



GRUPPO DI STUDIO "DIABETE E CURE PALLIATIVE"

Coordinatore: Maria Chantal Ponziani

Vicecoordinatore: Dario Fasano

Componenti: Francesco Cocchiara, Roberta La Monica, Valentina Orlando,
Mara Steffanini, Felicia Visconti

Rappresentante del CDN: Marco Gallo

DIABETE E CURE PALLIATIVE

DOCUMENTO DI INDIRIZZO

CURE PALLIATIVE E DIABETE: INTRODUZIONE

A cura di **Maria Chantal Ponziani e Roberta La Monica**

Nel 1918 nasceva a Londra Cicely Saunders il cui nome è associato alla nascita delle cure palliative (CP) e al movimento hospice. Questo movimento portava avanti il principio che le persone affette da malattia o condizione inguaribile fossero curabili.

La cura veniva intesa come “prendersi cura” della persona nella sua complessità fisica, familiare e sociale in una visione multidimensionale. Cicely Saunders fondò nel 1967 il St Christopher Hospice, che è rimasto un punto di riferimento fino a oggi.

In Italia si è iniziato a parlare di CP alla metà degli anni '80 del secolo scorso grazie soprattutto a Vittorio Ventafridda. Una tappa fondamentale nella storia delle CP è stata la pubblicazione da parte di un gruppo di esperti del Technical Report per l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) nel 1999. Da questo documento viene tratta la prima definizione di CP come *“la cura attiva globale di malati la cui patologia non risponde più a trattamenti volti alla guarigione o al controllo dell'evoluzione delle malattie (medicina curativa). Il controllo del dolore, di altri sintomi e degli aspetti psicologici, sociali e spirituali è di fondamentale importanza. Lo scopo delle cure palliative è il raggiungimento della miglior qualità di vita possibile per i malati e le loro famiglie”*.

Nel 1999 le CP sono state riconosciute e inserite nel Sistema sanitario nazionale. Di fondamentale importanza per l'assistenza ai malati in fase avanzata di malattia è la legge n. 38/2010: *“Disposizioni per garantire l'accesso alle CP e alla terapia del dolore”*.

La legge n. 38 definisce come le CP rappresentino un diritto inviolabile di ogni cittadino definendole come: *“l'insieme degli interventi terapeutici, diagnostici e assistenziali, rivolti sia alla persona malata sia al suo nucleo familiare, finalizzati alla cura attiva e totale dei pazienti la cui malattia di base, caratterizzata da un'inarrestabile evoluzione e da una prognosi infausta, non risponde più a trattamenti specifici”*.

L'approccio è quindi interdisciplinare coinvolgendo il paziente, la sua famiglia e la comunità in generale.

Nel mondo, più di venti milioni di persone (69% >60 anni, 25% 15-59 anni, 6% <15 anni di età), ogni anno muoiono per malattie che richiedono un periodo di CP.

La legge sottolinea come le CP non riguardino solo l'ambito oncologico, ma si riferiscano a tutte le malattie ad andamento cronico evolutivo per le quali non esiste possibilità di guarigione. Infatti, il malato candidato alle CP viene definito come *“la persona affetta da una patologia ad andamento cronico ed evolutivo, per la quale non esistono terapie o, se esse esistono, sono inadeguate o sono risultate inefficaci ai fini della stabilizzazione della malattia o di un prolungamento significativo della vita, nonché la persona affetta da una patologia dolorosa cronica da moderata a severa”*.

Il cancro rappresenta quindi uno dei determinanti principali di accesso alle CP comprendendo circa il 75% dei pazienti, le altre cause di accesso considerate potenzialmente associate al bisogno di CP sono demenza, insufficienza di organo (cuore, polmoni, rene e fegato), ictus, HIV e diverse condizioni degenerative neurologiche come morbo di Parkinson, corea di Huntington, sclerosi multipla e sclerosi laterale amiotrofica.

Successivamente con il decreto del Presidente del Consiglio dei ministri di marzo 2017 *“Definizione e aggiornamento dei livelli essenziali di assistenza”* il concetto di CP non è più vincolato all'orizzonte temporale del fine vita e coinvolge le fasi precoci della malattia inguaribile a evoluzione sfavorevole.

Nel contesto delle CP vengono quindi valutate le traiettorie di malattia nel fine vita: malattie con breve periodo di declino (quali il cancro), quelle con un lungo declino contrassegnato da episodi acuti di peggioramento (quali le insufficienze multiorgano), e le situazioni di lento declino (persone anziane con malattie neurodegenerative o sindrome di fragilità).

Un ultimo tassello normativo è rappresentato a legge 22 dicembre 2017, n. 219 “Norme in materia di consenso informato e di disposizioni anticipate di trattamento” in cui viene normata la possibilità del malato di rifiutare o revocare il consenso a qualsiasi accertamento diagnostico e terapeutico senza per questo perdere la possibilità di accesso alle CP.

Nei pazienti seguiti in CP la prevalenza del diabete mellito (DM), rispetto alla popolazione generale, potrebbe essere più elevata e la sua gestione più complessa.

Si stima che circa 1 paziente su 3 in CP sia affetto da DM. Quest’ultimo, inoltre, si caratterizza per un’incidenza sei volte maggiore nelle persone affette da patologia oncologica rispetto alla popolazione generale, sia per alterazioni indotte dal tumore, sia per cause iatrogene. I pazienti oncologici, infatti, nell’8-18% dei casi hanno anche una diagnosi di DM.

Le cause del DM nei pazienti in CP sono multifattoriali: l’età avanzata (oltre il 20% nei pazienti con età >75 anni ne è affetta), l’utilizzo di farmaci diabetogeni come i corticosteroidi, i cambiamenti metabolici dovuti alle malattie.

La gestione del DM in tali pazienti è complicata da una serie di fattori, il compenso glicemico infatti dipende dall’equilibrio tra i farmaci antidiabetici e l’introito calorico giornaliero. Condizioni tipiche del malato nel fine vita quali anoressia, nausea, vomito, utilizzo di analgesici oppioidi con alterata motilità gastrointestinale, possono influenzare in modo significativo il controllo glicemico, come anche alcuni trattamenti quali il supporto nutrizionale parenterale, gli steroidi ad alti dosaggi ecc. In particolare, nel paziente oncologico il compenso glicemico dipende anche da una condizione di aumentata produzione di glucosio epatico associato a insulino-resistenza.

La letteratura esistente è caratterizzata da una scarsità di linee guida di gestione clinica basate sulle prove e da una conoscenza minima dell’incidenza del DM nei pazienti sottoposti a CP. Le raccomandazioni esistenti per la gestione del DM nei pazienti con malattia avanzata sembrano essere guidate dall’opinione di singoli esperti, piuttosto che dalle prove.

L’incertezza gestionale in tali pazienti è dovuta al difficile equilibrio tra benessere clinico e qualità di vita.

Mentre nei pazienti diabetici lo scopo della terapia è quello di prevenire le complicanze a breve e lungo termine mantenendo valori di glicemia a target, nei paziente in CP l’obiettivo da prefiggersi nella gestione del DM è rappresentato principalmente dal controllo dei sintomi, evitando l’insorgenza delle emergenze diabetologiche (ipoglicemia, coma iperosmolare, chetoacidosi), cercando al contempo di risparmiare al paziente il distress derivante dall’assunzione di molti farmaci e da un’eccessiva frequenza del controllo glicemico.

Uno dei problemi principali è se il controllo della glicemia in fase terminale possa migliorare il comfort del paziente attraverso la prevenzione dei sintomi di ipo- e iperglicemia, o se gli svantaggi e il disagio derivanti dalla prosecuzione del monitoraggio glicemico e della terapia insulinica possano superare questo eventuale beneficio.

Vi sono inoltre problematiche specifiche nel DM tipo 1 (DMT1) nel quale la sospensione della terapia insulinica solleva quesiti etici e potrebbe essere percepita come “eutanasia”.

Negli *Standard italiani per la cura del diabete 2018* esiste un capitolo dedicato ai pazienti in CP che in relazione alla prognosi propone obiettivi glicemici, nutrizionali e di monitoraggio differenziati. Nella edizione 2025 degli *Standard of Medical Care* nel capitolo sugli obiettivi glicemici, pur non

facendo espresso riferimento alle CP, viene ribadito come in presenza di comorbidità severe che riducono la speranza di vita gli obiettivi glicemici debbano essere meno stringenti e non vi sia un obiettivo di emoglobina glicata.

Il Gruppo di studio Diabete e Cure palliative tenterà di fornire delle linee di indirizzo che possano armonizzare le molteplici esigenze cliniche, psicologiche e familiari dei pazienti.

Le presenti linee di indirizzo si basano su una raccolta non sistematica dei dati di letteratura dell'argomento.

