento alle caratteristiche del paziente e prediligendo l'utilizzo di molecole che hanno dimostrato un effetto di protezione cardiovascolare o in seconda battuta quelle con neutralità cardiovascolare, e comunque quelle che garantiscono basso rischio di ipoglicemia.

La gestione del paziente diabetico con rischio di cardiopatia o con cardiopatia e SC oligosintomatico e stabile dal punto di vista clinico (Classe NYHA I o II) e in buon controllo e stabilità glicometabolica (Classe 5 secondo Documento di Indirizzo Politico e Strategico per la buona assistenza alle Persone con Diabete (AMD-SID-SIMG 2010) è affidata al MMG.

Il MMG, durante il follow-up da programmare ogni tre-sei mesi, valuta la stabilità clinica con particolare attenzione a segni e sintomi clinici d'instabilità emodinamica, avvalendosi anche d'indagini di laboratorio (funzione renale, elettroliti plasmatici, peptidi natriuretici) e strumentali (ECG, Rx Torace, etc.). Follow-up per il compenso glico-metabolico (HbA1c- profilo lipidico- microalbuminuria), con particolare attenzione alle ipoglicemie avvalendosi del diario delle glicemie capillari a domicilio, rivalutare l'appropriatezza della terapia farmacologica alla condizione clinica.

Rinforzo educativo con particolare attenzione al riconoscimento precoce dei sintomi d'instabilità clinica (dispnea, angina, aritmie ipo- iper-cinetiche, etc.), aderenza alla terapia e ai consigli dietetici, all'autocontrollo glicemico, al riconoscimento e correzioni delle ipoglicemie.

Il MMG in caso di particolari problemi assistenziali può avvalersi, nella gestione del follow-up, della Assistenza Domiciliare Programmata o l'attivazione dell'Assistenza Domiciliare.

Il MMG, che segue il follow-up del paziente diabetico, invia al Centro specialistico cardiologico e diabetologico, secondo un PDTA specifico, tempi e modalità dei controlli in relazione al quadro clinico e alla presenza di comorbilità.

In caso SC acuto, rapida insorgenza di segni e sintomi secondari a disfunzione cardiaca, condizione clinica

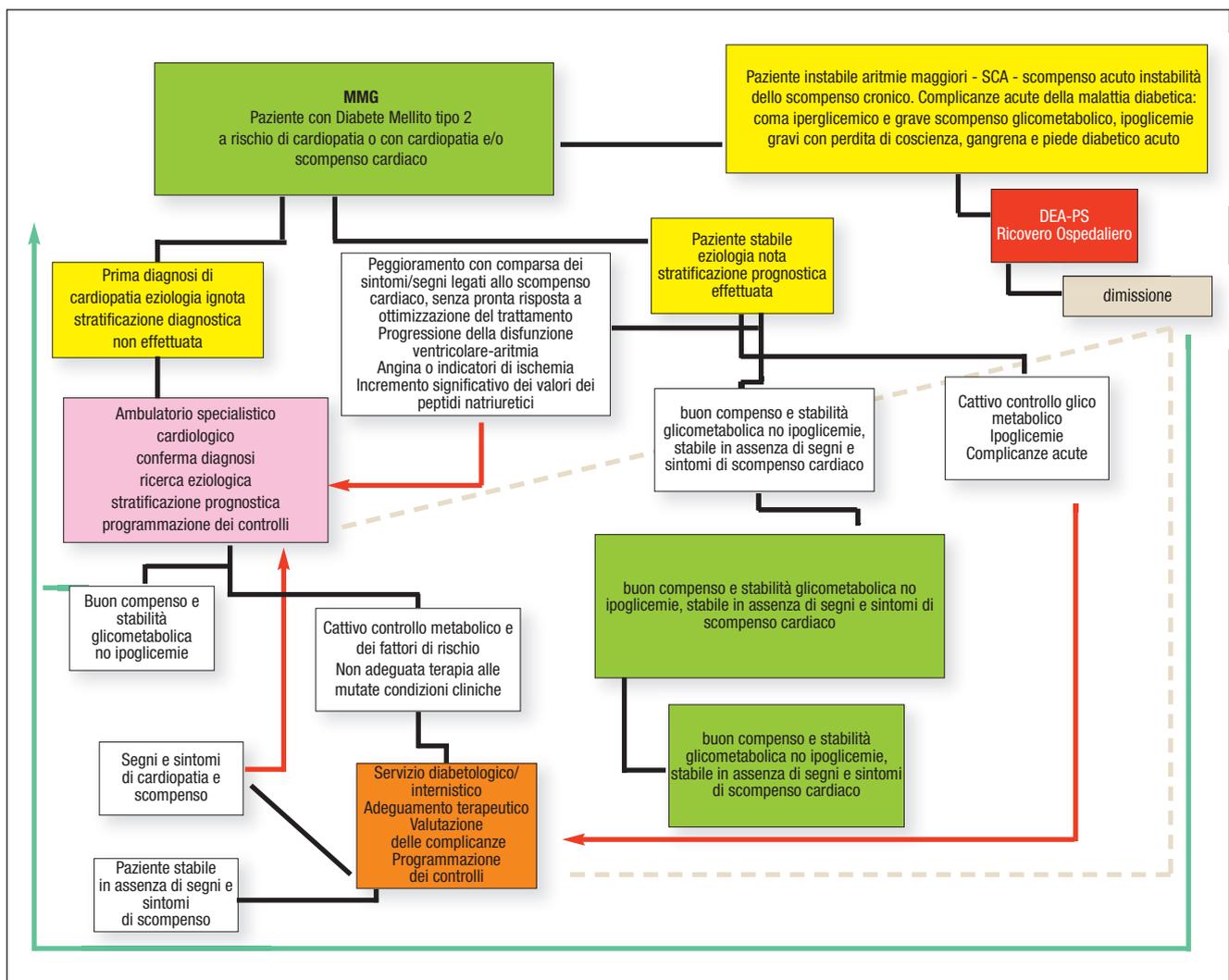
critica per una complicanza acuta della malattia diabetica, il MMG, la struttura Diabetologica e Cardiologica inviano il paziente al ricovero ospedaliero.

Indicazioni al ricovero ospedaliero:

1. Aritmie maggiori
 - a) Aritmie sintomatiche
 - b) Sincope o pre sincope
 - c) Arresto cardiaco
2. Ischemia miocardica acuta
3. Scompenso cardiaco de novo, sintomi di nuova insorgenza e a rapida comparsa.
4. Scompenso Cronico instabile
5. Stato iperglicemico iperosmolare e grave scompenso metabolico
6. Ipoglicemia con perdita di coscienza
7. Piede in gangrena.

Alla dimissione, il paziente in assenza di sintomi e segni importanti di SC a riposo e nelle attività minime e con un buon controllo glicemico viene affidato al MMG secondo un programma di controlli ben definiti. In caso di controllo glicemico non ottimale viene preso in carico dal servizio diabetologico prima e dopo la dimissione per ottimizzare la terapia e per effettuare il percorso educativo finalizzato all'autocontrollo e l'utilizzo dei vari device (penne per insulina, glucometri etc.).

Il paziente con SC avanzato e refrattario è prevalentemente in carico alle cure specialistiche attraverso ambulatori dello SC gestiti da una équipe medico infermieristica dedicata. Pazienti con condizioni cliniche tali da permettere un trattamento riabilitativo saranno inviati alla Cardiologia Riabilitativa.



3. ASPETTI DIAGNOSTICI

La valutazione diagnostica del paziente con scompenso cardiaco e diabete si avvale di diverse metodiche e tecnologie.

Occorre distinguere il paziente che si presenta al Pronto soccorso o al medico di base con sintomi riconducibili ad una diagnosi di scompenso cardiaco ed è affetto da diabete. (prima diagnosi) dal paziente diabetico noto e in trattamento che sviluppa i sintomi di scompenso cardiaco.

In entrambi i casi occorre un approccio multifattoriale e di coordinamento tra le diverse figure sanitarie che vede il paziente al centro della cura e della diagnosi.

Paziente che si presenta al medico di medicina generale o in pronto soccorso o in ambulatorio con segni e sintomi di scompenso cardiaco e diabete.

Il paziente che presenta sintomi e segni di scompenso cardiaco e diabete alla prima diagnosi deve eseguire:

1. Valutazione anamnestica ed esame obiettivo

- Fattori di rischio cardiovascolare: fumo, ipertensione, obesità, dislipidemia
- Valori precedenti di glicemia e HbA1c
- Frequenza, gravità e cause di complicanze acute che hanno determinato ricovero
- Parametri antropometrici
- Pressione arteriosa, frequenza e ritmo
- Identificazione delle cause che hanno portato allo scompenso (cause cardiache e non cardiache, vedi Tab1).
- Identificazione anamnestica di familiarità per cardiopatia (dilatativa)
- Valutazione dei parametri vitali e dello stato di ritenzione idrica (edema periferico, tensione della giugulare, ortopnea)
- Stratificazione del rischio del paziente per identificare il livello di rischio e gli esami da effettuare

2. Valutazione anamnestica delle complicanze del diabete

- Sintomi o trattamenti in atto delle complicanze del diabete, a carico di: occhi, reni, nervi periferici, apparato genitourinario (incluse le patologie sessuali), vescica, funzione gastrointestinale, cuore, apparato cardiovascolare, piedi
- Utilizzo di farmaci che possano interferire con i livelli glicemici e con la funzione ventricolare

3. Esami di laboratorio

- Glicemia a digiuno e HbA1c
- Profilo lipidico a digiuno, comprendente colesterolo totale, colesterolo HDL, trigliceridi e colesterolo LDL
- Test di funzionalità epatica
- Microalbuminuria in tutti i diabetici tipo 2 e nei diabetici tipo 1 con durata di malattia > 5 anni
- Creatininemia e stima della filtrazione glomerulare
- Esame delle urine per valutare chetonuria, proteinuria e sedimento
- Elettroliti sierici (inclusi calcio e magnesio)
- Funzione tiroidea

Per dettagli relativi al significato e frequenza degli esami ematochimici di area diabetologica si faccia riferimento al documento SID “Position Statement sull’appropriatezza nella prescrizione degli esami di laboratorio in diabetologia” del 27 Gennaio 2016.

4. Biomarkers

Troponina. Nel primo accesso la diagnostica è volta ad escludere patologie acute che possano essere mascherate da una sintomatologia dispnoica.

Ad esempio la dispnea costituisce il sintomo di esordio di Sindrome Coronarica Acuta (soprattutto nelle donne e nei pazienti diabetici), quindi occorre determinare i valori di troponina per escludere una SCA. Le troponine cardiache I e T (cTnI and cTnT) sono isoforme specifiche tissutali di proteine regolatorie coinvolte nell’interazione actina-miosina del muscolo cardiaco e sono un biomarker sensibile e specifico di sofferenza cardiaca.

Un aumento di tali biomarkers oltre il 99th percentile per la popolazione di riferimento è parte della “Third universal definition of MI” linea guida che definisce l’infarto miocardico.

Sono attualmente disponibili assay di di troponina ad alta sensibilità (hs-cTn). L’elevata sensibilità di questi test ha il vantaggio di escludere l’infarto miocardico acuto riducendo il tempo di diagnosi.

Nonostante la specificità delle troponine per il tessuto miocardico la diagnosi differenziale in presenza di elevati valori include numerose altre cause. Si riconoscono cause cardiache ed extra-cardiache di troponina elevata:

Cause di troponina elevata

- Infarto miocardico
- Insufficienza cardiaca

Tab. 1 - Eziologia dello scompenso
<p>Ischemica Coronary artery disease Dissezione coronarica Embolia coronarica</p>
<p>Valvolare Malattia reumatica Patologia valvolare degenerativa</p>
<p>Ipertensione arteriosa (può determinare sia HFrEF che HFpEF)</p>
<p>Cardiomiopatie primitive</p> <p><i>Genetiche</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Cardiomiopatia ipertrofica • Cardiomiopatia Aritmogena • Ventricolo sinistro non compatto • Miopatie mitocondriali • Canalopatie (long QT syndrome, Brugada, etc.) <p><i>Acquisite</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Tachocardio-indotte • Peripartum • Stress-induced (Takotsubo) • Indotte da abuso di sostanze (ad es alcool, cocaina) • Indotte da farmaci (ad es. antracicline) • Miocardite (infiammatoria) • Chagas • HIV • Virali • Giant cell miocardite
<p>Cardiomiopatie Secondarie Amiloidosi Sarcoidosi</p>

- Insufficienza renale severa
- Embolia Polmonare
- BPCO
- Sepsis e altre malattie critiche
- Eventi cerebrali acuti
- Esercizio Intenso
- Contusione cardiaca
- Pericardite e miocardite acuta
- Tachi-aritmie
- Cardioversione
- Rianimazione cardiopolmonare
- Vasospasmo coronarico
- Chirurgia Cardiaca, PCI
- Falsi-positivi

B-type natriuretic peptide (BNP) or N-terminal pro-B-type natriuretic peptide (NT-proBNP)

Secondo le linee guida [1,2,3,]

- **Classe I LOE A per la diagnosi** “Nei pazienti con

dispnea la determinazione del BNP è utile per confermare o escludere la diagnosi di scompenso cardiaco”

- **Classe I LOE A per la prognosi** “La misura di BNP o NT-proBNP è utile per definire la prognosi o la severità della patologia nello scompenso cronico”
- **Classe Ia LOE B NR per la prognosi** “In corso di ospedalizzazione per scompenso la valutazione dei livelli dei peptidi natriuretici può essere utile nella definizione della prognosi post dimissione”
- **Classe IIb LOE B NR per la prognosi** “Nei pazienti con scompenso cronico, la misura di altri test clinici quali biomarkers di danno miocardico o fibrosi, può essere considerato per un'ulteriore stratificazione del rischio”

Il Brain natriuretic peptide (BNP) è ampiamente utilizzato nella diagnosi di scompenso cardiaco dalla metà degli anni 90 (approvazione FDA 2000)

Il BNP e il N-terminal pro-ormone del BNP (NT-proBNP) sono attualmente il **gold standard** per la diagnosi di scompenso nei pazienti con esordio di dispnea acuta. BNP è primariamente sintetizzato e secreto nel miocardio ventricolare sebbene in condizioni patologiche possa essere sintetizzato in entrambe le camere (atrio e ventricolo).

Il BNP induce vasodilatazione, natriuresi, e diuresi nello sforzo di contrastare il sistema renina-angiotensina-aldosterone e ridurre lo stress che deriva dall'aumento di volume.

Il BNP è un marker eccellente di distensione parietale patologica del ventricolo sinistro e di aumento delle pressioni intracardiache. Entrambi BNP e NT-proBNP sono usati nella pratica clinica ma non sono interscambiabili.