Tabella 1. Condizioni cliniche associate al bisogno di cure palliative

Cancro
Demenza
Insufficienza di organo (cuore, polmoni, rene e fegato)
HIV
Ictus
Malattie neurodegenerative (morbo di Parkinson, corea di Huntington, sclerosi multipla, sclerosi laterale amiotrofica)

INQUADRAMENTO DEL PAZIENTE

*A cura di **Dario Fasano***

La mortalità nella popolazione con DM legata direttamente a complicanze acute di malattia (chetoacidosi, ipoglicemia) è bassa, la principale causa di mortalità è rappresentata dall'insufficienza d'organo, che si presenta nella popolazione diabetica con un più alto tasso di riacutizzazioni e una peggiore prognosi, e con conseguente alto rischio di disabilità, sofferenza psicofisica e bassa qualità di vita (1). Inoltre, il DM rappresenta un noto moltiplicatore di complessità e rischio di complicanze avverse nel paziente cronico, in particolare in ambito di ricovero ospedaliero.

Accanto alle complicanze tradizionali (cardiovascolari, microvascolari, sindrome del piede diabetico) del DM, esistono nuove "complicanze" emergenti legate all'elevata età media, all'aumentata aspettativa di vita e al carico elevato di comorbidità nei pazienti diabetici. Tra queste sono degne di nota il rischio di tumori, insorgenza di demenza, fragilità, disabilità, depressione e sindrome da dolore cronico.

Recenti studi di popolazione hanno dimostrato che i soggetti con DM hanno un rischio maggiore di sviluppare neoplasie, in particolare carcinoma pancreatico ed epatico (2), con una prevalenza stimata di DM nella popolazione oncologica variabile tra 8 e 18% (3), e come il rischio di morte sia correlato nei malati oncologici alla durata di DM, al grado di compenso metabolico e all'entità delle complicanze della malattia diabetica stessa (4, 5). Studi osservazionali suggeriscono che l'iperglicemia cronica nel malato oncologico possa comportare un impatto negativo sullo stato nutrizionale e sul performance status del paziente, con rischio di maggiori effetti avversi alla chemioterapia e necessità di ridurre dosaggi o abbandonare il trattamento chemioterapico (6). Oltre a una peggiore prognosi, i malati oncologici con DM sembrano presentare una peggiore

qualità di vita complessiva relativamente ai domini funzionali, psicosociali e soprattutto sintomatici (7).

Esiste un link epidemiologico bidirezionale tra iperglicemia, ipoglicemia e rischio di sviluppare deterioramento cognitivo. È noto come eventi ipoglicemici acuti, soprattutto quando ripetuti nel tempo, si associno non soltanto a eventi cardiovascolari e maggiore mortalità, ma anche ad aumentato rischio di danno cerebrale e declino cognitivo (8-10).

D'altro canto, anche l'iperglicemia può avere un impatto negativo sulle funzioni cognitive, nello studio ACCORD-Mind è stata osservata una caduta media di 0,14 nel punteggio MMSE per ogni incremento di un punto percentuale di HbA_{1c} (11).

L'elevata prevalenza di DM in età avanzata ha portato a considerare lo sviluppo della fragilità come una possibile complicanza del DM, oltre che giustificare l'elevato carico di comorbidità e l'alta prevalenza di polifarmacoterapia nella popolazione diabetica (12). Stime dalla letteratura hanno mostrato una prevalenza di fragilità nella popolazione diabetica anziana variabile fra il 32 e il 48% (13). La fragilità è una sindrome tipicamente geriatrica caratterizzata da incrementata vulnerabilità a eventi stressanti psicofisici riconducibile a una ridotta riserva funzionale fisiologica del soggetto, comportando una limitata capacità di mantenimento dell'omeostasi biologica (14). Il DM incrementa il rischio di fragilità, con impatto complessivamente negativo sulla traiettoria di vita del paziente e sugli outcome. Dati osservazionali mostrano come la fragilità si associ ad aumentata mortalità, maggiori eventi avversi cardiovascolari, aumentati eventi ipoglicemici e aumentato rischio di fratture e cadute (15).

Dati di letteratura mostrano come fino al 50% dei pazienti con neoplasia e al 34% di pazienti con DM sperimenti durante la propria vita dolore, indipendentemente dalla eziologia (16, 17). Pertanto, l'aumentata incidenza di DM nella popolazione e l'aumentata sopravvivenza media dei pazienti oncologici rende plausibile un'elevata probabilità di sviluppare sindrome dolorosa in pazienti affetti da entrambe le patologie, con elevata prevalenza di dolore riconducibile a neuropatia diabetica e neuropatia post-chemioterapica di difficile controllo e con necessità di approccio multidisciplinare (18). Pazienti diabetici con malattia neoplastica presenteranno inoltre un rischio maggiore di sviluppare una neurotossicità da chemioterapia (19). La peculiarità della sindrome dolorosa nel paziente diabetico e oncologico rende ragione dell'elevato livello di complessità nella gestione farmacologica, clinica e assistenziale, giustificando la necessità di un approccio multidisciplinare che tenga conto non solo del grado di compenso metabolico e dell'entità delle complicanze della patologia diabetica, ma anche del rischio di sviluppare danno d'organo, interazioni farmacologiche, effetti avversi di tipo funzionale (per es. cadute) e neurocognitivi (disturbo psichiatrico, delirium). La presenza di DM può amplificare il rischio di questi effetti avversi (20, 21). Si ipotizza inoltre una associazione tra patologia diabetica e patologie fibroproliferative potenzialmente causa di dolore osteoarticolare (22). Inoltre, il DM (sia tipo 1 sia tipo 2) si associa ad aumentato rischio di fratture ossee da fragilità (23, 24).

Quanto esposto rende ragione della frequente sovrapposizione tra DM, insufficienza d'organo e altre patologie croniche evolutive, e della probabilità di dover gestire un elevato grado di complessità nel paziente diabetico all'avanzare dell'età (dolore, fragilità, polifarmacoterapia, disabilità, disturbi psichiatrici). Se prendiamo in considerazione le proiezioni dell'OMS sulla prevalenza globale del DM (quasi 600 milioni di persone entro il 2035), ma anche di malattie cronico-degenerative non guaribili (tumori, malattie cardiovascolari, demenza, malattie neurodegenerative, insufficienza epatica), nonché del carico di comorbidità nella popolazione diabetica in termini di patologie croniche, è intuibile che dovremo attenderci una sempre maggiore sovrapposizione tra DM, malattie cronico-degenerative e quindi bisogni di CP, essendo sempre più probabile che lungo la traiettoria di vita di una persona con DM si possa giungere a una condizione

di limitata aspettativa di vita. D'altro canto è frequente l'impiego in ambito di CP di farmaci con potenziale effetto iperglicemizzante nel controllo dei sintomi (in particolare corticosteroidi, antipsicotici, anticolinergici) (25), con una sempre maggiore necessità di integrazione tra branche specialistiche in ambito diabetologico, oncologico, palliativistico finalizzata non soltanto al controllo della malattia diabetica, ma anche e soprattutto all'identificazione dei nuovi bisogni del paziente, alla periodica pianificazione delle cure, al coordinamento del supporto al paziente e ai *caregiver*.

Il fine vita e il significato delle cure palliative

Negli ultimi anni, in parte per l'aumento di prevalenza delle malattie croniche non guaribili, l'allungamento dell'età media e dell'aspettativa di vita, in parte per una sempre maggiore sensibilità negli organi di governo clinico e nella popolazione per le tematiche di "fine vita", si è diffuso sempre più capillarmente il bisogno di dare risposte più appropriate e strutturate nell'ambito delle malattie cronico-degenerative inguaribili (26). La morte è considerata un esito inevitabile nella traiettoria di vita delle persone, ciò che è essenziale è come l'evento della morte sia vissuto dalla persona, dalla rete familiare, e anche dai professionisti che hanno in cura la persona.

Lo sviluppo di sempre maggiori potenzialità in ambito diagnostico, terapeutico, riabilitativo, ha reso possibile la disponibilità di nuovi strumenti terapeutici e di conseguenza l'aumentata probabilità di prolungare il tempo di vita da un lato con conseguente aumento del numero di pazienti che giungono a uno stato di fine vita protratto nel tempo e al decesso in condizioni ipermedicalizzate.

In particolare, in ambito ospedaliero, è aumentata negli ultimi anni la quota di pazienti in età avanzata con importanti comorbilità, soggetti a frequenti riacutizzazioni di patologie croniche. Sempre più spesso i pazienti sviluppano una progressione della malattia di base o una riacutizzazione grave che porta a una situazione di irreversibilità al trattamento terapeutico, prefigurando una situazione di fine vita e aprendo spazio alle tematiche delle CP.