Il NT-proBNP ha un'emivita più lunga (1–2 ore) rispetto al BNP (20 minuti), quindi esprime una minore fluttuazione e ha valori mediamente più elevati del BNP.

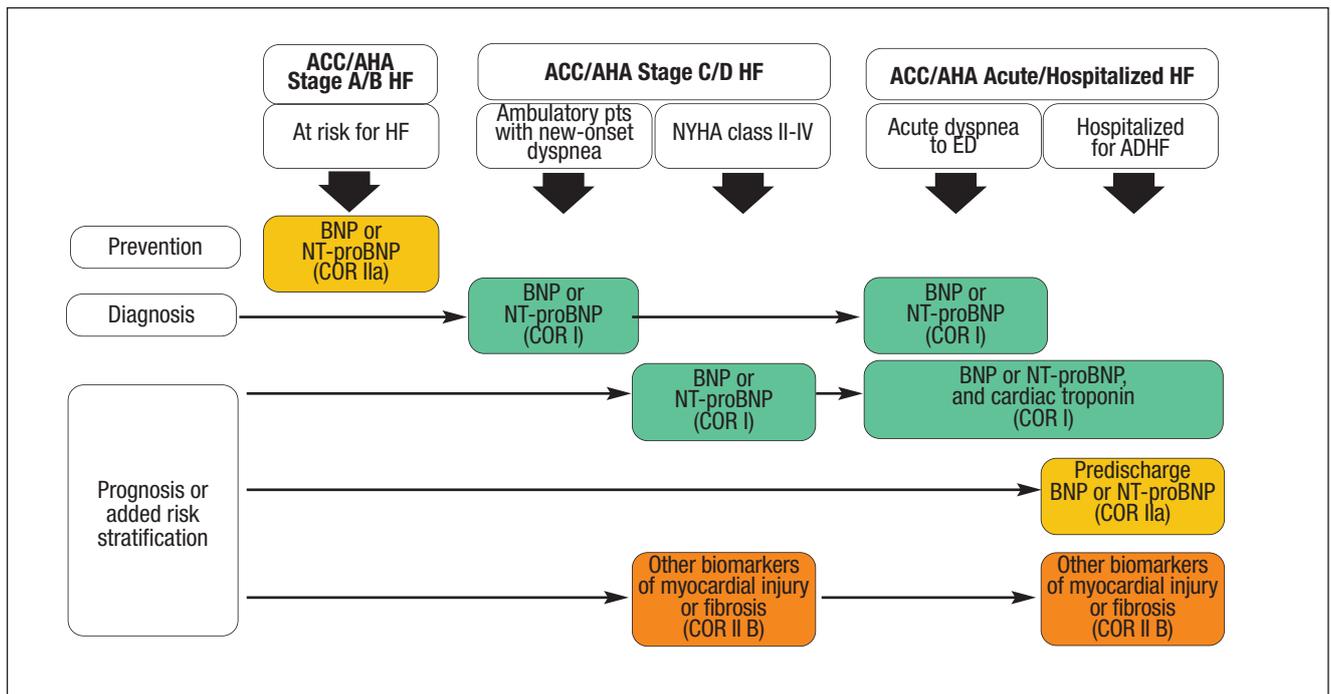
Tra i fattori che **riducono** i valori di BNP si riconoscono:

- *obesità,*
- *edema polmonare acuto,*
- *pericardite costrittiva.*

L'aumento dell'indice di massa corporea correla inversamente con i livelli di BNP sia nei pazienti con scompenso che nei pazienti senza scompenso. Usando la soglia di 100 pg/mL nel paziente obeso la percentuale di falsi-negativi è del 20% circa. Quindi viene suggerita una soglia di 54 pg/mL per la significatività del BNP nei pazienti con BMI superiore a 35 kg/m².

Analogamente i pazienti con ridotta massa corporea hanno una correlazione diretta molto stretta con i valori di BNP. In questo caso viene indicato il cut-off di 170 pg/mL nei pazienti sottopeso.

I farmaci possono alterare i livelli di BNP e pro-BNP in particolare l'uso cronico di beta-bloccanti e di ACE inibitori può ridurre i livelli di NP nei pazienti con scompenso cardiaco (vedi figura).



5. ECG 12-derivazioni deve essere effettuato alla prima visita

- valutazione del ritmo
- segni di sovraccarico/ischemia.

Utile in presenza di troponine elevate per la diagnosi differenziale di SCA

6. Tests Diagnostici per escludere cause sistemiche

di insufficienza cardiaca: emocromatosi, malattie reumatiche, sclerodermia, amiloidosi, feocromocitoma (vedi tabella)

Le regioni industrializzate riconoscono come cause prevalenti di scompenso la cardiopatia ischemica e la BPCO mentre le regioni a basso livello di sviluppo la cardiopatia ipertensiva, la malattia reumatica e le cardiomiopatie.

7. Cardiac Imaging Non-invasivo

• *RX Torace*

Nel paziente con prima diagnosi di Scompenso o con sintomi di Scompenso può essere utile eseguire RX torace per valutare le dimensioni cardiache e la congestione polmonare e da un punto di vista eziologico identificare eventuali cause o concause che possono contribuire ai sintomi

• *Ecocardiogramma transtoracico Doppler*

Esame di prima scelta per la diagnosi eziologica, (vedi tabella), per la valutazione della funzione sistolica e diastolica, per il monitoraggio della terapia.

Gli esperti del progetto RIPARTO ne hanno evidenziato l'importanza nei punti qualificanti "Inquadramento internistico cardiologico" e "Monitoraggio cardiologico del paziente diabetico".

Include:

- Studio delle camere cardiache; volumi, spessori, valutazione della cinesi (frazione di eiezione),
- Studio delle valvole e degli apparati sottovalvolari (stenosi/insufficienza)
- Studio della funzione diastolica

A tutt'oggi è diventato fondamentale per differenziare insufficienza cardiaca sistolica (ridotta EF) e insufficienza cardiaca diastolica (normale EF alterata funzione diastolica)

Gli esperti del progetto RIPARTO ne hanno evidenziato l'importanza nei punti qualificanti "Valutazione tipo Scompenso (prevalentemente diastolico) e sua eziologia".

- *Scompenso cardiaco con frazione di eiezione normale (HF_nEF) verso scompenso cardiaco con frazione di eiezione ridotta (HF_rEF)*

Le più recenti linee guida hanno introdotto una terza forma di scompenso definita Scompenso cardiaco con frazione di eiezione intermedia (HF_mrEF) caratterizzata da una LVEF compresa tra 40%–49% e da segni di disfunzione diastolica (3)

Questa terza forma è stata introdotta per definire meglio la zona grigia che si era creata tra le due forme precedentemente identificate: HF_pEF and HF_rEF.

Tutte le forme di scompenso sono caratterizzate da un ridotto stroke volume e conseguentemente da un ridotto cardiac output.

L'insufficienza cardiaca con frazione di eiezione conservata (HF_pEF) rappresenta circa il 50% dei casi

di insufficienza cardiaca ed è causa importante di morbilità e mortalità. [4,5]

Dati recenti suggeriscono che la prevalenza di HF_pEF rispetto alla insufficienza cardiaca con ridotta EF (HF_rEF) aumenta dell' 1% all'anno.

Fattori favorenti questa forma di insufficienza cardiaca sono: età avanzata, ipertensione, obesità e diabete.

Alla luce di questi dati la HF_pEF sarà presto il fenotipo prevalente di insufficienza cardiaca [5,6] Analogamente si osserva un aumento delle ospedalizzazioni dovute a HF_pEF rispetto a quelle dovute a HF con ridotta EF [7]

La HF_nEF vede diversi meccanismi fisiopatologici alla base: disfunzione sistolica longitudinale in presenza di normale EF, ipertensione polmonare, anomalie della vasodilatazione indotta dall'esercizio, sovraccarico di volume extracardiaco e incompetenza cronotropica. Quindi non è corretto definirlo "Scompenso diastolico" è ben più di questo. Inoltre anche nella forme di HF_rEF è presente una disfunzione diastolica.

La diagnosi di HF_pEF è alquanto difficile perché i sintomi possono essere aspecifici e possono essere spiegati come risultato di una serie di condizioni coesistenti (esempio anemia, insufficienza renale) Inoltre nel paziente obeso possono esserci difficoltà tecniche, ad esempio la misura della pressione atriale destra può essere sottostimata In aggiunta, in questi pazienti la misura dei peptidi natriuretici non è di aiuto (vedi sopra).

È importante differenziare queste forme di Scompenso perché l'approccio terapeutico è diverso e il monitoraggio dei parametri ecocardiografici è differente.

Negli ultimi anni la prognosi dei pazienti con HF_rEF è migliorata significativamente con l'aiuto di terapie specifiche. Tuttavia l'uso di queste stesse terapie non ha modificato la prognosi dei pazienti con HF_pEF.

Precedenti clinical trials con farmaci che hanno dimostrato una forte evidenza per beneficio nei pazienti con HF_rEF quali ACE inibitori, ARBs, beta-bloccanti e digitale hanno fallito nei pazienti con HF_pEF.

L'ecocardiogramma viene usato nel follow-up del paziente per valutare:

- Risposta alla terapia
- Evoluzione della malattia (peggioramento della

funzione sistolica/diastolica)

- Di supporto alla valutazione dei device impiantabili
- *Impatto terapia diabete sull'emodinamica sistemica (gli esperti del progetto RIPARTO ne hanno evidenziato l'importanza nei punti qualificanti)*

8. Altri test non invasivi

- **Eco polmonare** utile nella prima diagnosi per una valutazione non invasiva del polmone
- **Valutazione della aterosclerosi subclinica (ad esempio ABI)** importante per la diagnosi di aterosclerosi e per la stratificazione del rischio [8]
- **Stress test specifici di induzione per miocardio vitale**

Gli stress test possono essere utilizzati nella diagnosi eziologica e nella identificazione di zone di miocardio vitale quindi recuperabile mediante rivascolarizzazione.

Le metodiche scintigrafiche possono essere utilizzate anche nei pazienti con finestre acustiche inadeguate nei quali l'ecocardiogramma non consente di acquisire informazioni quantitative accurate.

Ventricolografia con radioisotopi e risonanza ma-

gnetica per valutazione EF e volumi in pazienti con finestre acustiche inadeguate.

La RMI può essere utilizzata anche per una valutazione morfologica in patologie rare.

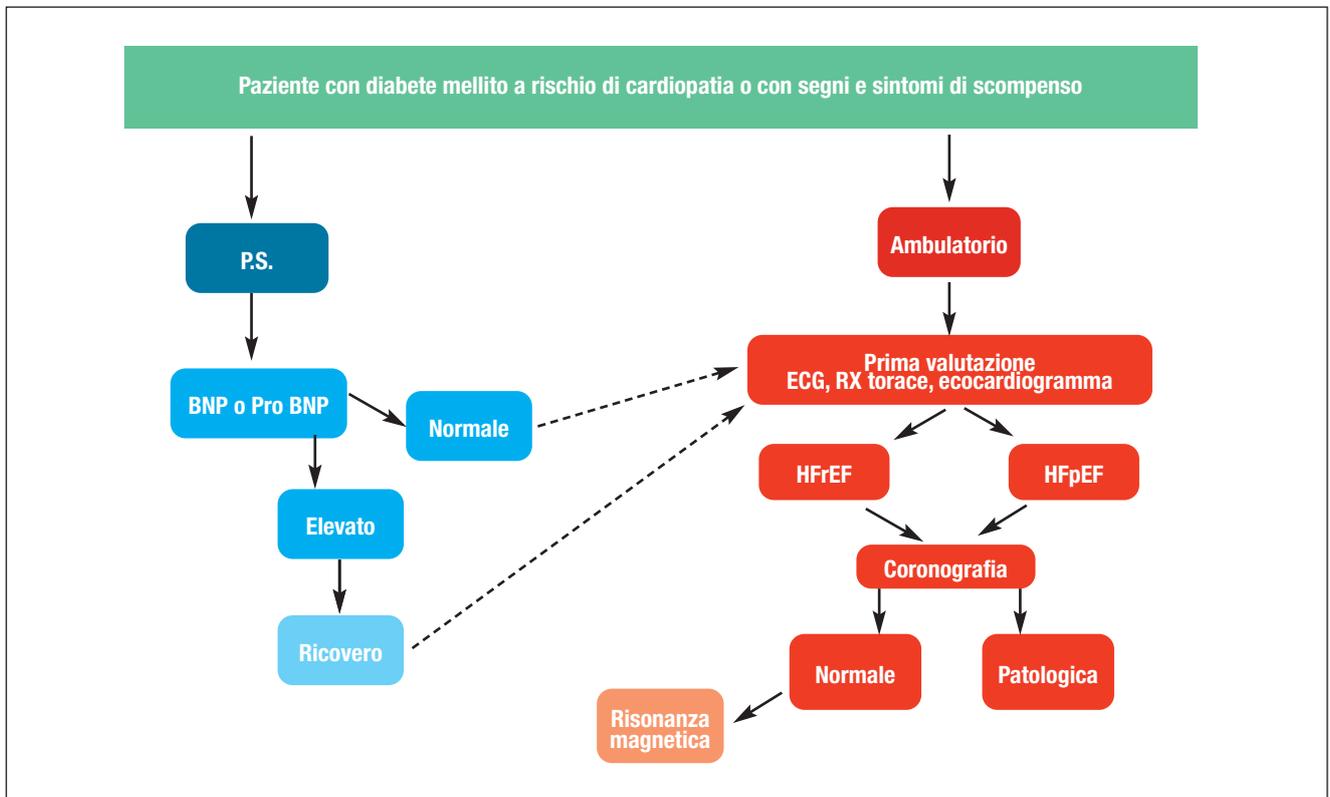
9. Valutazione invasiva

La valutazione invasiva ha indicazioni molto specifiche nello scompenso cardiaco:

- **Coronarografia** è indicata per valutare l'eziologia ischemica della insufficienza cardiaca e acquisire informazioni sulla condizione delle coronarie nel soggetto adulto/anziano
- **Studio emodinamico** è utile per misurare le pressioni in pazienti selezionati e quando è necessario uno studio della ipertensione polmonare

10. Esami strumentali di area Diabetologica

Per dettagli relativi al significato e frequenza degli esami strumentali di area diabetologica si faccia riferimento al "Documento sull'appropriatezza nella prescrizione degli esami strumentali in diabetologia" di SID sull'appropriatezza nella prescrizione degli esami strumentali in diabetologia del 7 Luglio 2017.