Come riconoscere la fase di fine vita

Sono molteplici le definizioni impiegate in letteratura per descrivere la fase finale della vita. Sostanzialmente ci si riferisce a pazienti affetti da patologie croniche evolutive giunte in fase avanzata (*end-stage*), per le quali le terapie finalizzate alla stabilizzazione della malattia o all'allungamento della vita risultino inefficaci e/o non "proporzionate". Non esiste un criterio univoco per definire questa fase della vita e una durata standard di questa fase ultima della vita, in ambito oncologico per convenzione si tende a usare un parametro temporale indicativo di 90 giorni, non vi sono invece indicazioni precise per definirla nell'ambito di altre patologie croniche evolutive (per es. insufficienza renale, malattie neurodegenerative, insufficienza epatica). Il concetto di terminalità (che non è necessariamente sinonimo di condizione di "morente" o di "fase agonica") sottintende per quel paziente, indipendentemente dall'età, che la patologia o il danno di cui sia affetto, porti a una situazione di irreversibilità, in cui nonostante il trattamento medico sia probabile che la morte sopraggiunga per il paziente in tempi brevi. Riconoscere questa fase lungo la traiettoria di vita nell'ambito delle malattie non guaribili è cruciale per poter perseguire interventi clinico-assistenziali volti a preservare la migliore qualità di vita possibile e attenuare la sofferenza per il paziente e i propri cari. Cogliere l'inizio della fase terminale di qualsiasi malattia cronica evolutiva è clinicamente ed emozionalmente difficile, sia per l'area medica che per il paziente e i propri familiari. Saper cogliere questa fase è cruciale, al fine di poter orientare

l'approccio diagnostico-terapeutico e assistenziale non più verso un'inutile e afinalistico tentativo di allungare la sopravvivenza della persona, quanto a favorire la palliazione (27, 28). La palliazione è intesa come tutela della qualità di vita e dignità della persona, alleviamento della sofferenza fino al ricorso alla sedazione della persona, laddove l'intervento sia necessario per lenire la sofferenza anche a costo di accelerare la fine della vita, purché quest'ultima non sia ricercata o voluta (29).

La precoce identificazione, in un malato affetto da patologia cronica evolutiva non guaribile, della fase di fine vita è essenziale al fine della qualità di vita, dell'evitare eccessiva frammentazione delle cure e dispersione verso indagini e terapie futili e dannose per il malato stesso, oltre che per poter pianificare un percorso di cura che sia il più possibile appropriato, proporzionato al malato e coordinato tra i vari servizi.

Questa fase di fine vita, secondo alcuni autori, può essere suddivisa in quattro periodi interconnessi tra loro, di durata variabile e con bisogni assistenziali e obiettivi di cura specifici (30):

- fase di stabilità (ultimi anni);
- fase di instabilità (ultimo anno/ultimi mesi, progressione della malattia);
- fase di deterioramento e declino (ultime settimane, dipendenza nelle funzioni quotidiane di base, acutizzazioni intercorrenti con peggioramento dei sintomi);
- fase terminale (ultimi giorni/ore, fase agonica).

Nella traiettoria del malato cronico giunto in fase di fine vita, esistono in letteratura degli indicatori generali di instabilità e spia di declino, come per esempio il Gold Standard Framework (GSF), con il suo Prognostic Indicator Guidance (PIG), che consentono al medico di identificare un soggetto potenzialmente giunto in fase di terminalità e di guidare quindi il medico stesso verso gli interventi più appropriati. Questo strumento coniuga la risposta affermativa alla *surprise question* (saresti sorpreso se il paziente morisse nei prossimi 12 mesi?), a indicatori generali di declino-progressione di malattia quali (31):

- declino funzionale con necessità di supporto assistenziale continuativo, definito secondo varie scale di valutazione in letteratura (in genere il soggetto non è più in grado di deambulare, trascorre almeno il 50% della giornata allettato o seduto);
- aumentata frequenza e gravità delle riacutizzazioni intercorrenti di malattia;
- progressiva perdita di peso (>10 kg in 6 mesi), ridotto appetito;
- accessi frequenti alle strutture sanitarie e/o necessità di istituzionalizzazione;
- albuminemia <2,5 g/dl;
- eventi sentinella (infezioni delle vie urinarie ricorrenti, febbre ricorrente, polmonite, insorgenza di lesioni da pressione III stadio o oltre);
- peggioramento dei sintomi o comparsa di nuovi sintomi, mancata risposta al trattamento farmacologico.

In caso di ulteriore dubbio, esistono indicatori specifici di peggioramento per singola patologia che possono integrare la *surprise question* e gli indicatori di declino generali.

Sono disponibili altri strumenti di valutazione, come il Karnofsky Performance Scale Index, utilizzato in ambito Oncologico per definire la compromissione funzionale del paziente (limitazione delle attività, cura di sé stessi e capacità di autodeterminazione) e definire una prognostica

indicativa. Sebbene validato in caso di tumori maligni per poter definire la migliore strategia terapeutica per il paziente in ambito oncologico (prolungamento della vita, restituzione funzionale, palliazione), può essere esteso per una valutazione prognostica a qualsiasi patologia cronica evolutiva al fine di ipotizzare un inquadramento prognostico del malato (Tab. 2).

Altro strumento, a titolo esemplificativo, utilizzato sempre in ambito oncologico è il Palliative Performance Scale (PPS) che fornisce, oltre a una stima di sopravvivenza possibile del paziente cronico, anche uno strumento pratico di comunicazione tra specialisti e di definizione del livello di complessità assistenziale del malato terminale (Tab. 3).

Il Supportive and Palliative Care Indicator Tool (SPICT), che si caratterizza per non avere fini prognostici e non prevede il ricorso alla *surprise question*, è uno strumento molto agile particolarmente indicato nelle degenze di Medicina per consentire ai medici di individuare pazienti con patologie gravi giunte in fase avanzata, a rischio di instabilità/peggioramento e morte. Utilizza sei indicatori clinici generali e ulteriori indicatori specifici per singola patologia, e non prevede un *cut-off* specifico (Tab. 4) (32).

Sebbene la conoscenza di questi strumenti di valutazione esuli dalle competenze specifiche richieste a un diabetologo, questi possono comunque aiutare il diabetologo nell'identificare un paziente potenzialmente in fase di "fine vita", oltre che fornire un linguaggio comune per l'interfaccia con gli altri specialisti (internista, oncologo, palliativista).

Le finalità delle CP possono essere così riassunte:

- affermazione del valore della vita, considerando la morte un evento del tutto naturale nella traiettoria di vita di un soggetto;
- sollievo del dolore o di qualsiasi altro sintomo di distress, senza prevedere né un allungamento forzato né una abbreviazione dell'esistenza del malato;
- offrire un supporto al paziente non guaribile a vivere un'esistenza il più possibile attiva e con la migliore qualità di vita possibile, considerando anche gli aspetti psicologici e spirituali e non soltanto prettamente clinici della malattia;
- fornire supporto anche alla famiglia dell'ammalato per convivere con la malattia e accettare il lutto.

DM e cure palliative: due mondi che si incontrano

Sebbene risultino ancora scarsi i dati di prevalenza in letteratura internazionale, dati di survey retrospettivi indicano una prevalenza di DM in ambito di CP piuttosto elevata (27% in una analisi retrospettiva su 563 pazienti), da cui si evince come la fetta maggiore dei pazienti in CP sia rappresentata da quelli oncologici (80%), con il rimanente 20% affetti da patologie cronicodegenerative inguaribili (insufficienza cardiaca, patologie croniche polmonari, malattie neurodegenerative) (33). Da una indagine retrospettiva canadese su un data-base di 66634 pazienti della Nuova Scozia deceduti tra il 1995 e il 2009, finalizzata a definire i bisogni di CP in una popolazione con DM, è emerso che la quota di pazienti diabetici arruolati alle CP sia passata dal 3,2% nel 1995 al 34,3% nel 2009, con una quota significativa (31,5%) arruolata tuttavia entro le ultime due settimane di vita. Applicando specifici criteri di identificazione dei bisogni di CP nella popolazione (per es. criteri di Rosenwax), emergeva come almeno il 66,8% della popolazione diabetica deceduta avrebbe beneficiato di una presa in carico in ambito palliativistico (34).

Le ultime linee guida diabetologiche internazionali fanno esplicitamente menzione della necessità di una integrazione sempre maggiore tra diabetologia, oncologia e specialisti di CP (35, 36), non

fornendo tuttavia chiari e validati strumenti operativi. I pochi dati in letteratura non sono supportati da forti evidenze, ma per lo più da dati epidemiologici e/o linee di indirizzo dettate da opinioni di esperti, mostrando come vi sia ancora un gap clinico-assistenziale ma anche culturale sulla problematica.

I pochi dati in letteratura circa l'atteggiamento dei professionisti sanitari che si occupano di fine vita sono variabili e in parte discordanti. In un recente audit norvegese su 12 operatori sanitari in CP, emerge chiaramente la mancanza di chiare linee guida uniformi di comportamento, e ciò che orienta l'operato degli intervistati sono prevalentemente le volontà del paziente e l'esperienza personale del singolo operatore (riguardo, per esempio, proseguire o sospendere il trattamento insulinico, intensità del controllo glicemico). Emerge inoltre l'importanza di una valutazione di tipo multidisciplinare con esperti di diabetologia (37).