BIBLIOGRAFIA ESSENZIALE

1. 2017 ACC/AHA/HFSA Focused Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America. *Circulation*. 2017;136:e137–e161. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000509
2. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2013;128:e240–327. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al.
3. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2016;37:2129–200.
4. Delepaul B, Robin G, Delma C et al. Who are patients classified within the new terminology of heart failure from the 2016 ESC guidelines? *ESC Heart Failure* 2017; 4: 99–104. DOI: 10.1002/ehf2.12131
5. Lam CS, Donal E, Kraigher-Krainer E, Vasan RS. Epidemiology and clinical course of heart failure with preserved ejection fraction. *Eur J Heart Fail*. 2011;13:18–28.
6. Owan TE, Hodge DO, Herges RM, Jacobsen SJ, Roger VL, Redfield MM. Trends in prevalence and outcome of heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med*. 2006;355:251–9
7. Steinberg BA, Zhao X, Heidenreich PA, et al. Trends in patients hospitalized with heart failure and preserved left ventricular ejection fraction prevalence, therapies, and outcomes. *Circulation*. 2012;126:65–75
8. Ciccone MM, Bilianou E, Balbarini A, Gesualdo M, Ghiadoni L, Metra M, Palmiero P, Pedrinelli R, Salvetti M, Scicchitano P, Zito A, Novo S, Mattioli AV. Task force on: ‘Early markers of atherosclerosis: influence of age and sex’. *J Cardiovasc Med* 2013; 14(10): 757-66. doi: 10.2459/JCM.0b013e328362078d.

4. ASPETTI TERAPEUTICI

Definizione del target glicemico

Il controllo glicemico è di fondamentale importanza nella gestione del DMT2 allo scopo di prevenire le *complicanze microvascolari* (retinopatia, nefropatia e neuropatia sensitivo motoria e autonoma) come dimostrato da RCTs come il DCCT condotto in soggetti con diabete tipo 1 (1), e gli studi Kumamoto (2) e UKPDS (3,4) condotti in soggetti con diabete tipo 2, e questo effetto, in misura minore, si osserva anche in coloro con lunga durata di malattia (5-7). Il rischio delle complicanze microvascolari non si associa ad un livello soglia di HbA1c (1,8). Anche il rischio di *complicanze macrovascolari* è stato osservato essere correlato con i valori di HbA1c sulla base di studi osservazionali prospettici e metanalisi (8-11), anche se tale ipotesi ha ritrovato finora un supporto non completo negli studi clinici di intervento. Nei pazienti con diabete di tipo 1 lo studio DCCT ha documentato una tendenziale riduzione degli eventi cardiovascolari nel gruppo in trattamento intensivo rispetto al gruppo in trattamento standard (41% riduzione del rischio, IC 95% 10-68%) anche se l'effetto diventa pienamente significativo a 11 anni di distanza dal termine del trial (12) e tale effetto si mantiene per decenni (13). Le evidenze nel diabete di tipo 2 fanno riferimento allo studio UKPDS nel quale il trattamento intensivo ha indotto, nel corso di 10 anni di osservazione, una riduzione del 16% del rischio di infarto del miocardio fatale e non fatale e della morte improvvisa senza alcun beneficio sullo scompenso cardiaco (3). Agli inizi del secolo sono stati condotti diversi studi clinici volti a valutare gli effetti di un trattamento intensivo della glicemia rispetto a un trattamento standard sugli eventi cardiovascolari in soggetti con diabete tipo 2 ad alto rischio. Lo studio ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes) (14) e lo studio VADT (Veterans Affairs Diabetes Trial) (15) hanno valutato gli effetti del trattamento anti-iperglicemico intensivo rispetto a un trattamento standard su una combinazione di eventi macrovascolari con l'intento di mantenere una differenza dei livelli di HbA1c tra i due gruppi. In questi studi il protocollo dello studio non aveva previsto alcuno schema di terapia precostituito lasciando ai singoli centri partecipanti la scelta del regime terapeutico da adottare, consistente nelle più varie combinazioni di ipoglicemizzanti orali e di insulina, e con la sola indicazione di raggiungere gli obiettivi di HbA1c stabiliti in breve tempo. Gli altri

fattori di rischio erano trattati aggressivamente in entrambi i gruppi. Nello studio ADVANCE (Action in Diabetes and Vascular disease: preterAx and diamicroN-MR Controlled Evaluation), invece il trattamento intensivo doveva essere ottenuto specificatamente con gliclazide a rilascio modificato, aggiunto a vari ipoglicemizzanti orali e/o insulina, rispetto a un trattamento standard su una combinazione di eventi microvascolari (nefropatia e retinopatia) ed eventi cardiovascolari maggiori (infarto del miocardio non fatale, ictus non fatale e mortalità cardiovascolare) (16). Senza entrare nel dettaglio dei risultati di ognuno dei trials questi non hanno documentato un significativo effetto sugli eventi cardiovascolari incluso lo scompenso cardiaco, con un outcome prognostico sfavorevole sulla sopravvivenza nello studio ACCORD. Questi risultati inattesi hanno posto importanti problemi interpretativi e molti di questi aspetti rimangono controversi e a tutt'oggi sospesi. È però bene sottolineare che in questi studi, il trattamento intensivo ha fatto ricorso alla combinazione di più ipoglicemizzanti orali, quali sulfaniluree (lo studio ADVANCE per definizione) e di terapia insulinica multi-iniettiva. Tale maggiore aggressività terapeutica si è associata a un maggior incremento ponderale e soprattutto è stato registrato un maggior numero di ipoglicemie severe nel gruppo in trattamento intensivo, in particolare nello studio ACCORD e VADT rispetto allo studio ADVANCE. È possibile, pertanto, ipotizzare che i risultati negativi generati da questi studi siano dipesi da un trattamento troppo aggressivo, piuttosto che al valore di HbA1c raggiunto, soprattutto nel gruppo dei pazienti più fragili perché già portatori di danno cardiovascolare, come è il caso dei pazienti affetti da scompenso cardiaco. Sotto-analisi di tutte e tre gli studi hanno infatti suggerito che un trattamento intensivo (HbA1c \leq 48 mmol/mol [\leq 6,5%]) può portare significativi benefici a soggetti con età <65 anni, ridotta durata del diabete (<12 anni), discreto controllo metabolico pregresso (valori di HbA1c \leq 64 mmol/mol [\leq 8%]) e senza storia pregressa di malattie cardiovascolari. Pertanto, la lezione imparata da questi studi è stata quella di cercare di perseguire obiettivi glicemici più stringenti (HbA1c \leq 48 mmol/mol [\leq 6,5%]) nei soggetti che presentano queste caratteristiche cliniche purché siano ottenuti senza gravi ipoglicemie o altri effetti collaterali. Al contrario, l'aumentata mortalità osservata nello studio ACCORD, in particolare, ha suggerito che il trattamento intensivo possa essere dannoso in alcuni soggetti con diabete in particolare nei

soggetti anziani e fragili, con lunga durata della malattia, storia clinica di gravi ipoglicemie e anamnesi positiva per malattie cardiovascolari. In questi casi, obiettivi di trattamento meno stringenti potrebbero essere più appropriati tra 58 e 69 mmol/mol (tra 7,5 e 8,5%). Da notare che gli studi in questione si sono basati sull'uso di sulfoniluree e su un uso notevole di insulina, cioè

farmaci che possono causare ipoglicemia e incremento ponderale. È quindi sulla base di questi studi che gli Standard di cura Nazionali (17) che si pongono obiettivi glicemici ambiziosi in pazienti non complicati (tabella 1) hanno espresso specifiche raccomandazioni relative ai pazienti più complessi.

Tab. 1 - Obiettivi glicemici in diabetici adulti di tipo 1 e 2

HbA1c <53mmol/mol (<7,0%)* (\leq 48 mmol/mol) (\leq 6,5%) in singoli pazienti

Glicemia a digiuno e preprandiale 70-130 mg/dl

Glicemia postprandiale **<160 mg/dl

* Facendo riferimento ai valori di 20-42 mmol/mol (4,0-6,0 %) della popolazione non diabetica con il metodo utilizzato dal DCCT

** La misurazione della glicemia postprandiale deve essere effettuata tra 1 e 2 ore dopo l'inizio del pasto (IDF2011)

Valutazione rischio di ipoglicemie

Le ipoglicemie in pazienti con diabete mellito sono tutti gli episodi in cui si riscontrano valori di glucosio plasmatico bassi al punto di essere dannosi per il paziente (18). L'ipoglicemia rappresenta una condizione pericolosa per la vita, qualità di vita e rischio di complicanze del paziente non tanto a una soglia precisa quanto a glicemie variabili in relazione all'eventuale scompenso glicemico e alla frequenza di pregressi episodi di ipoglicemia (19). In modo pragmatico si è definita una glicemia di 70 mg/dl come soglia di allerta per definire un episodio di ipoglicemia (20, 21). Non vi è dubbio che l'ipoglicemia possa essere fatale (22). Inoltre episodi ripetuti di ipoglicemia sono stati associati a deficit cognitivi e alla riduzione della qualità di vita, all'aumento della ospedalizzazione e dei costi di gestione dei pazienti con diabete, degli eventi cardiovascolari nei pazienti con diabete tipo 2 (19). Non sorprende quindi che l'ipoglicemia grave, dove l'individuo presenta uno stato di coscienza alterato e necessita dell'aiuto o della cura di terzi, e l'ipoglicemia frequente costituiscono quindi un'indicazione a modificare i regimi di trattamento, innalzando gli obiettivi glicemici. Subanalisi degli studi di intensificazione terapeutica hanno infatti documentato, come nel caso dell'ADVANCE, che un episodio di grave ipoglicemia nei 90 giorni precedenti l'evento fosse un forte predittore di eventi cardiovascolari fatali e non fatali. È vero anche che la scelta di obiettivi terapeutici di compenso glicemico meno ambiziosi nei pazienti più fragili è stata generata proprio dagli studi nei quali l'intensità della terapia veniva ottenuta utilizzando farmaci capaci di indurre ipo-

glicemia e insulina, a sua volta gravata da questo rischio. Per questo motivo non tutta la comunità scientifica è d'accordo sulla necessità di scegliere obiettivi terapeutici meno puntuali, quando la strategia terapeutica non sia a rischio di indurre ipoglicemia. A supporto di questa visione ci sono almeno tre aspetti: 1) i risultati dello studio Steno-2 che documentano come un approccio terapeutico intensivo multifattoriale, mirato al controllo dell'iperglicemia, della dislipidemia e dell'ipertensione, sia associato a una maggior riduzione del rischio relativo di complicanze micro- e macrovascolari, rispetto al trattamento dei singoli fattori di rischio (5); i risultati degli studi UKPDS, ACCORD e VADT nel follow-up che è seguito alla chiusura del trial interventistico e che hanno tutti documentato a distanza di molti anni una significativa prevenzione cardiovascolare nei pazienti che erano stati allocati allora al trattamento intensivo (23-25); il fatto che negli studi di intensificazione terapeutica non siano stati testati regimi basati sull'uso dei nuovi farmaci che non causano ipoglicemie o incremento ponderale. In questa direzione va anche un recente Position Statement della Società Italiana di Diabetologia e della Società Italiana di Gerontologia e Geriatria che hanno rivisitato l'indicazione relativa all'obiettivo terapeutico del paziente anziano (26).

Gestione della terapia anti-diabetica nel paziente con scompenso cardiaco alla dimissione ospedaliera

Alla base di una buona gestione del controllo glicemico domiciliare dopo la dimissione c'è una appropriata educazione del paziente in ospedale. A dispetto del fatto che i pazienti ospedalizzati sono sofferenti, stressati e,

inoltre, si trovano in un ambiente che spesso non favorisce l'apprendimento durante la degenza è necessario fornire un'educazione di base, con informazioni sufficienti a rendere il paziente in grado di non correre rischi al rientro al proprio domicilio. I diabetici di nuova diagnosi e quelli che hanno iniziato il trattamento insulinico o l'autocontrollo della glicemia devono essere addestrati in modo da garantirne una gestione sicura in ambiente extra-ospedaliero e avviati, al momento della dimissione, al servizio diabetologico anche per la programmazione di un regolare follow-up. Il ruolo della terapia educativa nel paziente diabetico ospedalizzato è tale da ridurre il tasso di reospedalizzazione a 30 giorni e indipendentemente dai fattori sociodemografici e patologia-correlati (27).

Definizione della terapia domiciliare

Lo scompenso cardiaco congestizio costituisce oggi una sfida clinica quotidiana per l'appropriata gestione terapeutica di molti pazienti che afferiscono ai centri diabetologici sia per prevenirne la sua insorgenza sia per non aggravarne i suoi effetti con scelte terapeutiche che potrebbero esitare in eventi sfavorevoli in coloro che hanno già manifestato lo scompenso congestizio. Alcuni farmaci anti-iper-glicemici possono nascondere delle insidie in relazione al loro uso nei pazienti diabetici mentre altri potrebbero avere invece dei vantaggi proprio nei pazienti con scompenso cardiaco congestizio clinicamente manifesto o con scompenso sub-clinico.

La terapia Insulinica. La terapia insulinica può essere spesso la terapia di dimissione di un paziente ricoverato per scompenso cardiaco. La domanda quindi è se la terapia insulinica debba essere mantenuta al domicilio o debba essere necessario un follow-up anche a breve termine dalla dimissione per modificare lo schema terapeutico con una terapia con effetti almeno potenzialmente più favorevoli. Pazienti con diabete di tipo 2 in terapia insulinica hanno, negli studi osservazionali, un rischio di scompenso cardiaco più alto dei pazienti in terapia con anti-iper-glicemici per bocca (28). Questa associazione però è interpretata con largo consenso come relativa al fatto che i pazienti trattati con insulina siano più anziani, abbiano durata di malattia più lunga, abbiano spesso insufficienza renale e abbiano spesso una storia più complessa e costellata da complicanze e co-morbidità che si associano a prognosi peggiore. In questa tipologia di pazienti complessi e complicati non abbiamo a disposizione dati generati da trial clinici

randomizzati. In assenza di dati focalizzati sull'outcome dello scompenso, è stato osservato come nello studio BARI-2D i circa 2500 pazienti con diabete tipo 2 e malattia cardiaca che venivano allocati a procedura di rivascularizzazione e terapia medica intensiva o terapia medica intensiva da sola seguendo una strategia insulino-sensibilizzante (metformina e glitazone) o insulino-dispositiva (insulina o sulfanilurea), quelli allocati a terapia con insulina o sulfanilurea non hanno dimostrato un eccesso di ricoveri per scompenso cardiaco rispetto alla strategia di trattamento insulino sensibilizzante con metformina o pioglitazone (29). Nello studio UKPDS i pazienti che avevano invece una recente diagnosi di diabete e che sono stati allocati a insulina non hanno documentato differenza in scompenso cardiaco rispetto ai pazienti posti in sulfanilurea (3). Anche nello studio ORIGIN, i 12.000 pazienti avevano alterata glicemia a digiuno o diabete di recente riscontro, e sono stati randomizzati alla terapia con insulina basale (Glargine) vs. placebo (30). A dispetto della recente diagnosi, il profilo di rischio cardiovascolare di questi pazienti era elevato ma la differenza relativa all'ospedalizzazione dovuta a scompenso cardiaco non è stata diversa. Più recentemente nello studio Devote, Degludec è risultata essere non inferiore a Glargine U100 in termini di eventi cardiovascolari maggiori (end-point primario) e di scompenso cardiaco congestizio in pazienti con diabete di tipo 2 caratterizzati da lunga durata di malattia e una prevalenza dell'85% di malattia cardiovascolare pregressa (31).

Metformina. La metformina non è stata per molti anni utilizzata nei pazienti con scompenso cardiaco a causa del fatto che questa condizione, potendosi associare ad ipossiemia, potesse indurre acidosi lattica. Esistono dati robusti e convincenti, anche se osservazionali prospettici o retrospettivi, che documentano un vantaggio della terapia con metformina rispetto alle sulfaniluree in termini di sopravvivenza. Infatti la metformina da sola o in combinazione si associa ad un rischio di morte ridotto rispetto alla sulfanilurea (32-34). Una revisione sistematica ha dimostrato che di minima, la metformina è un farmaco che nel paziente con scompenso cardiaco è sicura tanto quanto le altre strategie anti iperglicemiche senza associarsi ad un eccesso di acidosi lattica (35).

Sulfanilurea. Le sulfaniluree si associano al rischio di incremento del peso e di ipoglicemia ma non sono in grado di determinare ritenzione di sodio e di liquidi. In assenza

di RCTs, sia nello studio UKPDS che nello studio TO-SCA.IT, gli unici a nostra disposizione ed eseguiti in pazienti in prevenzione cardiovascolare primaria, il gruppo trattato con la combinazione insulina e sulfanilurea nello UKPDS (allora si trattava di clorpropamide, glibenclamide e glipizide) comparato al gruppo trattato in modo convenzionale con sola dieta piuttosto che il gruppo allocato a sulfaniluree (glimpiride e gliclazide) comparato a quello allocato a pioglitazione dello studio TOSCA.IT non hanno dimostrato un eccesso di scompenso cardiaco (3, 36). Gli studi osservazionali sono invece numerosi ma in relazione allo scompenso cardiaco i dati sono contraddittori. In una popolazione di pazienti diabetici canadesi (33) l'utilizzo di sulfaniluree si associava a rischio di scompenso superiore rispetto a metformina anche se tale rischio si attenuava nettamente aggiustando per la storia pregressa di cardiopatia ischemica e uso di bloccanti del RAAS. Al contrario lo studio della Cleveland Clinic ha dimostrato un effetto deleterio delle sulfaniluree, simile a quello osservato con i tiazolidinedioni, anche dopo aver aggiustato l'analisi per diverse variabili potenzialmente confondenti (37). Anche uno studio inglese con analisi di un data base dei medici di base ha documentato un eccesso di scompenso del 18–30% con le sulfaniluree di seconda generazione rispetto alla metformina aggiustando l'analisi per numerose variabili (38).

Tiazolidinedioni. Nello studio di prevenzione secondaria Proactive, il trattamento con pioglitazione confrontato con placebo accanto ad un beneficio cardiovascolare solo sull'endpoint secondario (morte per tutte le cause, infarto e ictus non fatale) ha mostrato un aumento del rischio di scompenso cardiaco non fatale (39). Un rischio aumentato di ricovero per scompenso cardiaco è stato osservato anche con il rosiglitazione nello studio DREAM (40), che aveva reclutato soggetti non diabetici con alterata glicemia a digiuno, così come nello studio RECORD che comparava terapie di associazione (41). L'uso di questa classe di farmaci si associa infatti a edemi periferici e ritenzione di fluidi e questo rischio aumenta sensibilmente quando i glitazoni si associano alla terapia insulinica. Le analisi meta-analitiche che hanno combinato gli effetti sia di rosiglitazione che di pioglitazione permettono di concludere che in pazienti con insufficienza cardiaca o storia di insufficienza cardiaca classe NYHA I-IV questi farmaci sono controindicati come riportato nelle RCP (Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto). In soggetti con funzione preservata, l'uso del glitazone non si associa ad alterazioni di funzione sistolica o diastolica del ventricolo sinistro (42,43).

Agonisti del recettore del GLP1. I GLP1-RA hanno potenziali favorevoli effetti nell'insufficienza cardiaca, come suggerito da studi in modelli animali e in vivo nell'uomo in studi di dimensioni contenute (44). Nello studio FIGHT, disegnato specificatamente per valutare un effetto sullo scompenso cardiaco, la somministrazione di liraglutide in pazienti che erano stati recentemente ricoverati per episodio di ri-acuteizzazione dello scompenso non ha sortito effetti clinici significativi (45) né in termini di mortalità che di ospedalizzazione per scompenso supportando la conclusione che liraglutide non ha un rationale di utilizzo volto a migliorarne la performance cardiaca. Abbiamo inoltre a nostra disposizione i risultati di quattro grandi clinical trial randomizzati di sicurezza cardiovascolare con farmaci di questa classe. Nello studio ELIXA, lixisenatide somministrata una volta al giorno per via s.c. in pazienti con un recente ricovero per sindrome coronarica acuta non ha avuto un effetto sugli eventi cardiovascolari maggiori. In questo studio il 22% dei pazienti aveva scompenso cardiaco cronico al basale, e un effetto della terapia in generale e in questa sottopopolazione in termini di ricovero per scompenso non è stato osservato quando i pazienti in trattamento sono stati paragonati a quelli in placebo (46). Nello studio LEADER, gli effetti di liraglutide sono stati paragonati a quelli del placebo in quasi 10000 pazienti in prevenzione secondaria (circa il 70%) o ad alto rischio cardiovascolare e il 18% aveva insufficienza cardiaca al basale. È stata riscontrata una riduzione dell'end-point primario (mortalità cardiovascolare, infarto ed ictus non fatali) del 13% e nel composito l'evento trainante la significatività è risultato essere la mortalità cardiovascolare (ridotta del 22%). La tipologia di eventi e la durata durante il periodo di osservazione prima di vedere manifestarsi l'effetto sono compatibili con un effetto positivo sull'aterosclerosi. In relazione ai ricoveri per scompenso, questi sono risultati essere numericamente, ma non significativamente, meno frequenti nei pazienti in liraglutide rispetto a quelli in placebo (47). Nello studio SUSTAIN-6, con semaglutide, long acting a somministrazione settimanale il 24% dei pazienti aveva insufficienza cardiaca al basale. In questo caso è stata riscontrata una riduzione dell'end-point primario (mortalità cardiovascolare, infarto ed ictus non fatali) del 26% e i ricoveri per scompenso cardiaco non sono stati differenti tra i pazienti allocati a semaglutide rispetto a quelli in placebo (48). Anche nel più recente studio EXSCEL, exenatide LAR, anch'essa long acting

a somministrazione settimanale, non si è associata ad una diversa velocità di ricoveri per scompenso cardiaco tra i gruppi di confronto (49). Questa classe di farmaci costituisce quindi uno strumento terapeutico sicuro nel paziente con insufficienza cardiaca, in assenza di vantaggi sull'omeostasi emodinamica dei pazienti.

DPP4-inibitori. Lo studio SAVOR-TIMI 53 è stato il primo grande trial clinico randomizzato di sicurezza cardiovascolare eseguito con un farmaco della classe: ha reclutato quasi 17000 pazienti con diabete tipo 2 e storia pregressa di malattia cardiovascolare oppure rischio elevato allocandoli a ricevere, in aggiunta alla terapia preesistente, saxagliptin o placebo. Non sono state osservate differenze significative tra i due gruppi nell'end-point composito di sicurezza cardiovascolare (morte cardiovascolare, infarto e ictus non fatale). In modo inatteso, il gruppo che ha ricevuto saxagliptin ha documentato un aumento delle ospedalizzazioni per scompenso cardiaco (50). Nello studio EXAMINE sono stati reclutati circa 5500 pazienti con diabete tipo 2 e un episodio recente di sindrome coronarica acuta che sono stati allocati a ricevere alogliptin o placebo in aggiunta alla terapia preesistente. Non sono state osservate differenze significative tra i due gruppi nell'end-point composito di sicurezza cardiovascolare (morte cardiovascolare, infarto e ictus non fatale). (51). Nello studio TECOS sono stati reclutati circa 15000 pazienti ad alto rischio cardiovascolare che sono stati trattati con sitagliptin o placebo in aggiunta alla terapia preesistente. Non sono state osservate differenze significative tra i due gruppi nell'end-point composito di sicurezza cardiovascolare (morte cardiovascolare, infarto e ictus non fatale) e nella ospedalizzazione per scompenso cardiaco (52). Sono state pubblicate diverse meta-analisi che hanno esplorato la possibile associazione fra inibitori di DPP4 e scompenso cardiaco in trial clinici randomizzati e in studi osservazionali. Due recenti meta-analisi hanno concluso che la terapia con inibitori di DPP4 può associarsi ad un possibile lieve eccesso (13%) di ospedalizzazioni (8 casi/1000 pazienti trattati per 5 anni) (53,54). Al contrario studi osservazionali retrospettivi su ampi database non hanno confermato l'incremento di ospedalizzazione per scompenso cardiaco durante trattamento con inibitori di DPP4 (55,56,57). Da ultimo, uno studio Italiano osservazionale, retrospettivo, basato su DataBase dell'AIFA ha documentato una significativa riduzione del rischio di ricovero per insufficienza cardiaca in pazienti diabetici in terapia con inibitori di DPP4 ri-

spetto ai pazienti che erano in terapia con sulfanilurea (58). Più recentemente lo studio VIVID ha valutato gli effetti della terapia con vildagliptin sulla funzione ventricolare di pazienti con diabete di tipo 2 e scompenso cardiaco (59) con una frazione di eiezione < 40%. Nello studio 254 pazienti sono stati randomizzati a vildagliptin o placebo con lo scopo di dimostrare se ci potesse essere un cambiamento rispetto al basale della frazione di eiezione utilizzando un margine di non-inferiorità del 3.5% all'ecocardiografia. La differenza osservata tra il trattamento e il placebo di 0.62% (95%CI: 2.21-3.44; p=0.667) ha documentato una non inferiorità di vildagliptin rispetto al placebo, ma nello stesso tempo si è osservato un significativo incremento dei volumi del ventricolo sinistro sia a fine sistole che a fine diastole, le cui cause ed il significato clinico rimangono sconosciute. Anche se non è stato intercettato alcun significativo cambiamento nel BNP o non sia stata osservata alcuna indicazione di un peggioramento del compenso emodinamico è chiaro che è necessario accumulare più evidenze relative all'utilizzo dei DPP4-i nei pazienti con scompenso cardiaco.

SGLT2-inibitori. Gli studi clinici condotti con un farmaco della classe sono EMPA-REG OUTCOME (empagliflozin), CANVAS (canagliflozin) con risultati già pubblicati, e DECLARE-TIMI 58 (con dapagliflozin, atteso per il 2019). Nello studio EMPA-REG OUTCOME sono stati arruolati e allocati a trattamento con empagliflozin 10 mg o 25 mg o placebo in monosomministrazione orale giornaliera 7000 pazienti diabetici con malattia cardiovascolare nota. La prevalenza di scompenso cardiaco al basale nella popolazione era circa del 10%, ma il 47% dei pazienti aveva avuto un pregresso infarto e il 45% circa era in terapia insulinica. Alla fine del periodo di osservazione lo studio ha documentato un end-point primario (mortalità cardiovascolare ed infarto ed ictus non fatali) ridotto del 14% nei pazienti in empagliflozin con un effetto trascendente della riduzione di mortalità cardiovascolare pari al 38% (60). Empagliflozin ha documentato in un report successivo un effetto di nefroprotezione altrettanto significativo rallentando la progressione del declino del filtrato glomerulare tipica dell'invecchiamento e stabilizzandola nel tempo nonché riducendo eventi renali nella popolazione in trattamento (61). Un effetto marcato della terapia è stato osservato nei confronti dello scompenso cardiaco come suggerito da minuziose analisi dei dati del trial (50). La riduzione

del rischio di ricovero per scompenso cardiaco è stata pari a un terzo, e questo effetto benefico è stato osservato praticamente in tutte le sottocategorie antropometriche (età, sesso, BMI) dei pazienti, controllo glicemico buono o mediocre, controllo pressorio, funzione renale, e indipendentemente dalla terapia farmacologica al basale. Nei pazienti che durante il trial sono stati ricoverati per scompenso cardiaco la mortalità è stata elevata, ma in coloro che assumevano empagliflozin è comunque stata marcatamente ridotta rispetto al placebo (13.5% vs. 24.2%). Questi dati ottenuti con empagliflozin sulla protezione cardiovascolare e sulla nefroprotezione sono stati recentemente

confermati dallo studio CANVAS con canagliflozin. In questo caso sono stati allocati al trattamento o placebo poco più di 10,000 pazienti con un effetto sull'end-point primario (mortalità cardiovascolare ed infarto ed ictus non fatali) di riduzione del 14% nei pazienti in canagliflozin come in empagliflozin, ma con un effetto non significativo sulla mortalità cardiovascolare pari al 13%, anche se va ricordato che in questo studio il 30% dei pazienti era in prevenzione cardiovascolare primaria (62). CANVAS ha confermato un effetto probabilmente di classe relativo allo scompenso cardiaco dimostrando una riduzione del ricovero per insufficienza cardiaca del 33%.

Effetti collaterali e rischi dei farmaci per il diabete tipo 2 in relazione allo scompenso cardiaco									
	Metformina	Acarbosio	Agonista recettore GLP-1	Gliofosina	Gliptina	Pioglitazone	SU/glinide	Insulina basale	Insulina basale-bolus
Scompenso cardiaco	-	-	-	-	-/+	++	+	-	-
<i>Segnalato per saxagliptin, alogliptin e vildagliptin</i>									

Terapia farmacologica dello scompenso cardiaco nel paziente diabetico

La mortalità e le ospedalizzazioni per scompenso cardiaco si sono significativamente ridotte negli anni con l'introduzione in terapia di farmaci e presidi sempre più moderni e specifici per il trattamento di questa patologia. Questo è soprattutto vero per le forme di insufficienza cardiaca con ridotta frazione di eiezione, mentre esistono ancora ampi margini di guadagno terapeutico nelle forme di scompenso con frazione di eiezione conservata.

Nel 2016 sono state prodotte le più recenti linee guida dell' European Society of Cardiology (ESC) sulla terapia dello scompenso cardiaco (63) che per la prima volta hanno introdotto l'indicazione all'uso di un farmaco ipoglicemizzante orale (empagliflozin) per la prevenzione dell'ospedalizzazione per scompenso cardiaco e prolungare la vita nel paziente diabetico (classe IIa livello B) [Tabella 1]:

Gli obiettivi fondamentali della terapia dello scompenso sono:

1. miglioramento della sintomatologia
2. aumento della capacità funzionale
3. miglioramento della qualità di vita
4. riduzione delle ospedalizzazioni
5. riduzione della mortalità.