In un precedente audit condotto in un grande ospedale anglosassone, l'iperglicemia era presente nel 18% dei pazienti andati incontro a morte prevedibile per una patologia cronica, di cui solo l'8% valutati da un team specialista in CP; da un'indagine condotta tra gli operatori sanitari risultava che fino al 68% dei pazienti diabetici in fase di fine vita venivano monitorati per la misurazione della glicemia (fino all'ultimo giorno di vita). Riguardo la decisione se interrompere il trattamento e il monitoraggio glicemico, emergeva tra gli operatori la centralità delle volontà del paziente e l'importanza del controllo glicemico per evitare sintomi impattanti negativamente sulla qualità di vita (non soltanto disidratazione, poliuria e sete ma anche sintomi più aspecifici quali dispnea, sopore, stanchezza, disturbo comportamentale, peggioramento del dolore, vomito). Gli intervistati riponevano inoltre estrema importanza nel non innescare nel paziente una sensazione di "abbandono assistenziale" causa di ulteriore distress per paziente stesso e famiglia, mettendo in risalto come l'autocontrollo della glicemia nel paziente diabetico, anche in fine vita, sia comunque un aspetto routinario della quotidianità e del vissuto per i pazienti (38).

Questi dati puramente descrittivi dimostrano come l'approccio all'iperglicemia/DM nella fase finale della vita si ancora troppo basato sulle esperienze e competenze del singolo operatore, piuttosto che su linee di indirizzo e protocolli operativi condivisi.

DM e fine vita

L'approccio al paziente con DM non si discosta significativamente dalle altre tipologie di pazienti nell'ambito del fine vita, prevedendo anche in questo caso una presa in carico globale, una identificazione dei bisogni e una pianificazione condivisa delle cure sempre più precoce e personalizzata. L'obiettivo è quello di evitare accessi impropri alle strutture sanitarie (dipartimento emergenza, reparti ad alta intensità di cure) per emergenze metaboliche (scompenso metabolico estremo, ipoglicemie) o complicanze specifiche (per es. piede diabetico) e di migliorare la qualità di vita e la dignità del paziente diabetico giunto in fase di fine di vita, mettendo al centro le volontà del paziente riguardo il setting di cura e le scelte di trattamento. Le decisioni terapeutiche possono riguardare nello specifico il trattamento ipoglicemizzante (insulina, ipoglicemizzanti orali) e il tipo e intensità di automonitoraggio glicemico, ma anche la decisione di intraprendere o meno chemioterapia, nutrizione artificiale/idratazione, sedazione per controllo di sintomi refrattari a tutti i trattamenti sintomatici.

Lo specialista diabetologo, con la presa in carico globale del paziente (come da indicazioni fornite nel Piano nazionale della malattia diabetica), può rappresentare il *case manager* ideale nell'avviare quel percorso di sensibilizzazione del malato e della famiglia verso le CP, oltre che contribuire alla rimodulazione periodica degli obiettivi terapeutici verso la deintensificazione e la semplificazione,

la valutazione periodica dei bisogni nella fase di fine vita, nonché coadiuvare lo specialista in CP nella pianificazione delle cure.

Gestione del DM nel fine vita

Il trattamento e la gestione del DM devono mirare all'appropriatezza diagnostico-terapeutica in pazienti diabetici affetti da patologie cronicodegenerativa, o in pazienti affetti da patologia cronica avanzata che sviluppino il DM durante la propria malattia.

La ponderata valutazione dell'appropriatezza prescrittiva di un trattamento, la relativa via di somministrazione o la sua sospensione in particolare nell'ambito del fine vita, può richiedere un notevole sforzo e la necessità di un approccio multidisciplinare coordinato, che preveda una adeguata strategia comunicativa con coinvolgimento di paziente e *caregiver*. Pertanto, come per qualsiasi ambito clinico, prima di intraprendere o non intraprendere un trattamento ipoglicemizzante (o anche sospendere il trattamento) il diabetologo dovrebbe:

- ponderare attentamente benefici e possibili rischi del trattamento, indipendentemente da quanto asserito dalle linee guida tradizionali;
- personalizzare sul singolo paziente l'approccio terapeutico (condizioni cliniche, psichiche, sociali e spirituali), tenendo in considerazione anche le volontà del paziente, se espresse;
- perseguire sempre miglioramento della qualità di vita e del comfort del paziente stesso, con il minore grado possibile di effetti avversi indesiderati;
- considerare sempre, in maniera critica e dinamica, prognostica e aspettativa di vita del paziente (quanto si ipotizza rimanga da vivere al malato), con attenzione in particolare agli elementi indicativi di rapido deterioramento delle condizioni cliniche, affinché la terapia proposta e l'eventuale necessità di autocontrollo glicemico sia proporzionale e di reale beneficio al paziente;
- considerare la prospettiva di *time until benefit* del trattamento proposto (tempo atteso per riscontrare un beneficio), desistendo da terapie il cui beneficio atteso superi l'orizzonte temporale di vita del paziente, al fine di evitare trattamenti superflui e futili;
- definire sempre quale sia l'obiettivo delle cure (cosa desidero ottenere per il paziente e cosa desidero modificare per ottenerlo).

Quando si decide, dopo questo tipo di valutazione, di iniziare un trattamento ritenuto appropriato, questo dovrebbe comunque essere periodicamente rimodulato in base alle variazioni della prognostica, dell'aspettativa di vita attesa, dell'evoluzione clinica e non ultimo anche della situazione psicosociale del malato (che può variare in qualsiasi momento), prevedendo una periodica e sistematica rivalutazione del rapporto rischi/benefici del trattamento stesso e delle volontà espresse dal paziente. Non è infrequente, infatti, che possa cambiare drasticamente e in tempi brevi il vissuto del paziente diabetico, per cui un trattamento inizialmente proposto (per es. uno schema di trattamento insulinico complesso) possa successivamente provocare un carico importante di distress al paziente ai familiari, oltre che perdere di significato in termini di appropriatezza. Bisogna infatti tenere presente che al progredire di una malattia cronicodegenerativa incurabile, molte farmacoterapie e molte procedure diagnostiche diventeranno inappropriate e superflue (39).

Anche l'approccio al DM nel fine vita non deve discostarsi da queste linee di principio.

Gli obiettivi di cura specifici del DM in CP in fase di fine vita sono:

- rimodulare gli obiettivi del controllo glicemico, tenendo conto delle volontà e preferenze del singolo paziente anche riguardo le scelte terapeutiche e il monitoraggio glicemico, con un attento bilancio tra rischio iperglicemico e ipoglicemico;
- riconciliazione terapeutica finalizzata a una periodica valutazione dei reali benefici delle terapie croniche, valutando la sospensione delle terapie non indispensabili (per es. statine o antiaggreganti in prevenzione cardiovascolare primaria, ipouricemizzanti) o la semplificazione terapeutica (per es. deintensificazione della terapia antipertensiva e ipoglicemizzante stessa);
- evitare iperglicemia sintomatica e ipoglicemia e prevederne il congruo trattamento anche con educazione specifica del paziente e/o del *caregiver*;
- prevenire scompenso metabolico in concomitanza di terapie sintomatiche con possibile effetto iperglicemizzante;
- prevenire e gestire eventuali urgenze diabetologiche potenzialmente *life-threatening* come chetoacidosi, sindrome iperosmolare, ipoglicemia severa, iperglicemia estrema;
- rivalutare periodicamente l'appropriatezza del trattamento ipoglicemizzante orale e della relativa necessità di monitoraggio glicemico, tenendo conto delle aspettative del malato e della fase di malattia, sempre nell'ottica di una semplificazione/deintensificazione;
- monitorare gli arti inferiori e la cute in pazienti a rischio ulcerativo per piede diabetico e a rischio di lesioni da pressione (40).

TAB. 2. Karnofsky Performance Scale Index

Capace di svolgere le normali attività e di lavorare. Non è richiesta nessuna assistenza particolare.	100	Normale, nessuna evidenza di malattia
	90	In grado di svolgere le normali attività; minimi segni e sintomi di malattia.
	80	Normale attività con qualche sforzo; qualche segno o sintomo di malattia.
Incapace di lavorare; in grado di vivere al proprio domicilio con bisogno di assistenza alla persona, variabile a seconda dei casi.	70	Accudisce a sé stesso; incapace di svolgere le normali attività o di effettuare un lavoro attivo.
	60	Richiede assistenza occasionale, ma in grado di accudire da solo alla maggiore parte dei bisogni personali.
	50	Richiede una notevole assistenza e frequente supporto medico.
Incapace di accudire a sé stesso; richiede supporto istituzionale o ospedaliero; la malattia può essere rapidamente progressiva.	40	Disabile; richiede assistenza e cure speciali
	30	Severamente disabile; è indicato il ricovero in ospedale, ma la morte non è imminente
	20	Molto malato; è necessario il ricovero ospedaliero, con support e trattamento attivo.
	10	Moribondo; evoluzione progressive rapidamente fatale.
	0	Deceduto.

TAB. 3. Palliative Performance Scale (PPS)

Livelli PPS	Deambulazione	Attività ed evidenza di malattia	Autosufficienza	Deglutizione	Livello di coscienza
100%	Piena	Normale attività e lavoro Non evidenza di malattia	Piena	Normale	Pieno
90%	Piena	Normale attività e lavoro Qualche evidenza di malattia	Piena	Normale o ridotta	Pieno
80%	Piena	Normale attività con sforzo Qualche evidenza di malattia	Piena	Normale o ridotta	Pieno
70%	Ridotta	Incapacità ad un lavoro normale Malattia significativa	Piena	Normale o ridotta	Pieno
60%	Ridotta	Incapacità a svolgere un <i>hobby</i> o un lavoro casalingo Malattia significativa	Occasionalmente è necessaria un'assistenza	Normale o ridotta	Pieno di conclusione
50%	Principalmente Seduto/disteso	Incapacità a svolgere qualsiasi lavoro Malattia estesa	Richiesta considerevole assistenza	Normale o ridotta	Pieno di conclusione
40%	Prevalentemente a letto	Incapacità a svolgere la maggior parte delle attività Malattia estesa	Importante assistenza	Normale o ridotta	Pieno o sonnolenza +/- confusione
30%	Completamente legato al letto	Incapacità a svolgere qualsiasi attività Malattia estesa	Assistenza totale	Normale o ridotta	Pieno o sonnolenza +/- confusione
20%	Completamente allettato	Incapacità a svolgere qualsiasi attività Malattia estesa	Assistenza totale	Minima a sorsi	Pieno o sonnolenza +/- confusione
10%	Completamente allettato	Incapacità a svolgere qualsiasi attività Malattia estesa	Assistenza totale	Solo imboccato	Pieno o sonnolenza +/- confusione
0%	Morte				

TAB. 4. Scala SPICT (Supportive and Palliative Care Indicator Tool)

<p>Lo SPICT™ è utilizzato per aiutare a identificare pazienti le cui condizioni di salute sono in fase di peggioramento. Valutate i loro bisogni di cure palliative e di supporto. Pianificate il percorso di assistenza e cura.</p>		
<p>Ricercate la presenza di indicatori generali di grave compromissione o di peggioramento delle condizioni di salute.</p>		
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Ricovero (i) ospedaliero (i) non programmato (i) ▪ Performance Status basso oppure in peggioramento, con limitata reversibilità (es. la persona rimane a letto o in poltrona per più di metà giornata). ▪ Dipendenza dall'assistenza degli altri a causa di problemi fisici e/o cognitivi in progressivo peggioramento. ▪ La persona che assiste il paziente necessita di maggiore aiuto e supporto. ▪ Progressiva perdita di peso; persistente sottopeso; massa muscolare ridotta. ▪ Sintomi persistenti nonostante il trattamento ottimale della/e patologia/e di base. ▪ La persona (o la sua famiglia) chiede di ricevere cure palliative; sceglie di ridurre, sospendere o non iniziare nuovi trattamenti; oppure desidera concentrarsi sulla qualità di vita. 		
<p>Ricercate la presenza di indicatori clinici di una o più patologie a prognosi infausta.</p>		
<p>Cancro</p> <p>Deterioramento delle capacità funzionali dovuto alla progressione del cancro.</p> <p>Le condizioni generali non consentono di iniziare o continuare trattamenti oncologici specifici oppure la terapia in atto è finalizzata unicamente al controllo dei sintomi.</p>	<p>Patologia cardiaca/vascolare</p> <p>Scompenso cardiaco o malattia coronarica estesa, non trattabile, con affanno o dolore toracico a riposo o per sforzi lievi.</p> <p>Malattia vascolare periferica severa ed inoperabile.</p>	<p>Patologia renale</p> <p>Insufficienza renale cronica stadio 4 o 5 (eGFR <30ml/min) con deterioramento delle condizioni cliniche.</p> <p>Insufficienza renale che complica altre patologie a prognosi infausta oppure complica la somministrazione di altri trattamenti.</p> <p>La dialisi viene sospesa oppure non viene iniziata.</p>
<p>Demenza/Fragilità</p> <p>Incapacità di vestirsi, camminare o mangiare senza aiuto.</p> <p>La persona mangia e beve meno; ha difficoltà nella deglutizione.</p> <p>Incontinenza urinaria e fecale.</p> <p>Non in grado di comunicare verbalmente; interazione sociale scarsa.</p> <p>Cadute frequenti; frattura del femore.</p> <p>Episodi febbrili ricorrenti o infezioni; polmonite da aspirazione.</p>	<p>Patologia respiratoria</p> <p>Patologia polmonare cronica severa con affanno a riposo o per sforzi lievi tra gli episodi di riacutizzazione.</p> <p>Ipossia persistente, con necessità di ossigenoterapia a lungo termine.</p> <p>Pregressa ventilazione meccanica (invasiva o non) per insufficienza respiratoria, oppure ventilazione controindicata.</p>	<p>Patologia epatica</p> <p>Cirrosi con una o più delle seguenti complicanze nell'ultimo anno:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ascite resistente ai diuretici • encefalopatia epatica • sindrome epatorenale • peritonite batterica • sanguinamento ricorrente da varici. <p>Il trapianto di fegato non è possibile.</p>
<p>Patologia neurologica</p> <p>Progressivo deterioramento delle funzioni fisiche e/o cognitive, nonostante la terapia ottimale.</p> <p>Disturbi della parola con deterioramento progressivo della comunicazione e/o della deglutizione.</p> <p>Polmonite da aspirazione ricorrente; affanno o insufficienza respiratoria.</p> <p>Paralisi persistente a seguito di accidente cerebrovascolare, con significativa perdita funzionale e disabilità permanente.</p>	<p>Altre patologie</p> <p>Peggioramento e rischio di morte a causa di altre patologie o complicanze irreversibili; qualsiasi trattamento avrà scarso beneficio.</p>	
<p>Rivalutate l'assistenza e le cure in atto. Pianificate il percorso di assistenza e cura.</p>		
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Rivalutate i trattamenti in atto (farmacologici e non) affinché il paziente riceva cure ottimali; minimizzate la polifarmacoterapia. ▪ Considerate la possibilità di richiedere una valutazione specialistica se i sintomi o gli altri problemi sono complessi e difficili da gestire. ▪ Condividete con il paziente e la sua famiglia il percorso di assistenza e cura, attuale e futuro. Supportate i familiari che assistono il paziente. ▪ Pianificate precocemente il percorso di assistenza e cura, se prevedete la perdita della capacità decisionale. ▪ Registrate in cartella clinica, comunicate e coordinate il percorso di assistenza e cura. 		

DIABETE E CURE PALLIATIVE: OBIETTIVI TERAPEUTICI, ESAMI E AUTOCONTROLLO

A cura di *Felicia Visconti, Valentina Orlando e Mara Steffanini*

Quali nuovi obiettivi?

Nel paziente con DM affetto da una malattia cronico-degenerativa a prognosi infausta considerata meritevole di un approccio palliativo, il concetto dell'ottimizzazione del controllo glicemico finalizzato alla prevenzione delle complicanze croniche deve essere abbandonato per fare spazio a nuovi obiettivi che mirano al miglioramento e al mantenimento di una accettabile qualità di vita.

In questo setting, la finalità del controllo glicemico consiste nell'evitare le emergenze diabetologiche, quali l'ipoglicemia e l'iperglicemia con relative complicanze, quali la chetoacidosi diabetica e lo stato iperglicemico ipersomolare, nonché il corteo di segni e sintomi a esse correlati. Pertanto, il monitoraggio dell'emoglobina glicata e degli altri parametri relativi al compenso metabolico, come l'assetto lipidico, non trova utilità, divenendo piuttosto superfluo e non indicato, al pari degli esami strumentali finalizzati all'individuazione dell'insorgenza delle complicanze microangiopatiche e macroangiopatiche.

Va sottolineato come, anche in ambito diagnostico, risulti fondamentale in tutte le fasi del fine vita la condivisione con paziente e *caregiver* dei nuovi obiettivi e delle strategie gestionali da intraprendere, tenendo conto dei loro desideri e aspettative, al fine di evitare la sensazione di abbandono.

Quali target glicemici?

Come precedentemente sottolineato nei pazienti in CP lo scopo del controllo glicemico e della terapia è prevenire le complicanze acute (ipoglicemia e iperglicemia) che possono impattare soprattutto sulla qualità di vita.

I fattori di rischio per l'insorgenza dell'ipoglicemia nel setting delle CP sono rappresentati da anoressia, calo ponderale, insufficienza epatica e insufficienza renale.

I fattori favorevoli allo sviluppo di iperglicemia nei pazienti assistiti in CP sono l'uso di steroidi, la coesistenza di infezioni, la risposta fisiologica allo stress e la malattia neoplastica pancreaticca.

Nel setting delle CP, i target glicemici variano in base alle prospettive di sopravvivenza e dunque in base alla fase del fine vita considerata:

- *Prognosi di anni o mesi*: il range di target glicemico è 120-270 mg/dl.
- *Prognosi di settimane*: il range di target glicemico è 180-360 mg/dl.
- *Prognosi di giorni o ore*: il target glicemico è <360 mg/dl.