L'approccio terapeutico dipende da diverse variabili, Le due forme note e studiate di scompenso cardiaco sono: la forma con frazione di eiezione ridotta (HFrEF) caratterizzata da una EF <40% e la forma con frazione di eiezione conservata (HFpEF) caratterizzata da EF ≥50% e dalla presenza di disfunzione diastolica.

Le linee guida 2016 hanno introdotto una forma intermedia (HFmrEF) caratterizzata da EF compresa tra 40–49% e segni di disfunzione diastolica. Tale precisazione si è resa necessaria al fine di classificare i pazienti compresi nella zona di "grigio" che si trova tra le 2 forme HFrEF e HFpEF.

Tale classificazione è estremamente utile nel definire l'approccio terapeutico più adeguato perché riconosce quadri fisiopatologici diversi.

Le informazioni a nostra disposizione sull'efficacia a lungo termine della terapia nelle forme intermedie sono ancora scarse tuttavia esistono evidenze che suggeriscono che la HFmrEF risponda bene alla terapia consolidata nelle forme di HFrEF.

Terapia della HFrEF

L'approccio terapeutico che si è rivelato più efficace nella HFrEF si basa sull'effetto di inibizione neuroormonale che si raggiunge attraverso la somministrazione di beta bloccanti, ACE inibitori, e antagonisti dell'aldosterone.

Tabella 1 - Recommendations to prevent or delay the development of overt heart failure or prevent death before the onset of symptoms (63)			
Recommendations	Class ^a	Level ^b	Ref ^c
Treatment of hypertension is recommended to prevent or delay the onset of HF and prolong life	I	A	126,129, 150, 151
Treatment with statins is recommended in patients with or at high-risk of CAD whether or not they have LV systolic dysfunction, in order to prevent or delay the onset of HF and prolong life	I	A	137-140, 152
Counseling and treatment for smoking cessation and alcohol intake reduction is recommended for people who smoke or who consume excess alcohol in order to prevent or delay the onset of HF.	I	C	131-134
Treating other risk factor of HF (e.g. obesity, dysglycaemia) should be considered in order to prevent or delay the onset of HF	Ila	C	130, 141, 153-155
Empaglifozin should be considered in patients with type 2 diabetes in order to prevent or delay the onset of HF and prolong life	Ila	B	130
ACE-I is recommended in patients with asymptomatic LV systolic dysfunction and a history of myocardial infarction, in order to prevent or delay the onset of HF	I	A	5, 144, 145
ACE-I is recommended in patients with symptomatic LV systolic dysfunction and a history of myocardial infarction, in order to prevent or delay the onset of HF	I	B	5
ACE-I should be considered in patients with stable CAD even if they do not have LV systolic dysfunction, in order to prevent or delay the onset of HF	Ila	A	142
Beta-blocker is recommended in patients with asymptomatic LV systolic dysfunction and a history of myocardial infarction, in order to prevent or delay the onset of HF or prolong life	I	B	146
ICD is recommended in patients: a) with asymptomatic LV systolic dysfunction (LVEF \leq 30%) of ischaemic origin, who are at least 40 days after acute myocardial infarction; b) with asymptomatic non-ischaemic dilated cardiomyopathy (LVEF \leq 30%) who receive OMT therapy; in order to prevent sudden death and prolong life	I	B	149, 156-158
ACEI = angiotensin-converting enzyme inhibitor; CAD = coronary artery disease; HF = heart failure; ICD = implantable cardioverter-defibrillator; LV = left ventricular; LVEF = left ventricular ejection fraction; OMT = optimal medical therapy ^a Class of recommendation; ^b Level of evidence; ^c Reference(s) supporting recommendation.			

Beta Bloccanti

L'efficacia terapeutica dei beta bloccanti si manifesta riducendo le modificazioni neuroormonali che vedono una precoce attivazione del sistema simpatico adrenergico.

Tale attivazione determina un aumento della frequenza cardiaca e della contrattilità miocardica, meccanismi di compenso efficaci nella fase acuta, che tuttavia nella fase cronica determinano un progressivo deterioramento della funzione.

Non sono presenti in letteratura evidenze di interferenze farmacologiche tra beta bloccanti e farmaci ipoglicemizzanti. I risultati di una ampia metaanalisi condotta sull'uso del beta bloccante nello scompenso cardiaco ha evidenziato che esiste un vantaggio prognostico, sebbene tale vantaggio sia maggiore nei pazienti senza diabete rispetto ai pazienti con DMT2. È possibile che la disfunzione del sistema autonomo presente nei pazienti con DMT2 sia tale da attenuare la risposta terapeutica ai beta bloccanti. Tuttavia, tale analisi conferma che i pazienti con DMT2 e scompenso cardiaco traggono beneficio dalla somministrazione di beta bloccante e che non esiste una controindicazione all'uso di questi farmaci (64).

ACE inibitori e antagonisti del recettore dell'angiotensina II

L'azione degli ACE-I si esplica attraverso il blocco del sistema renina-angiotensina il cui risultato finale è l'inibizione degli effetti dell'angiotensina II (vasocostrizione, attivazione del sistema simpatico, rilascio di aldosterone, aggregazione piastrinica etc)

Esistono numerosi trial che sottolineano l'efficacia della terapia con ACE-I nel ridurre la mortalità e le ospedalizzazioni nei pazienti con HFrEF. Secondo le indicazioni delle linee guida ESC tutti i pazienti con HFrEF dovrebbero assumere ACEI, indipendentemente dai sintomi.

I risultati di metaanalisi evidenziano che l'uso di ACEI riduce la mortalità per tutte le cause, la mortalità cardiovascolare e gli eventi cardiovascolari maggiori nei pazienti con DMT2 (65).

La stessa metaanalisi non evidenzia alcun beneficio da parte degli ARB [Tabella 2]

Antagonisti dell'aldosterone

La sintesi dell'aldosterone è regolata dall'angiotensina II e dalla potassiemia. L'attivazione dei recettori dei mineralcorticoidi, che può anche essere attivata dai glucorticoidi porta ad un peggioramento importante della

Tabella 2 - Pharmacological treatments indicated in patients with symptomatic (NYHA Class II-IV) heart failure with reduced ejection fraction

Recommendations	Class ^a	Level ^b	Ref ^c
An ACE-I ^d is recommended, in addition to a beta-blocker for symptomatic patients with HFrEF to reduce the risk of HF hospitalization and death	I	A	2, 163-165
A beta-blocker is recommended, in addition an ACE-I ^d , for patients with stable, symptomatic HFrEF to reduce the risk of HF hospitalization and death	I	A	167-173
An MRA is recommended for patients with HFrEF, who remain symptomatic despite treatment with an ACE-I ^d and a beta-blocker, to reduce the risk of HF hospitalization and death	I	A	174-175

ACEI = angiotensin-converting enzyme inhibitor; HF = heart failure; HFrEF = heart failure with reduced ejection fraction; MRA = mineralocorticoid receptor antagonist; NYHA = New York Heart Association
^a Class of recommendation; ^b Level of evidence; ^c Reference(s) supporting recommendation; ^d Or ARB if ACEI is not tolerated/contraindicated

funzione cardiaca. Le linee guida indicano l'uso degli antagonisti dell'aldosterone nei pazienti con HFrEF in classe III e IV della NYHA.

Diuretici

Gli effetti dei diuretici sulla mortalità e morbilità nei pazienti con scompenso cardiaco non sono mai stati analizzati in trials dedicati e randomizzati. Tuttavia i pazienti sintomatici e in classe III e IV della NYHA vengono trattati con diuretici per migliorare i sintomi, soprattutto la dispnea e gli edemi periferici. La dose di diuretico dipende dal controllo della volemia. È possibile che l'uso degli SGLT2 inibitori consenta una sinergia con i diuretici aiutando il buon controllo della volemia. I farmaci SGLT2 inibitori agiscono come diuretici a livello dell'ansa

Digitale

Il ruolo e il significato dei glicosidici nello scompenso cardiaco sono tuttora poco chiari. Pur facendo parte della terapia tradizionale del paziente con scompenso non esistono studi randomizzati che abbiano prodotto risultati definitivi.

Poiché il range terapeutico è molto stretto e la dose tossica è molto vicina alla dose terapeutica, soprattutto negli anziani, si consiglia un uso prudente di questi farmaci.

Altri farmaci

Ivabradina: indicata per il trattamento dello scompenso cardiaco nei pazienti in ritmo sinusale.

Angiotensin receptor-neprilysin inhibitor (ARNI): nuova classe di trattamento. Consiste nella associazione tra valsartan (ARB) e sacubitril, (inibitore della neprilina). Per quanto concerne i pazienti con DMT2, una

recente sotto analisi ha evidenziato che l'associazione è superiore rispetto all'enalapril (66) [Tabella 3].

Terapia della HFpEF

Al momento attuale non sono disponibili informazioni da trial randomizzati sulla efficacia dei farmaci attualmente in uso nei pazienti con HFpEF

Se identifichiamo come goal terapeutico la risoluzione dei sintomi e la qualità della vita, l'indicazione è l'uso di diuretici.

Non esistono informazioni relative alla mortalità, d'altro canto questo gruppo di pazienti riconosce spesso cause di mortalità extracardiache.

Pertanto è necessaria una valutazione accurata ed un controllo terapeutico intenso delle comorbidità, incluso il DMT2.

Terapia della HFmEF

Al momento non esistono trial clinici ma le poche evidenze suggeriscono che questo gruppo risponde bene alle terapie utilizzate nella HFrEF.

Farmaci ipoglicemizzanti e farmaci cardiovascolari

Il diabete è molto frequente nei pazienti con scompenso cardiaco e la presenza di diabete condiziona una prognosi molto negativa. Nella pratica clinica il farmaco ipoglicemizzante più utilizzato nel paziente diabetico è la metformina.

Il Tiazolidinedioni sono controindicati nello scompenso perché provocano ritenzione di liquidi e peggiorano il quadro di scompenso cardiaco.

Un nuovo approccio terapeutico che ha prodotto risultati positivi vede l'uso dei farmaci SGLT2. Ad esempio empagliflozin determina una riduzione si-

Tabella 3 - Other pharmacological treatments recommended in selected patients with symptomatic (NYHA Class II-IV) heart failure with reduced ejection fraction			
Recommendations	Class ^a	Level ^b	Ref ^c
Diuretics			
Diuretics are recommended in order to improve symptoms and exercise capacity in patients with signs and/or symptoms of congestion	I	B	178, 179
Diuretics should be considered to reduce the risk of HF hospitalization in patients with signs and/or symptoms of congestion	IIa	B	178, 179
Angiotensin receptor neprilysin inhibitor			
Sacubitril/valsartan is recommended as a replacement for an ACE-I to further reduce the risk of HF hospitalization and death in ambulatory patients with HFrEF who remain symptomatic despite optimal treatment with an ACE-I a beta-blocker and an MRA ^d	I	B	162
If-channel inhibitor			
Ivabradine should be considered to reduce risk of HF hospitalization or cardiovascular death in symptomatic patients with LVEF ≤ 35% in sinus rhythm and a resting heart rate ≥ 70 bpm despite treatment with an evidence-based dose of betablocker (or maximum tolerated dose below that), ACE-I (or ARB), and an MRA (or ARB)	IIa	B	180
Ivabradine should be considered to reduce risk of HF hospitalization or cardiovascular death in symptomatic patients with LVEF ≤ 35% in sinus rhythm and a resting heart rate ≥ 70 bpm who are unable to tolerate or have contra-indications for a beta-blocker. Patients should also receive an ACE-I (or ARB) and a MRA (or ARB)	IIa	C	181
ARB			
An ARB is recommended to reduce the risk of HF hospitalization and cardiovascular death in symptomatic patients unable to tolerate an ACE-I (patients should also receive a beta-blocker and MRA)	I	B	182
An ARB is recommended to reduce the risk of HF hospitalization and cardiovascular death in patients who are symptomatic despite treatment with a beta-blocker who are unable to tolerate MRA	IIb	C	
Hydralazine and isosorbide dinitrate			
Hydralazine and isosorbide dinitrate should be considered in self-identified black patients with LVEF ≤ 35% combined with a dilated LV in NYHA Class III-IV despite treatment with an ACE-I a beta-blocker and a MRA to reduce the risk of HF hospitalization and death	IIa	B	183
Hydralazine and isosorbide dinitrate may be considered in symptomatic patients with HFrEF who can tolerate neither an ACE-I nor an ARB (or they are contra-indicated) to reduce the risk of death	IIb	B	184
Other treatments with less-certain benefits			
Digoxin			
Digoxin may be considered in symptomatic patients in sinus rhythm despite treatment with an ACE-I (or ARB) e beta-blocker and an MRA to reduce the risk of hospitalization (both all-case and HF-hospitalization).	IIb	B	185
N-3 PUFA			
An n-3 PUFA* preparation may be considered in symptomatic HF patients to reduce the risk of cardiovascular hospitalizations and cardiovascular death	IIb	B	186
ACEI = angiotensin-converting enzyme inhibitor; ARB = angiotensin receptor blocker; BNP = B-type natriuretic peptide; bpm = beats per minute; HF = heart failure; HFrEF = heart failure with reduced ejection fraction; LVEF = left ventricular ejection fraction; MRA = mineralocorticoid receptor antagonist; NT-proBNP = N-terminal pro-B type natriuretic peptide; NYHA = New York Heart Association; PUFA = polyunsaturated fatty acid; OMT = optimal medical therapy (for HFrEF this mostly comprises an ACEI or sacubitril/valsartan, a beta blocker and an MRA)			
^a Class of recommendation; ^b Level of evidence; ^c Reference(s) supporting recommendation; ^d Patient should have elevated natriuretic peptides (plasma BNP ≥ 150 pg/mL or plasma NT-proBNP ≥ 600 pg/mL, or if HF hospitalization within the last 12 months, plasma BNP ≥ 100 pg/mL or plasma NT-proBNP ≥ 400 pg/mL) and able to tolerate enalapril 10 mg b.i.d. Applies only to preparation studied in cited trial.			

gnificativa delle ospedalizzazioni per scompenso cardiaco e riduce la mortalità (vedi paragrafo terapia dedicata), saranno tuttavia necessari studi disegnati in

modo specifico su pazienti con scompenso cardiaco, per confermare tali benefici osservati in precedenza nei pazienti diabetici.