Non esiste un obiettivo di emoglobina glicata chiaramente individuato in letteratura. Considerando gli *Standard of Medical Care 2025* (41) si può ragionevolmente ipotizzare per aspettativa di vita tra 1 e 2 anni un target di HbA_{1c} <8%, mentre per aspettativa di vita inferiore a 1 anno nessun obiettivo di HbA_{1c} che pertanto non dovrebbe essere controllata ma sempre nel rispetto del sentire del paziente in relazione alla condizione diabetica. Inoltre, dal momento che le terapie oncologiche possono indurre iperglicemia o peggiorare il compenso glicemico nei pazienti già affetti da DM, è raccomandata la misurazione dell'HbA_{1c} prima dell'avvio delle terapie suddette che può guidare il clinico verso più corrette scelte terapeutiche. Tuttavia, va considerato che l'accuratezza dell'HbA_{1c} potrebbe essere ridotta in presenza di anemia significativa o incremento del turnover dei globuli rossi secondario alla malattia neoplastica di base o agli agenti chemioterapici utilizzati.

È necessario condividere i target glicemici con il paziente e i suoi *caregiver*, soprattutto in caso di DM preesistente e spiegare le motivazioni della ricerca di un controllo glicemico meno stringente rispetto a quanto effettuato in precedenza, accertandosi che vengano capiti e accettati. Qualora il paziente manifestasse il desiderio di mantenere il controllo glicemico al quale era abituato, risulta opportuno non insistere e rispiegare dopo qualche giorno; se non fosse possibile modificare obiettivi e terapia (rischio depressione del paziente) va considerato il mantenimento della terapia e del controllo abitualmente impiegati. Risulta necessario coinvolgere i parenti qualora il paziente non sia ritenuto più in grado di gestire terapia e controlli glicemici.

Monitoraggio glicemico: quando e come?

La frequenza del monitoraggio glicemico, effettuata tramite misurazione della glicemia capillare con glucometro tradizionale, differisce in base alla tipologia di DM, al trattamento instaurato, alla prognosi e allo stato nutrizionale del paziente.

Nei pazienti affetti da DM tipo 2 (DMT2) in terapia dietetica o con farmaci orali con una prognosi variabile da settimane a mesi, la frequenza del monitoraggio glicemico va progressivamente ridotta al minimo accettabile, fino a essere interrotta così da ridurre il disagio generato al paziente, ricorrendovi solo in caso di sintomi suggestivi di iperglicemia. In questi pazienti che anche in condizioni di benessere non dovrebbero essere sottoposti a controllo capillare la sua effettuazione ha il significato di intercettare valori che potrebbero impattare negativamente sulla qualità di vita e porre un'indicazione terapeutica. Anche nei pazienti affetti da DMT2 in terapia insulinica va ridotta l'intensità del monitoraggio glicemico capillare, effettuando una singola valutazione glicemica giornaliera, al fine di determinare la necessità di modifica della posologia insulinica, ed eseguendo poi controlli aggiuntivi nel corso della giornata in presenza di sintomi suggestivi di ipoglicemia o iperglicemia.

Nei pazienti affetti da DMT1, in considerazione della necessità di mantenere la somministrazione di piccole quantità di insulina anche nelle ultime fasi del fine vita, le rilevazioni glicemiche andrebbero continuate una volta al giorno (con controlli aggiuntivi nel corso della giornata in presenza di sintomi suggestivi di ipoglicemia o iperglicemia), nel caso di pazienti capaci di mantenere un regolare apporto nutrizionale orale, al fine di valutare l'eventuale necessità di rimodulazione della terapia insulinica; tale frequenza di monitoraggio andrebbe aumentata al ridursi dell'alimentazione per via orale, al fine di evitare il verificarsi di ipoglicemie severe.

Tramite colloquio con i familiari o con i *caregiver*, andrebbe inoltre considerata l'opportunità di interrompere le rilevazioni glicemiche in condizioni di terminalità qualora il paziente non sia più cosciente.

Frequentemente i pazienti in CP assumono terapia corticosteroidea, con conseguente alterazione del controllo glicemico con maggiore impatto soprattutto sulla glicemia post-prandiale. Pertanto, nei pazienti diabetici, sia affetti da DMT1 che da DMT2, così come in coloro che presentano maggiore suscettibilità per lo sviluppo di DM (prediabete, insulino-resistenza, obesità) va applicato un monitoraggio glicemico più intensivo nelle settimane successive all'inizio della terapia corticosteroidea, seppur comunque personalizzato in base alla prognosi di vita attesa, al fine di stabilire l'eventuale necessità di inizio della terapia insulinica:

- pazienti con aspettativa di vita maggiore dovrebbe applicare un monitoraggio glicemico giornaliero per la prima settimana, tre volte a settimana per le successive tre settimane o fino alla stabilizzazione dei valori glicemici, in seguito una volta a settimana per una settimana o più spesso se lo stato clinico lo richiede;

- pazienti con aspettativa di vita minore dovrebbero applicare un monitoraggio glicemico ogni due giorni per la prima settimana e successivamente personalizzato in base allo stato clinico.

Nei pazienti con DMT1 e DMT2 in terapia insulinica multiiniezione potrebbe essere preso in considerazione l'avvio di monitoraggio glicemico flash o continuo (o mantenerlo se già in atto) in particolare in quelle situazioni in cui sia impossibile, o gravato da eccessivo *discomfort* per il paziente, il monitoraggio glicemico capillare tenendo conto dell'aspettativa di vita presunta e delle volontà del paziente (6, 36, 42-57).

APPROCCIO TERAPEUTICO

A cura di Francesco Cocchiara

Negli ultimi anni di vita, il trattamento del DM può evolvere verso un approccio terapeutico più flessibile, con un alleggerimento degli obiettivi glicemici rigorosi a favore di un controllo sintomatico, al fine di migliorare la qualità di vita del paziente e ridurre l'effetto di ipoglicemie e iperglicemie severe, tenendo sempre conto dell'impatto delle terapie sulla qualità di vita del paziente. Tali modifiche devono essere discusse con il paziente, coinvolgendo i *caregiver*. È fondamentale che tutti i soggetti coinvolti comprendano il razionale clinico alla base di tale scelta e che le decisioni siano condivise (43, 46). Infatti, i tradizionali obiettivi di trattamento potrebbero essere difficilmente raggiungibili in questa fase della vita e ciò potrebbe essere percepito come una rinuncia (37). Per prevenire l'ipoglicemia, è fondamentale adottare un approccio più flessibile. Questo può includere la riduzione o la modifica della terapia farmacologica per il diabete e una flessibilità nel regime alimentare. Non è indispensabile imporre un divieto rigoroso sugli alimenti con glucosio aggiunto in caso di riduzione dell'appetito rispettando le preferenze alimentari (43, 58). Il proseguimento dei trattamenti potrebbe portare a un beneficio complessivo inferiore rispetto alle aspettative prognostiche (59).

La gestione del DMT1 e del DMT2 con insulina o ipoglicemizzanti orali dipende dalla fase della malattia terminale, dall'introito calorico, dalla eventuale presenza di disfagia, dalla disfunzione d'organo (ad es., insufficienza renale o epatica), dal rischio di ipoglicemia o dallo scompenso metabolico (60). Con il progredire dell'insufficienza d'organo, si rende necessaria una graduale riduzione o sospensione di numerosi trattamenti farmacologici. Nei pazienti con DMT2 in fase terminale, la maggior parte della terapia antidiabetica può essere interrotta o comunque si può procedere a una riduzione dell'intensità di trattamento. Non esiste ancora un protocollo universalmente condiviso e ciò vale anche per la gestione del DMT1 in questa situazione (46) (Box 1).

Box 1. Gestione del DM nel paziente in cure palliative

- Obiettivi glicemici meno stringenti e controllo sintomatico evitando ipoglicemie e iperglicemie severe
- Coinvolgimento del paziente e dei *caregiver* nelle scelte terapeutiche
- Approccio terapeutico più flessibile per migliorare la qualità di vita dei pazienti
- Adattare il regime alimentare alla situazione clinica
- Progressiva riduzione dei trattamenti farmacologici in concomitanza con il peggioramento di una funzione d'organo
- Possibilità di interruzione della terapia antidiabetica nei pazienti con DMT2 in fase terminale

La terapia del DM richiede un adattamento dinamico nelle quattro fasi di fine vita in relazione ai cambiamenti degli obiettivi di cura e delle necessità assistenziali:

- *Fase di stabilità*: è possibile mantenere la terapia in atto focalizzandosi comunque sulla prevenzione dell'ipoglicemia e sul mantenimento di livelli al di sotto della soglia renale del glucosio, evitando la disidratazione mediata dall'iperglicemia ed escludendo il monitoraggio dell'emoglobina glicata (46).
- *Fase di instabilità e fase di declino*: dare priorità alla prevenzione dell'ipoglicemia e della disidratazione. Nel DMT1, è necessario adattare la terapia insulinica alla progressiva riduzione dell'alimentazione orale ma non è possibile interromperne la somministrazione per evitare lo sviluppo della chetoacidosi diabetica. La disidratazione è una conseguenza dell'osmosi glucidica e della diuresi osmotica impattando negativamente sui sintomi del paziente (sete, astenia, alterazioni del sensorio). Nel DMT2, è utile ridurre la posologia dei farmaci che possono indurre ipoglicemia e deve essere valutata la sospensione della terapia antidiabetica orale in caso di rischi superiori ai benefici attesi (43, 46)
- *Fase terminale*: valutare l'interruzione dei farmaci ipoglicemizzanti orali nel DMT2. Nel DMT1, sebbene non ci sia consenso, si valuta che il trattamento di scelta preveda una singola somministrazione giornaliera di insulina ad azione prolungata con evidenza di un basso rischio di ipoglicemia, come l'insulina glargine o l'insulina degludec (43, 46).

Nel DMT2 la scelta della terapia prevede un attento bilancio tra rischi e benefici.

Relativamente alla metformina (in formulazione classica e a rilascio modificato) pur avendo un ottimo profilo di sicurezza glicemica il suo utilizzo è raccomandato solo se non sussistono controindicazioni specifiche quali insufficienza renale grave o insufficienza respiratoria (20). Inoltre, può provocare reazioni avverse gastroenteriche quali diarrea, flatulenza, epigastralgia, nausea (43) e potrebbe non essere consigliata in pazienti che presentano un quadro clinico caratterizzato da grave calo ponderale non desiderato e cachessia (20, 61). Infine, è necessaria cautela quando i pazienti devono essere sottoposti a procedure diagnostiche con l'impiego di mezzo di contrasto per il rischio di nefropatia indotta da contrasto o in condizioni a rischio di disidratazione.

Gli inibitori dell' α -glucosidasi non inducono ipoglicemie ma il *discomfort* gastrointestinale che spesso causano dovrebbe essere valutato in termini di rapporto rischio-beneficio (20).

Le sulfaniluree e le glinidi hanno un rischio di indurre ipoglicemia da moderato a elevato a seconda del farmaco. Considerando che le linee guida ne sconsigliano l'impiego anche in soggetti con normale aspettanza di vita non sono da considerarsi farmaci adatti ai pazienti in CP. In particolare, il rischio ipoglicemico risulta particolarmente elevato in pazienti che potrebbero presentare irregolarità alimentari o disfunzioni epatorenali. Bisogna inoltre considerare che la situazione

clinica del paziente potrebbe attenuare i sintomi di allerta all'ipoglicemia accentuandone la pericolosità. Queste due classi di farmaci sono controindicate in caso di insufficienza renale ed epatica (43, 20).

Tra i tiazolidinedioni, l'unico farmaco disponibile è il pioglitazone. Esso non ha rischio di provocare ipoglicemia ma il suo utilizzo dovrebbe essere attentamente valutato attraverso un'analisi del rapporto rischio-beneficio poiché non è indicato in caso di insufficienza epatica severa, edema maculare e scompenso cardiaco. In particolare, la tendenza a ritenzione idrica e ad anemia da emodiluizione possono impattare negativamente sulla qualità di vita dei pazienti.

Le gliptine generalmente mostrano un buon profilo di tollerabilità con basso rischio ipoglicemico. La posologia deve essere adattata al grado di filtrato renale e alcuni principi attivi possono essere utilizzati in tutti gli stadi di funzione renale. Hanno un profilo di maneggevolezza e di sicurezza che li può rendere di prima scelta per i pazienti in CP anche in considerazione del fatto che la loro efficacia sul compenso glicemico pur modesta potrebbe risultare adatta per pazienti con obiettivi meno stringenti e nei quali va privilegiato il profilo di sicurezza.

Gli analoghi recettoriali del GLP-1 hanno un basso rischio ipoglicemico ma il loro utilizzo nei pazienti fragili è limitato da potenziali effetti collaterali gastrointestinali quali nausea e addominalgie (43). Nei pazienti in CP l'appetito spesso si riduce e il peso corporeo diminuisce quindi agenti che promuovono la sazietà e la riduzione del peso potrebbero non essere più necessari se già in terapia o non indicati come nuova terapia (25).

Gli inibitori SGLT-2 mostrano un profilo di sicurezza elevato dal punto di vista ipoglicemico. Il loro dosaggio deve essere modulato a seconda del filtrato renale e può richiedere attenzione nella variazione di terapie concomitanti come l'insulina e gli antipertensivi, specialmente i diuretici dell'ansa (61). Il loro utilizzo deve essere attentamente valutato nei pazienti a rischio di disidratazione. Infine, potrebbero favorire lo sviluppo di infezioni urinarie e genitali (43). Bisogna inoltre considerare che in pazienti con patologie intercorrenti possono causare chetoacidosi normoglicemiche rischio che si potrebbe osservare anche nei pazienti in CP nei quali è comune un'instabilità clinica.

I pazienti con DMT1 necessitano di terapia insulinica per tutta la vita, pertanto, questa non può essere sospesa. Coloro che hanno un DMT2 possono necessitare dell'insulina quando gli altri farmaci sono controindicati, in stati di grave iperglicemia che pone il paziente a rischio di coma iperosmolare (43) o per esaurimenti funzionale del pancreas (es. per lunga durata di malattia o per impiego di farmaci come le sulfoniluree responsabili di *secondary failure*). Inoltre, l'insulina può essere utile nei pazienti con DMT2 che vanno incontro ad anoressia, calo ponderale e perdita di massa muscolare, per i suoi effetti anabolici (20).

Il regime di terapia insulinica dovrebbe essere il più semplice possibile. In caso di alto rischio di ipoglicemia, si può valutare l'uso di una sola iniezione giornaliera di insulina basale (43, 61).

Gli analoghi insulinici rapidi, come aspart, glulisina e lispro, offrono un significativo vantaggio terapeutico in pazienti con alimentazione irregolare grazie alla possibilità di somministrazione post-prandiale e modulazione della dose in base all'effettivo introito alimentare (20, 61) (Box 2).

In ogni caso, alcune condizioni frequenti in CP richiedono un attento monitoraggio del rischio di ipoglicemia e quindi l'adeguamento delle dosi di insulina, ad esempio, i cambiamenti della funzione renale, compresa la dialisi, la riduzione dell'introito calorico, la variazione del fabbisogno insulinico per calo ponderale. La diminuzione di alcune capacità fisiche, quale la riduzione della vista rende inoltre ove possibile indicata una semplificazione della terapia che permetta ad esempio a un familiare di farsi carico della somministrazione.

Box 2. Terapie farmacologiche per il DMT1 e per il DMT2

Biguanidi (metformina)

- Rischio di ipoglicemia molto basso
- Controindicazioni in specifiche situazioni (insufficienza renale e/o insufficienza respiratoria grave)
- Possibili effetti collaterali gastrointestinali
- Cautela in caso di procedure diagnostiche con mezzo di contrasto

Inibitori dell' α -glicosidasi

- Nessun rischio di ipoglicemia
- Frequente *discomfort* gastrointestinale

Sulfaniluree e metiglinidi

- Rischio di ipoglicemia da moderato a elevato
- Controindicate in caso di insufficienza renale ed epatica

Tiazolidinedioni (pioglitazone)

- Rischio di ipoglicemia molto basso
- Controindicazioni in caso di insufficienza epatica severa, edema maculare, rischio di scompenso cardiaco.

Gliptine

- Buon profilo di tollerabilità e rischio ipoglicemico molto basso
- Posologia adattata al filtrato renale

Analoghi recettoriali del GLP-1

- Rischio di ipoglicemia molto basso
- Potenziali effetti collaterali gastrointestinali

Inibitori SGLT-2

- Rischio di ipoglicemia assente se non associati a insulina
- Dosaggio modulato in base al filtrato renale
- Rischio di disidratazione e infezioni urinarie/genitali

Terapia insulinica nel DMT1

- Necessaria per tutta la vita

Terapia insulinica nel DMT2

- Necessaria in caso di controindicazioni ad altri farmaci, iperglicemia grave o in presenza di anoressia, calo ponderale e perdita di massa muscolare
- Se elevato rischio di ipoglicemia, valutare l'uso di una sola iniezione giornaliera di insulina basale
- Gli analoghi insulinici rapidi possono essere utili in pazienti con alimentazione irregolare (possono essere somministrati al termine del pasto avendo verificato che il paziente si sia alimentato) e possono essere usati estemporaneamente per correzioni insuliniche in caso di iperglicemie severe

La malnutrizione, caratterizzata da una ridotta assunzione di cibo e perdita di peso, è una complicanza frequente nelle fasi avanzate della malattia che può accelerare il declino funzionale e compromettere significativamente la qualità di vita del paziente (62). La malnutrizione può essere conseguente alla malattia stessa. Sintomi comuni come iporessia, nausea, vomito, disfagia,

xerostomia, disgeusia e sazietà precoce spesso influenzano significativamente l'assunzione di cibo (63).