BIBLIOGRAFIA ESSENZIALE

1. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group: The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993;329:977-986
2. Ohkubo Y, Kishikawa H, Araki E, et al. Intensive insulin therapy prevents the progression of diabetic microvascular complications in Japanese patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus: a randomized prospective 6-year study. *Diabetes Res Clin Pract* 1995;28:103-117
3. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group: Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998;352:837-853
4. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group: Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet* 1998;352:854-865
5. Gaede P, Lund-Andersen H, Parving HH, et al. Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:580-591
6. Riddle MC, Ambrosius WT, Brillon DJ, et al.; Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Investigators. Epidemiologic relationships between A1c and all-cause mortality during a median 3.4-year follow-up of glycemic treatment in the ACCORD trial. *Diabetes Care* 2010;33:983-990
7. The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:2545-2559
8. Stratton IM, Adler AI, Neil HA, et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ* 2000;321:405-412
9. Selvin E, Marinopoulos S, Berkenblit G, et al. Meta-analysis: glycosylated hemoglobin and cardiovascular disease in diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 2004;141:421-431
10. Stettler C, Allemann S, Juni P, et al. Glycemic control and macrovascular disease in types 1 and 2 diabetes mellitus: meta-analysis of randomized trials. *Am Heart J* 2006;152:27-38
11. Lawson ML, Gerstein HC, Tsui E, et al. Effect of intensive therapy on early macrovascular disease in young individuals with type 1 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Care* 1999;22(suppl 2):B35-B39
12. Nathan DM, Cleary PA, Backlund JY, et al.; Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Study Research Group. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2005;353:2643-2653
13. Nathan DM, Zinman B, Cleary PA, et al.; Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Research Group. Modern-day clinical course of type 1 diabetes mellitus after 30 years' duration: the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications and Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications experience (1983-2005). *Arch Intern Med* 2009;169:1307-1316
14. The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:2545-2559
15. Duckworth W, Abraira C, Moritz T, et al.; the VADT Investigators. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2009;360:129-139
16. The ADVANCE Collaborative Group. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:2560-2572
17. AMD-SID Standard di Cura del diabete mellito, edizione 2016
18. Seaquist ER, Anderson J, Childs B, et al. Hypoglycemia and diabetes: a report of a workgroup of the American Diabetes Association and the Endocrine Society. *Diabetes Care* 2013;36:1384-1395
19. Frier BM. Hypoglycaemia in diabetes mellitus: epidemiology and clinical implications. *Nat Rev Endocrinol* 2014; 10 711-722
20. Cryer PE. Preventing hypoglycaemia: what is the appropriate glucose alert value? *Diabetologia* 2009;52:35-37
21. Yale JF, Begg I, Gerstein H, Houlden R, et al. 2001 Canadian Diabetes Association Clinical Practice Guidelines for the prevention and management of hypoglycemia in diabetes. *Can J Diabetes* 2002;26:22-35
22. Cryer PE. Death during intensive glycemic therapy of diabetes: mechanisms and implications. *Am J Med* 2011;12: 993-996
23. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Neil HA, Matthews DR. Long-term follow-up after tight control of blood pressure in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 359: 1565-76
24. Hertzog C, Gerstein H, Michael E Miller, Faramarz Ismail-Beigi, Joe Largay, Charlotte McDonald, Heather A Lochnan, Gillian L Booth for the ACCORD Study Group. Effects of intensive glycaemic control on ischaemic heart disease: analysis of data from the randomised, controlled ACCORD trial. *Lancet* 2014; 384: 1936-41
25. Hayward RA, Reaven PD, Emanuele NV; VADT Investigators. Follow-up of Glycemic Control and

- Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2015; 373: 978
26. SID-SIGG Position Statement. Personalizzazione del trattamento dell'iperglicemia nell'anziano con diabete tipo 2, 2017 www.siditalia.it
 27. Healy SJ, Black D, Harris C, et al. Inpatient diabetes education is associated with less frequent hospital readmission among patients with poor glycemic control. *Diabetes Care* 2013;36:2960-2967
 28. Pocock SJ, Wang D, Pfeffer MA, Yusuf S, McMurray JJ, Swedberg KB, Ostergren J, Michelson EL, Pieper KS, Granger CB. Predictors of mortality and morbidity in patients with chronic heart failure. *Eur Heart J* 27: 65–75, 2009
 29. Frye RL, August P, Brooks MM, Hardison RM, Kelsey SF, MacGregor JM, Orchard TJ, Chaitman BR, Genuth SM, Goldberg SH, Hlatky MA, Jones TL, Molitch ME, Nesto RW, Sako EY, Sobel BE, BARI 2D Study Group. A randomized trial of therapies for type 2 diabetes and coronary artery disease. *N Engl J Med* 360: 2503–2515, 2009
 30. Gerstein HC, Bosch J, Dagenais GR, Diaz R, Jung H, Maggioni AP, Pogue J, Probstfield J, Ramachandran A, Riddle MC, Ryden LE, Yusuf S, ORIGIN Trial Investigators. Basal insulin and cardiovascular and other outcomes in dysglycemia. *N Engl J Med* 2012; 367: 319–328
 31. Marso SP, McGuire DK, Zinman B, Poulter NR, Emerson SS, Pieber TR, Pratley RE, Haahr PM, Lange M, Brown-Frandsen K, Moses A, Skibsted S, Kvist K, Buse JB; DEVOTE Study Group. Efficacy and Safety of Degludec versus Glargine in Type 2 Diabetes *N Engl J Med* 2017; 377: 723-732
 32. Eurich DT, Majumdar SR, McAlister FA, Tsuyuki RT, Johnson JA. Improved clinical outcomes associated with metformin in patients with diabetes and heart failure. *Diabetes Care* 2005; 28: 2345–2351
 33. McAlister FA, Eurich DT, Majumdar SR, Johnson JA. The risk of heart failure in patients with type 2 diabetes treated with oral agent monotherapy. *Eur J Heart Fail* 2008; 10: 703-708
 34. Schramm TK, Gislason GH, Vaag A, Rasmussen JN, Folke F, Hansen ML, Fosbøl EL, Køber L, Norgaard ML, Madsen M, Hansen PR, Torp-Pedersen C. Mortality and cardiovascular risk associated with different insulin secretagogues compared with metformin in type 2 diabetes, with or without a previous myocardial infarction: a nationwide study. *Eur Heart J* 2011; 32: 1900-1908
 35. Eurich DT, Weir DL, Majumdar SR, Tsuyuki RT, Johnson JA, Tjosvold L, Vanderloo SE, McAlister FA. Comparative safety and effectiveness of metformin in patients with diabetes mellitus and heart failure: systematic review of observational studies involving 34,000 patients. *Circ Heart Fail* 2013; 6: 395–402
 36. Olga Vaccaro, Maria Masulli, Antonio Nicolucci, Enzo Bonora, Stefano Del Prato, Aldo P Maggioni, Angela Rivellese, Sebastiano Squatrito, Carlo B Giorda , Giorgio Sesti, Paolo Mocarelli, Giuseppe Lucisano, Michele Sacco, Stefano Signorini, Fabrizio Cappellini, Gabriele Perriello, Anna Carla Babini, Annunziata Lapolla, Giovanna Gregori, Carla Giordano, Laura Corsi, Raffaella Buzzetti, Gennaro Clemente, Graziano Di Cianni, Rossella Iannarelli, Renzo Cordera, Olga La Macchia, Chiara Zamboni, Cristiana Scaranna, Massimo Boemi, Ciro Iovine, Davide Lauro, Sergio Leotta, Elisabetta Dall'Aglio, Emanuela Cannarsa, Laura Tonutti, Giuseppe Pugliese, Antonio C Bossi, Roberto Anichini, Francesco Dotta, Antonino Di Benedetto, Giuseppe Citro, Daniela Antenucci, Lucia Ricci, Francesco Giorgino, Costanza Santini, Agostino Gnasso, Salvatore De Cosmo, Donatella Zavaroni, Monica Vedovato, Agostino Consoli, Maria Calabrese, Paolo di Bartolo, Paolo Fornengo, Gabriele Riccardi, for the Thiazolidinediones Or Sulfonylureas Cardiovascular Accidents Intervention Trial (TOSCA.IT) study group† under the mandate of the Italian Diabetes Society: 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.* 2017 Sep 12. pii: S2213-8587(17)30317-0. doi: 10.1016/S2213-8587(17)30317-0. [Epub ahead of print]
 37. Pantalone KM, Kattan MW, Yu C, Wells BJ, Arrigain S, Jain A, Atreja A, Zimmerman RS. The risk of developing coronary artery disease or congestive heart failure, and overall mortality, in type 2 diabetic patients receiving rosiglitazone, pioglitazone, metformin, or sulfonylureas: a retrospective analysis. *Acta Diabetol* 2009; 46:145–154
 38. Tzoulaki I, Molokhia M, Curcin V, Little MP, Millett CJ, Ng A, Hughes RI, Khunti K, Wilkins MR, Majeed A, Elliott P. Risk of cardiovascular disease and all cause mortality among patients with type 2 diabetes prescribed oral antidiabetes drugs: retrospective cohort study using UK general practice research database. *BMJ* 2009; 339: b4731
 39. Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ, Erdmann E, Massi-Benedetti M, Moules IK, SkeneAM, TanMH, Lefebvre PJ, MurrayGD, Standl E, Wilcox RG, Wilhelmsen L, Betteridge J, Birkeland K, Golay A, Heine RJ, Koranyi L, Laakso M, Mokan M, Norkus A, Pirags V, Podar T, Scheen A, ScherbaumW, Scherthaner G, Schmitz O, Skrha J, Smith U, Taton J, PROactive Trial Investigators. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomized controlled trial. *Lancet* 2005; 366: 1279-1289
 40. Gerstein HC, Yusuf S, Bosch J, Pogue J, Sheridan P, Dinccag N, Hanefeld M, Hoogwerf B, Laakso M, Mohan V, Shaw J, Zinman B, Holman RR, DREAM

- Trial Investigators. Effect of rosiglitazone on the frequency of diabetes in patients with impaired glucose tolerance or impaired fasting glucose: a randomised controlled trial. *Lancet* 2006; 368: 1096–1105
41. Home PD, Pocock SJ, Beck-Nielsen H, Curtis PS, Gomis R, Hanefeld M, Jones NP, Komajda M, McMurray JJ, RECORD Study Team. Rosiglitazone evaluated for cardiovascular outcomes in oral agent combination therapy for type 2 diabetes (RECORD): a multicentre, randomised, open-label trial. *Lancet* 2009; 373: 2125–2135
 42. St John Sutton M, Rendell M, Dandona P, Dole JF, Murphy K, Patwardhan R, Patel J, Freed M. A comparison of the effects of rosiglitazone and glyburide on cardiovascular function and glycemic control in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2002; 25:2058–2064
 43. Dargie HJ, Hildebrandt PR, Riegger GA, McMurray JJ, McMorn SO, Roberts JN, Zambanini A, Wilding JP. A randomized, placebo-controlled trial assessing the effects of rosiglitazone on echocardiographic function and cardiac status in type 2 diabetic patients with New York Heart Association Functional Class I or II Heart Failure. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49:1696–1704
 44. Arturi F, Succurro E, Miceli S, Cloro C, Ruffo M, Maio R, Perticone M, Sesti G, Perticone F. Liraglutide improves cardiac function in patients with type 2 diabetes and chronic heart failure. *Endocrine*. 2017. [Epub ahead of print]
 45. Margulies KB, Anstrom KJ, Hernandez AF, Redfield MM, Shah MR, Braunwald E, Cappola TP, Heart Failure Clinical Research Network. GLP-1 agonist therapy for advanced heart failure with reduced ejection fraction: design and rationale for the functional impact of GLP-1 for heart failure treatment study. *Circ Heart Fail* 2014; 7: 673–679
 46. Pfeffer MA, Claggett B, Diaz R, Dickstein K, Gerstein HC, Kober LV, Lawson FC, Ping L, Wei X, Lewis EF, Maggioni AP, McMurray JJ, Probstfield JL, Riddle MC, Solomon SD, Tardif JC, ELIXA Investigators. Lixisenatide in patients with type 2 diabetes and acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2015; 373:2247–2257.
 47. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristensen P, Mann JFE, Nauck MA, Nissen SE, Pocock, S, Poulter NR, Ravn LS, Steinberg WM, Stockner M, Zinman B, Bergenstal RM, Buse JB, LEADER Steering Committee and Trial Investigators. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016; 375: 311–322
 48. Marso SP, Bain SC, Consoli A, Eliaschewitz FG, Jódar E, Leiter LA, Lingvay I, Rosenstock J, Seufert J, Warren ML, Woo V, Hansen O, Holst AG, Pettersson J, Vilsbøll T; SUSTAIN-6 Investigators. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes *N Engl J Med* 2016; 375: 1834-1844
 49. Holman RR, Bethel MA, Mentz RJ, Thompson VP, Lokhnygina Y, Buse JB, Chan JC, Choi J, Gustavson SM, Iqbal N, Maggioni AP, Marso SP, Öhman P, Pagidipati NJ, Poulter N, Ramachandran A, Zinman B, Hernandez AF; EXSCEL Study Group. Effects of Once-Weekly Exenatide on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2017; 377: 1228-1239
 50. Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, Steg PG, Davidson J, Hirshberg B, Ohman P, Frederick R, Wiviott SD, Hoffman EB, Cavender MA, Udell JA, Desai NR, Mosenzon O, McGuire DK, Ray KK, Leiter LA, Raz I. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. SAVOR-TIMI 53 Steering Committee and Investigators. *N Engl J Med* 2013; 369: 1317-1326
 51. White WB, Cannon CP, Heller SR, Nissen SE, Bergenstal RM, Bakris GL, Perez AT, Fleck PR, Mehta CR, Kupfer S, Wilson C, Cushman WC, Zannad F. Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2013; 369: 1327-1335
 52. Green JB, Bethel MA, Armstrong PW, Buse JB, Engel SS, Garg J, Josse R, Kaufman KD, Koglin J, Korn S, Lachin JM, McGuire DK, Pencina MJ, Standl E, Stein PP, Suryawanshi S, Van de Werf F, Peterson ED, Holman RR. Effect of sitagliptin on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015; 37: 232-242
 53. Li L, Li S, Deng K, Liu J, Vandvik PO, Zhao P, Zhang L, Shen J, Bala MM, Sohani ZN, Wong E, Busse JW, Ebrahim S, Malaga G, Rios LP, Wang Y, Chen Q, Guyatt GH, Sun X. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and risk of heart failure in type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis of randomised and observational studies. *BMJ* 2016; 352: i610
 54. Verma S, Goldenberg RM, Bhatt DL, Farkouh ME, Quan A, Teoh H, Connelly KA, Leiter LA, Friedrich JO. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and the risk of heart failure: a systematic review and meta-analysis. *CMAJ Open*. 2017 Feb 24;5(1):E152-E177.
 55. Fu AZ, Johnston SS, Ghannam A et al; Association Between Hospitalization for Heart Failure and Dipeptidyl Peptidase 4 Inhibitors in Patients With Type 2 Diabetes: An Observational Study. *Diabetes Care* 2016; 39:726-34.
 56. 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* 2016; 164:705-14.
 57. Filion KB, Azoulay L, Platt RW, Dahl M, Dormuth CR, Clemens KK, Hu N, Paterson JM, Targownik L, Turin TC, Udell JA, Ernst P. A Multicenter Observational Study of Incretin based Drugs and Heart Failure. *N Engl J Med* 2016; 374: 1145-1154
 58. Fadini GP, Avogaro A, Degli Esposti L, Russo P, Saragoni S, Buda S, Rosano G, Pecorelli S, Pani L;

- OsMed Health-DB Network. Risk of hospitalization for heart failure in patients with type 2 diabetes newly treated with DPP-4 inhibitors or other oral glucose-lowering medications: a retrospective registry study on 127,555 patients from the Nationwide OsMed Health-DB Database. *Eur Heart J*. 2015; 36: 2454-2462
59. McMurray JJV, Ponikowski P, Bolli GB, Lukashevich V, Kozlovski P, Kothny W, Lewsey JD, Krum H; VIVID Trial Committees and Investigators. Effects of Vildagliptin on Ventricular Function in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus and Heart Failure: A Randomized Placebo-Controlled Trial. *JACC Heart Fail*. 2017 Oct 11. pii: S2213-1779(17)30535-8. doi: 10.1016/j.jchf.2017.08.004. [Epub ahead of print].
60. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, Mattheus M, Devins T, Johansen OE, Woerle HJ, Broedl UC, Inzucchi SE; EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015; 373:2117–2128
61. Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM, Fitchett D, von Eynatten M, Mattheus M, Johansen OE, Woerle HJ, Broedl UC, Zinman B; EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin and progression of kidney disease in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016; 375:323–334
62. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, de Zeeuw D, Fulcher G, Erondu N, Shaw W, Law G, Desai M, Matthews DR; CANVAS Program Collaborative Group. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2017; 377: 644-657
63. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JG, Coats AJ, Falk V, González-Juanatey JR, Harjola VP, Jankowska EA, Jessup M, Linde C, Nihoyannopoulos P, Parissis JT, Pieske B, Riley JP, Rosano GM, Ruilope LM, Ruschitzka F, Rutten FH, van der Meer P; Authors/Task Force Members; Document Reviewers. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail*. 2016 Aug;18(8):891-975.
64. Haas SJ, Vos T, Gilbert RE, Krum H. Are beta-blockers as efficacious in patients with diabetes mellitus as in patients without diabetes mellitus who have chronic heart failure? A meta-analysis of large-scale clinical trials. *Am Heart J*. 2003 Nov;146(5):848-53.
65. Cheng J, Zhang W, Zhang X, Han F, Li X, He X, Li Q, Chen J. Effect of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor blockers on all-cause mortality, cardiovascular deaths, and cardiovascular events in patients with diabetes mellitus: a meta-analysis. *JAMA Intern Med*. 2014 May;174(5):773-85. doi: 10.1001/jamainternmed.2014.348.
66. Kristensen SL, Preiss D, Jhund PS, et al. Risk related to pre-diabetes mellitus and diabetes mellitus in heart failure with reduced ejection fraction: insights from prospective comparison of ARNI with ACEI to determine impact on global mortality and morbidity in heart failure trial. *Circ Heart Fail* 2016;9:e002560.

5. ASPETTI ASSISTENZIALI ORGANIZZATIVI

Il paziente con scompenso cardiaco e diabete è di per sé complesso, certamente affetto da molte altre co-morbidità e trattato in genere con molti farmaci. I pazienti potranno trovarsi in condizioni cliniche variabili che determineranno diverse necessità assistenziali.

Il team di esperti del progetto RIPARTO ha puntualizzato l'importanza di queste problematiche nell'indicatore "comorbidità interferenti/incidenti", che ha ottenuto un punteggio medio di 8,57 (importanza 8,83; fattibilità 8,30). L'organizzazione del percorso di cura deve tenere conto non solo di tutti questi elementi clinici, ma anche del contesto sociale e familiare e deve mantenere una visione trasversale, unitaria e complessiva del paziente. Quest'ultimo (e non le sue patologie) è il vero obiettivo dell'assistenza, che ha lo scopo di mantenere il paziente in una condizione di compenso (metabolico/cardiovascolare), di limitare il più possibile gli accessi al PS e le ospedalizzazioni, e di ottenere una buona/sufficiente qualità di vita.

A conferma di ciò, tra i 10 indicatori più importanti il team di esperti del progetto Riparto ha identificato: l'"ospedalizzazione" (importanza 9,56; fattibilità 9,44, punteggio medio: 9,50); gli "Accessi al PS (verdi e gialli) e i ricoveri ad alto rischio di inappropriatelyzza (importanza 9,67; fattibilità 9,11; punteggio medio: 9,39); e la "Mortalità per tutte le cause" [a 30 gg; 1 anno] (importanza 9,22; fattibilità 9,11; punteggio medio: 9,06).

Operativamente, dal punto di vista organizzativo/assistenziale possiamo distinguere 4 fasi o classi di intensità di cure:

1. fase di compenso metabolico/cardiovascolare
2. fase di scompenso metabolico/cardiovascolare non evolutivo, che non mette a rischio la vita del paziente
3. fase di scompenso metabolico /cardiovascolare evolutivo che mette a rischio la vita del paziente
4. fase di non autosufficienza e/o terminale della vita.

Fase 1: fase di compenso metabolico/cardiovascolare

È la situazione in cui tipicamente l'assistenza è di tipo territoriale, coordinata dal Medico di Medicina Generale (MMG), con interventi periodici e in genere programmati degli specialisti di riferimento (di solito: internista-cardiologo-diabetologo). Uno o più care-giver

possono essere coinvolti. Questa situazione è quella che numericamente coinvolge il maggior numero di pazienti diabetici e con scompenso cardiaco in carico al MMG.

Trattandosi, comunque, di pazienti fragili-complessi-comorbidi, essi devono essere sottoposti ad una valutazione multidimensionale (VMD) con strumenti semplici e tradizionali, come le scale ADL, IADL, Tinetti score, MMS-examination, oppure, laddove disponibili, con strumenti integrati (come la suite-inteRAI).

La VMD è un processo irrinunciabile per la progettazione del Piano di Assistenza Individuale (PAI). In questa classe di gravità la VMD sfocerà molto probabilmente in un bisogno clinico basato su un'assistenza ambulatoriale/o domiciliare a media/bassa intensità di cure, in cui il malato segue il "normale PDTA" attraverso il suo PAI. Gli strumenti tecnici nell'ambito della medicina di famiglia con cui in questi casi viene organizzata l'eventuale assistenza domiciliare sono l'ADP (Assistenza Domiciliare Programmata) o l'ADI (Assistenza Domiciliare Integrata), che può essere di intensità variabile dal 1° al 3° livello. La VMD può essere attuata dal MMG (per i casi semplici) o dall'UCAM (unità di valutazione Multidimensionale).

Trattandosi di pazienti complessi la gestione, comunque, da parte del MMG deve essere attuata in piena integrazione con gli specialisti di riferimento.

L'obiettivo primario dell'assistenza è il prolungamento del buon compenso metabolico e cardiovascolare.

Questi obiettivi sono stati pienamente identificati e perciò selezionati tra i 13 più importanti indicatori dal team estensore del progetto RIPARTO: "mantenimento del compenso metabolico (importanza 9,25, fattibilità 9,50, punteggio medio 9,38); "Modalità di trattamento farmacologico dello scompenso" (importanza 9,50, fattibilità 9,30, punteggio medio 9,40); "Modalità di trattamento farmacologico diabete" (importanza 9,58, fattibilità 9,40, punteggio medio 9,49).

Il paziente e/o il care-giver si devono mantenere in stretta e continua relazione con il MMG e/o il clinical manager (di solito l'infermiere di medicina generale o del distretto) per comunicare i parametri clinici di norma monitorati in questi pazienti (peso, pressione arteriosa, diuresi, polso, diario glicemico, eventuale comparsa di sintomi /segni di allarme: crisi ipoglicemiche, dispnea, ortopnea, edemi declivi ecc.). L'intensità di questa inter-relazione è variabile in base ai desideri del paziente o dei suoi familiari e dello stato di avanzamento della condizione clinica, ma in linea

di massima può essere da giornaliera a mensile. Ciò dipende anche dal grado di autonomia che il paziente/care-giver hanno nella gestione delle piccole criticità (es: saltare il diuretico se la pressione arteriosa, secondo le istruzioni ricevute, si avvicina a valori critici). La visita da parte del MMG (in studio o a domicilio del paziente) si potrà svolgere con altrettanta variabilità (in genere da una settimana a 3 mesi). L'attuazione delle visite di controllo da parte degli specialisti di riferimento e degli esami strumentali e di laboratorio verrà programmata in base al Piano Assistenziale Individuale (PAI) stabilito annualmente e aggiornato al bisogno da parte del MMG (cosiddetto "light"-PAI), sempre in base alla gravità/progressione della situazione clinica: mediamente ogni 6 mesi (intervalli più stretti per i casi più gravi).

In sintesi, è importante sottolineare che la buona organizzazione dell'assistenza relativamente ai seguenti items può prolungare di molto la condizione di stabilità clinica:

- Empowerment del paziente e/o del care-giver
- Comunicazione circolare tra paziente → care-giver (se coinvolto) → clinical manager (se coinvolto) → MMG → Specialisti
- Coordinamento dell'assistenza e presa in carico da parte del MMG (*l'indicatore compare tra i 13 item più importanti preselezionati dal team di esperti del progetto RIPARTO con un punteggio medio di 7,18, importanza 8,27, fattibilità 6,10*)
- Coinvolgimento di personale infermieristico di studio o del distretto
- Coinvolgimento periodico degli specialisti di riferimento.

La buona organizzazione dell'assistenza e la presa in carico del paziente hanno alte probabilità di raggiungere l'obiettivo di ridurre le ospedalizzazioni e gli accessi al PS evitabili e le prestazioni ambulatoriali specialistiche inappropriate o inutili.

Ciò è stato sottolineato anche dal team del progetto Riparto con l'indicatore "riduzione prestazioni ambulatoriali e liste d'attesa" che ha ottenuto un punteggio medio 7,18 (importanza =8,27, fattibilità =6,10).

Fase 2: di scompenso metabolico/cardiovascolare non evolutivo

Che non mette a rischio la vita del paziente (es: calo della glicemia senza turbe della coscienza e con completo e pronto recupero, aumento degli edemi declivi e/o del peso corporeo, ecc., incremento dei valori gli-

cemici a digiuno o postprandiali senza segni di scompenso metabolico acuto, ecc.).

In questa fase l'intervento tempestivo del MMG con gli opportuni aggiustamenti terapeutici (vedi Sezione Aspetti terapeutici) può essere risolutivo. Lo specialista di riferimento può essere attivato sotto forma di consulenza telefonica o di visita con urgenza differibile se necessario.

Questo aspetto assistenziale è stato individuato dal team del progetto RIPARTO con l'indicatore "Modifica e rivalutazione della terapia antidiabetica alla diagnosi di scompenso cardiaco e/o per riacutizzazione", che ha ottenuto un punteggio medio di 7,72 (importanza =8,11, fattibilità =7,33). L'indicatore collegato al precedente "Controllo HbA1c in cronico e acuto+ Visita diabetologica in acuto" ha ottenuto un punteggio medio 8,67 (importanza =8,78; fattibilità =8,56).

Potranno essere attuati gli esami di laboratorio o strumentali opportuni. Se la situazione ritorna nella fase 1, non è necessaria una nuova VMD né un cambio del PAI. Può, invece, essere intensificata la frequenza dei controlli da parte del MMG (in ambulatorio o a domicilio) e degli scambi delle informazioni cliniche elencate nella fase 1.

Fase 3: di scompenso metabolico /cardiovascolare evolutivo

Che mette a rischio la vita del paziente (es: insufficienza cardiaca acuta, nuovi eventi CV acuti, scompenso metabolico acuto, crisi ipoglicemiche gravi con turbe/perdita della coscienza, ecc.).

In questa situazione è frequente o necessario l'invio in PS, o il ricovero o la consulenza specialistica urgente. È facile e prevedibile (a meno di un completo ritorno alla condizione clinica precedente di stabilità) che il paziente, superata la criticità, abbia bisogno di una nuova VMD e di un cambio del PAI. Potrebbero, però, cambiare le modalità di erogazione dell'assistenza da parte del MMG (intensificazione dei controlli, attivazione ADP/ADI): il paziente potrà ritornare alla fase uno oppure passare ad una classe di gravità clinica e di intensificazione dell'assistenza più alte (vedi fase 4).

Fase 4: di non autosufficienza e terminale della vita.

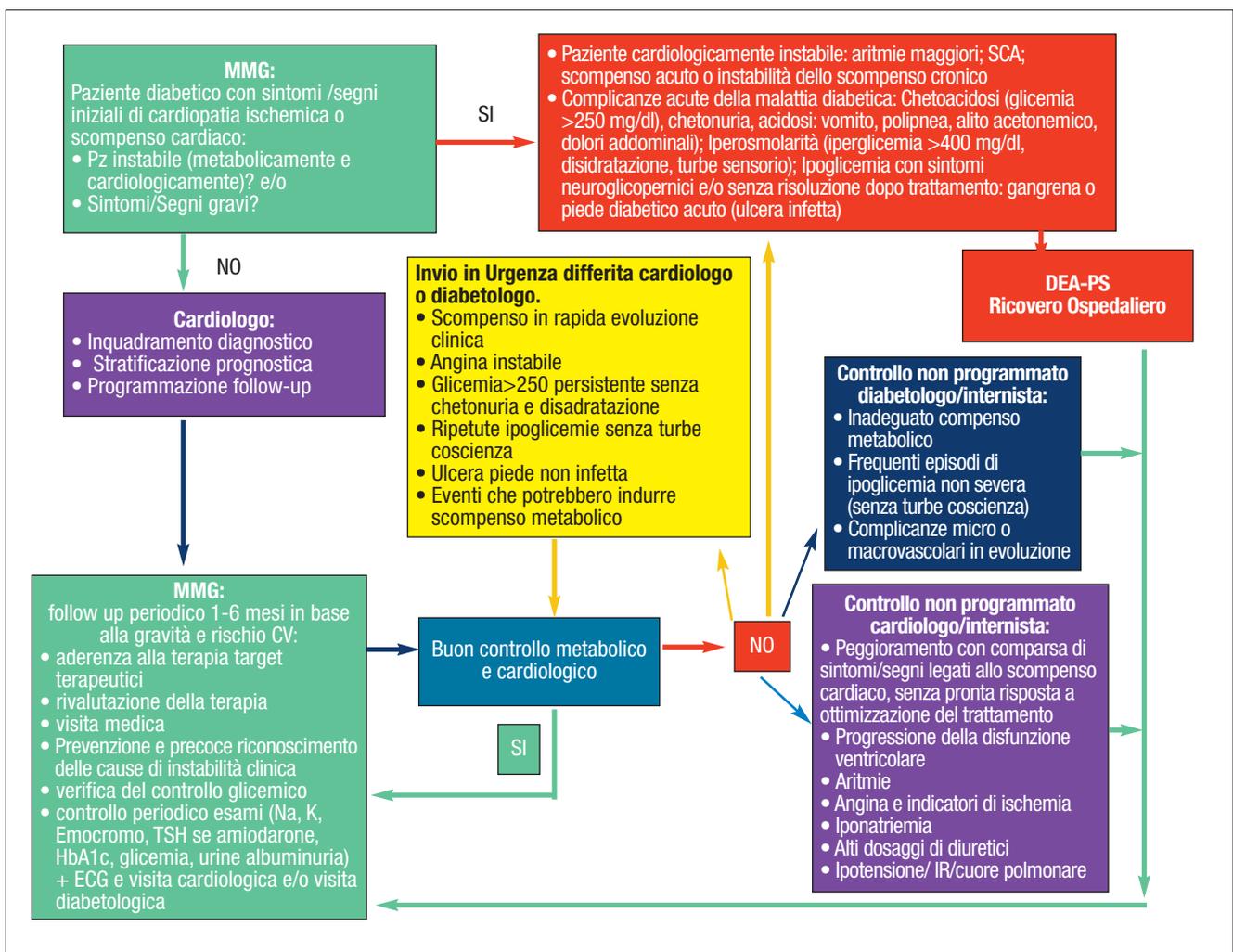
L'Area del malato cronico complesso a media-alta intensità di cura, con limitata autosufficienza e/o limitata attesa di vita non segue più i dettami del PDTA, ma un piano di interventi personalizzati, non solo mirati

ai bisogni clinici, ma globalmente ai bisogni della sua persona.

Tali bisogni, non solo di natura clinica, rendono necessaria la presenza di un operatore esperto (infermiere) che raccolga la valutazione specifica degli operatori interessati (assistente sociale, infermiere, medico, fisioterapista, palliativista etc). È dunque necessaria una VMD integrata e un PAI integrato.

È molto frequente che in questa fase l'assistenza si svolga nel setting del domicilio del paziente in regime

di ADI (di vario livello di intensità a seconda lo stadio di malattia). Dal punto di vista clinico è necessaria una valutazione delle priorità da rispettare anche in ordine alla terapia farmacologica (es: evitare lo scompenso metabolico acuto, ma azzerare il rischio di ipoglicemie). Tuttavia nessuna terapia essenziale deve essere negata al paziente, per esempio l'insulina (*l'indicatore "Utilizzo terapia insulinica in acuto" ha ottenuto, infatti, un elevato punteggio medio 8,28 (importanza =8,44 ; fattibilità =8,11)*).



Il coordinamento dell'assistenza è da parte del MMG oppure della rete delle cure domiciliari. Gli interventi degli specialisti di riferimento sono meno necessari e si possono limitare a brevi consulti telefonici con il MMG. Nelle fasi pre-terminali e terminali della vita può essere fortemente coinvolta la rete delle cure palliative.

Dal punto di vista epidemiologico, si ricorda che un MMG ha in carico tra i suoi assistiti circa un 40% di pazienti cronici (400/1000 assistiti) e tra essi circa il 10% sono fragili (100 su 1000 assistiti), il 5% sono

complessi (50/1000 assistiti) e l'1,5% hanno bisogno di cure palliative (15/1000 assistiti).

Considerata, pertanto, la prevalenza dei diabetici nella popolazione dei MMG in Italia (popolazione > 14 anni =7,2% pari a 70/1000 soggetti [Health Search 2016]), e dello scompenso cardiaco (=1,26% , pari a 12/1000 soggetti [Health Search 2016]), è possibile che ogni MMG con 1000 pazienti abbia in carico circa 3-5 pazienti con diabete e scompenso cardiaco e un paziente con le stesse patologie e con bisogno di cure palliative.

DISCUSSIONE E PUNTI DI CONSENSO RAGGIUNTI

In sintesi, sono qui riportati i possibili **indicatori di**

qualità di cura complessiva, a cui fare riferimento nel disegnare un PDTA integrato per un Paziente con Diabete e Scompenso Cardiaco, e che sono qui sintetizzati:

		Importanza	Fattibilità	Media
1	Ospedalizzazioni [30 gg 3 mesi 1 anno x DRG omogenei]	9,56	9,44	9,50
2	Accessi al PS (verdi e gialli) [ricoveri ad alto rischio di inappropriatazza]	9,67	9,11	9,39
3	Mortalità per tutte le cause [a 30 gg 1 anno]	9,22	8,89	9,06
4	Complicanza non fatale	9,11	9,44	9,28
5	Controllo metabolico [e target glicemico del paziente acuto]	8,22	7,78	8,00
6	Riduzione liste di attesa prestazioni ambulatoriali	7,78	6,67	7,22
7	Controllo HbA1c in cronico e acuto Visita diabetologica in acuto	8,78	8,56	8,67
8	Modifica e rivalutazione della terapia antidiabetica alla diagnosi di scompenso cardiaco e/o riacutizzazione	8,11	7,33	7,72
9	Utilizzo terapia insulinica in acuto	8,44	8,11	8,28
10	Implementazione della terapia dello scompenso con quella antidiabetica	7,22	6,89	7,06

Su questi indicatori, la discussione ha evidenziato le seguenti note metodologiche.

Le **mortalità** possono essere valutate soltanto dai dati regionali, nei dati nazionali (esempio dalle SDO) di cui non abbiamo tutto il patrimonio SDO nazionale, l'indicazione mortalità non c'è e questo rappresenta un grave limite per valutazioni di tipo epidemiologico.

Il PDTA viene adottato da un ASL o da una regione, a questo punto è la ASL o la regione che sulla base dei propri dati una volta l'anno andrà a fare una valutazione per capire se nel tempo dal momento dell'implementazione del PDTA ha avuto una riduzione, ad esempio degli **accessi al pronto soccorso** piuttosto che delle **ospedalizzazioni** piuttosto che delle **ri-ospedalizzazioni**. Numero di **ricoveri inappropriati**: fa riferimento ad un uso inappropriato delle risorse, si sofferisce con il ricovero ad un'assistenza territoriale che non ha funzionato. Miglioramento della **qualità di vita** del paziente (sarebbe interessante stabilire come si fa a misurarla, i questionari ci sono di sicuro, bisognerebbe capire se vengono utilizzati). Riduzioni delle **liste di attesa prestazioni ambulatoriali**.

Controllo HbA1c in cronico e in acuto, visita diabetologica in acuto: quante volte il paziente diabetico che viene ricoverato per scompenso cardiaco ha in cartella

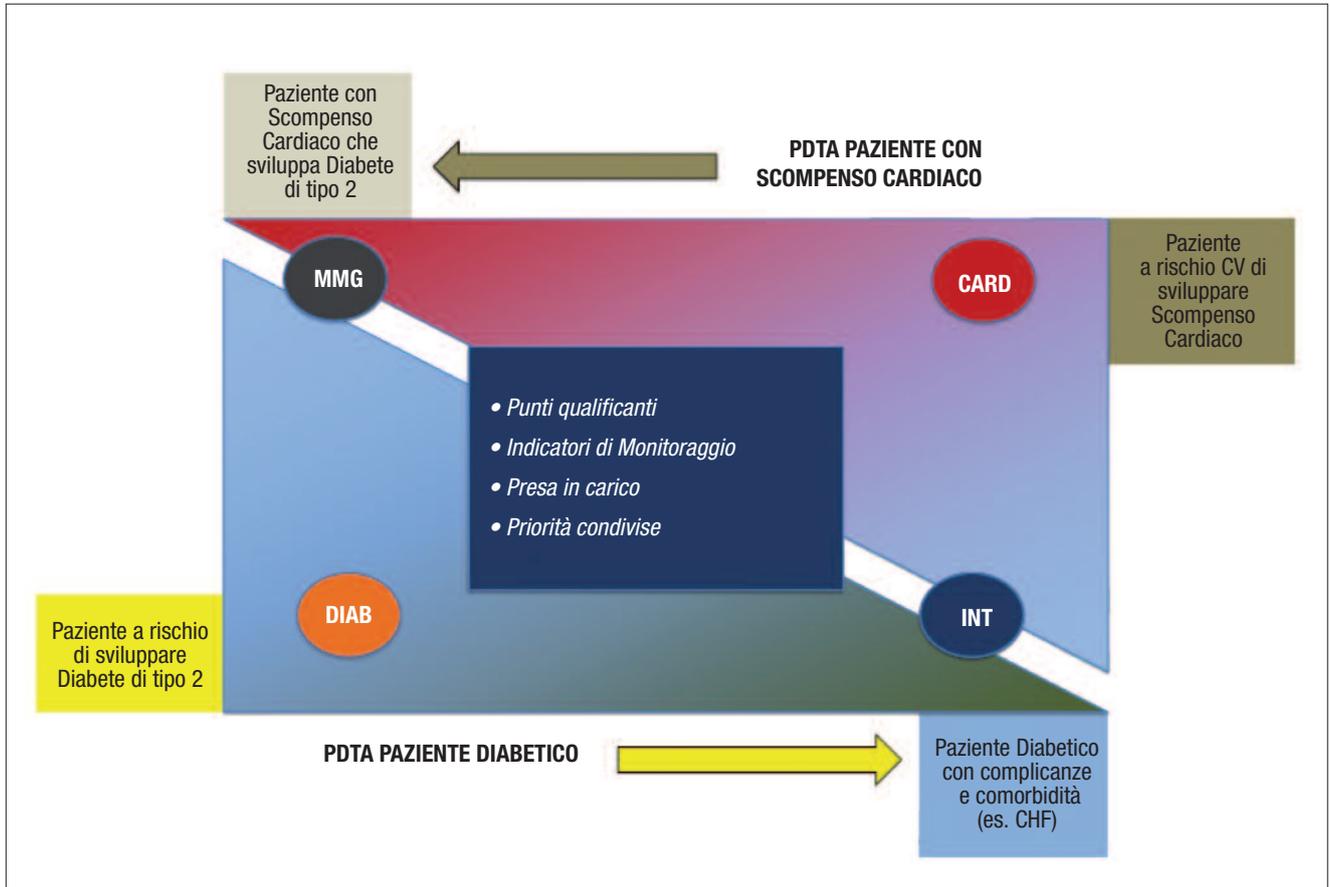
l'emoglobina glicata? Nello stesso tempo quanti pazienti che vengono visti in ambulatorio regolarmente arrivano senza l'emoglobina glicata? È una prassi comune, il 10%.

Per modifica e rivalutazione della **terapia antidiabetica** si intendono le modifiche terapeutiche intraprese a seguito della diagnosi di scompenso cardiaco o dopo riacutizzazione (utilizzo terapia insulinica in acuto, livelli glicemici ottimali per paziente acuto, implementazione della terapia dello scompenso con quella antidiabetica). Particolare attenzione da dare alle **nuove terapie antidiabetiche** e alle **nuove terapie per lo scompenso cardiaco**.

Nella discussione conclusiva del Panel di Esperti, si sono poi evidenziati i seguenti punti su cui un PDTA integrato dovrebbe concentrarsi:

- creare dei percorsi che riducano il tempo che intercorre alla diagnosi della co-morbidità (sia esso Diabete o Scompenso), proprio per limitare il ritardato riconoscimento dovuto a diagnosi tardiva.
- Evidenziare le possibili criticità nell'interazione farmacologica tra farmaci diversi utilizzati nelle diverse condizioni patologiche.
- Ricercare l'empowerment del Paziente ed il coinvolgimento della famiglia come del care giver del Paziente stesso.

- Necessità di stabilire quando risulta necessario far eseguire una visita Diabetologica o Cardiologica.
 - Coordinare ed integrare le Reti regionali delle Diabetologie con i Centri per lo Scompenso.
 - Prevenzione primaria da parte del MMG nella di-
- rezione di ritardare l'instaurarsi della successiva morbidità
 - Concetto di bidirezionalità delle due malattie e immaginare l'ingresso nel PDTA integrato, da qualsiasi punto del box.



CONCLUSIONI

Il moderno concetto di Multimorbidity è oggi definito come la presenza di due o più condizioni patologiche di lunga durata e della quale valutarne impatto e prevalenza non è sempre di immediato riscontro.

Mentre nelle popolazioni anziane essa è dovuta alla più alta incidenza di malattie con storia naturale nota ed associate alle varie decadi di vita, in popolazioni giovani o specifiche, la multimorbidity è spesso dovuta ad una combinazione di condizioni sia fisiche che mentali (in particolare la depressione).

La multimorbidity sta diventando sempre più importante in quanto è associata a ridotta qualità di vita, più alta mortalità, politerapia, aumento di effetti collaterali dei farmaci e maggior consumo di risorse sanitarie (compresi i ricoveri ospedalieri inappropriati).

È peraltro plausibile, in presenza di multimorbidity di un certo significato clinico, rivalutare il bilanciamento tra be-

nefici ed effetti avversi di terapie concomitanti di lungo termine ed istituite in momenti precedenti e “liberi” dalle altre condizioni patologiche poi diagnosticate (ad esempio tutta la medicina farmacologica di prevenzione primaria). Un problema aggiuntivo di tipo organizzativo, è infine rappresentato dalla presa in carico dello stesso Paziente, da parte di diversi medici o caregivers, in momenti diversi, vissuti per un arco di tempo molto lungo e caratterizzati da interventi sanitari spesso frammentati e non coordinati.

Questo Progetto è un primo tentativo, unico nel suo genere, di tracciare un percorso virtuoso di **confronto interdisciplinare** tra Società Scientifiche diverse, ma tra loro affini, che desiderano collaborare per un tipo di ragionamento clinico più aderente alla realtà dei Pazienti con Multimorbidity e che impongono di effettuare una significativa operazione di sintesi ragionata e di trasferimento delle linee guida monotematiche in un setting molto più complesso.

RINGRAZIAMENTI

Si ringrazia il Panel degli Esperti che con grande entusiasmo ha partecipato a questo Progetto e tutte le Società Scientifiche che hanno aderito numerose a questa iniziativa.

Infine un ringraziamento agli Sponsor, le Aziende Boehringer Ingelheim Italia ed Eli Lilly, perché questo Progetto è stato realizzato grazie ad un loro grant non condizionante.

*Progetto realizzato grazie ad un grant non condizionante di
Boehringer Ingelheim Italia S.p.A. ed Eli Lilly*