In condizione di malnutrizione, la nutrizione artificiale è un trattamento nutrizionale appropriato e può essere integrato in un programma di CP, se ritenuto proporzionato all'aspettativa di vita e coerente con le volontà espresse dal paziente (64). Nella particolare condizione dei pazienti neoplastici, la Società Europea di Nutrizione Clinica e Metabolismo raccomanda l'intervento nutrizionale per incrementare l'assunzione orale nei pazienti oncologici che sono in grado di alimentarsi ma sono malnutriti o a rischio di malnutrizione. Ciò include, oltre ai consigli dietetici e alla gestione dei sintomi che compromettono l'assunzione di cibo, l'offerta di integratori nutrizionali orali. Se la nutrizione orale è inadeguata nonostante gli interventi nutrizionali, le raccomandazioni societarie prevedono l'avvio di una nutrizione enterale o parenterale nel caso in cui quella enterale non sia sufficiente o praticabile (65).

L'iperglicemia in corso di nutrizione artificiale è relativamente comune, associata a un aumento della mortalità e della morbilità, di difficile controllo con una terapia ipoglicemizzante orale richiedendo spesso una terapia insulinica (66).

In corso di nutrizione enterale, la scelta del trattamento insulinico deve essere individualizzata, considerando le modalità di somministrazione della nutrizione. Quest'ultima, infatti, può essere somministrata in modo continuo, ciclico o in boli. Se le miscele per la nutrizione enterale vengono somministrate in continuo a velocità costante durante un periodo di 20-24 ore l'*intake* di carboidrati per ora di infusione rimane costante. Per questo tipo di somministrazione, gli schemi di terapia insulinica sottocute descritti in letteratura sono diversi ma non esistono studi di confronto diretti tra i diversi regimi terapeutici. Lo schema che sembra essere più efficace e con minor rischio di ipoglicemie è quello con un analogo basale sottocute a lunga durata d'azione monogiornaliero con boli supplementari di analogo rapido ogni quattro ore o insulina regolare ogni sei ore per correggere l'iperglicemia, considerando il target glicemico che è stato assegnato al paziente sulla base della fase di vita del paziente. Gli eventuali boli di correzione somministrati, sommati alla dose basale, influiranno sul calcolo del dosaggio di insulina basale nei giorni successivi. Nei pazienti già in terapia insulinica prima della nutrizione artificiale la dose andrà aggiustata sulla base del precedente fabbisogno e delle condizioni cliniche attuali. Nei pazienti in terapia con antidiabetici orali viene raccomandata una dose iniziale totale di insulina di 0,3-0,5 UI/kg di peso corporeo che comprende il fabbisogno insulinico basale e nutrizionale da integrare eventualmente con i boli di correzione con analoghi rapidi o insulina regolare (67). È possibile poi calcolare il fabbisogno insulinico destinato a coprire il fabbisogno nutrizionale considerando 1 unità ogni 10-15 gr di carboidrati somministrati in modalità continua nelle 24 ore (67, 68).

Anche in caso di nutrizione enterale ciclica, che può prevedere un tempo di somministrazione di insulina di 10-12 ore, è possibile utilizzare un analogo lento controllando la glicemia ogni 4-6 ore per eventuali boli di correzione con analogo rapido. Altri schemi prevedono l'associazione di insulina ad azione intermedia a basse dosi di insulina rapida.

Se si utilizza una metodica di nutrizione enterale in boli intermittenti che ne prevede la somministrazione in porzioni uguali somministrate più volte al giorno può essere utilizzato uno schema insulinico con boli oppure uno schema basal-bolus, considerando questa metodica molto simile alla normale alimentazione. La posologia insulinica andrebbe calcolata controllando la glicemia prima dell'inizio della nutrizione enterale (67).

Per quanto riguarda la nutrizione parenterale, il controllo della conseguente iperglicemia può avvenire secondo diversi approcci anche se, a oggi, non esiste un regime *gold standard*.

Un tipo di regime prevede la somministrazione di insulina per via endovenosa con controllo orario della glicemia capillare. Questa strategia può essere molto efficace nei pazienti ospedalizzati in terapia intensiva e determina un buon controllo glicemico (69) ma potrebbe non essere disponibile in un contesto di cure non intensive. Inoltre, il frequente controllo della glicemia capillare necessario per la titolazione dell'insulina può creare *discomfort* sia nel paziente che nel personale sanitario (66, 69). Nei pazienti con DMT2, il dosaggio insulinico iniziale proposto è di 1-2 unità di insulina per 10 grammi di carboidrati (68) con aggiustamenti in base alla risposta glicemica, al target desiderato e alle condizioni cliniche del paziente. È consigliabile, inizialmente, un'infusione insulinica separata dalla sacca per nutrizione parenterale diluendo 50 unità di insulina regolare in 49,5 ml di soluzione salina e infondendo il preparato attraverso l'utilizzo di set infusionali dotati di dispositivo di regolazione di flusso che indichino valori ml/ora. Possono essere effettuati aggiustamenti posologici regolando la velocità dell'infusione di insulina regolare o praticando boli di insulina rapida o analogo rapido. Tra gli analoghi rapidi, l'insulina glulisina non deve essere miscelata con soluzione glucosata o con ringer, mentre l'insulina lispro e l'insulina aspart possono essere infuse in soluzioni di sodio cloruro allo 0,9% e di destrosio al 5%. L'insulina regolare può anche essere aggiunta alla sacca nutrizionale se eseguite in condizioni asettiche, controllate e validate, preferibilmente sotto cappa a flusso laminare (67).

Un altro regime terapeutico prevede la somministrazione di insulina sottocutanea secondo i principi del basal-bolus (66). Nel paziente stabilizzato è possibile utilizzare un analogo insulinico a lunga durata di azione in singola somministrazione giornaliera con dosaggio impostato sulla base del peso corporeo del paziente; in caso di glicemie superiori al target stabilito per il paziente, si possono somministrare boli di analogo rapido ogni 4 ore o regolare ogni 6 ore (66, 67).

L'infusione endovenosa di insulina aggiunta alla nutrizione parenterale favorisce un controllo glicemico più regolare rispetto alla somministrazione sottocutanea poiché riduce la variabilità glicemica correlata alla discrepanza temporale tra l'apporto nutrizionale e l'azione insulinica.

Un ulteriore approccio terapeutico prevede la combinazione di insulina sottocutanea e infusione endovenosa insulinica nella sacca nutrizionale. In tal modo la copertura basale è garantita da una insulina a lunga durata d'azione iniziando con una dose basata sul peso corporeo (0,1-0,25 unità/kg) oppure riprendendo la dose basale utilizzata come terapia domiciliare, mentre la copertura prandiale può essere fornita dall'infusione insulinica nella nutrizione artificiale e calcolata in base al rapporto insulina/carboidrati (66).

Nei pazienti con DMT1 sottoposti a terapia infusione continua, l'impiego di un analogo insulinico basale può aumentare la sicurezza del trattamento, diminuendo il rischio di complicanze diminuendo il rischio di complicanze acute come la chetoacidosi diabetica, in caso di interruzione accidentale della somministrazione della nutrizione parenterale con insulina aggiunta.

La transizione dalla terapia insulinica infusiva a quella sottocutanea nei pazienti ospedalizzati rappresenta un passaggio delicato nella cura del paziente. Uno dei protocolli proposti per individuare il fabbisogno di insulina sottocutanea da somministrare deve essere calcolato tenendo conto della quantità somministrata endovena nelle ultime 24 ore in condizioni di stabilità glicemica e nutrizionale. Tale quantità insulinica deve essere ridotta del 20% al fine di limitare il rischio di ipoglicemia e suddivisa in due quote: 50% a copertura del fabbisogno insulinico basale utilizzando un analogo dell'insulina a lunga durata d'azione e 50% di insulina ai tre pasti sotto forma di boli con un analogo rapido dell'insulina (67) (Box 3).

Box 3. Gestione dell'iperglicemia nella nutrizione artificiale

Nutrizione enterale continua

- Analogo basale sottocute a lunga durata d'azione monogiornaliero
- Correzione dell'eventuale iperglicemia mediante boli di analogo rapido ogni 4 ore o insulina regolare ogni 6 ore
- Dose iniziale di insulina: 0,3-0,5 UI/kg di peso corporeo (basale più nutrizionale)
- Fabbisogno insulinico nutrizionale: 1 unità ogni 10-15 g di carboidrati

Nutrizione enterale ciclica

- Analogo basale con controllo glicemico ogni 4-6 ore e boli di correzione con analogo rapido

Nutrizione in boli intermittenti

- Schema insulinico con boli o schema basal-bolus, simile alla normale alimentazione

Nutrizione parenterale

- Infusione endovenosa di insulina (in contesti ospedalieri)
 - È consigliabile infusione insulinica separata dalla nutrizione artificiale
 - Possibilità di infusione insulinica aggiunta alla sacca nutrizionale per l'insulina regolare e solo in condizioni asettiche
 - Dose iniziale: 1-2 unità di insulina per 10 g di carboidrati
 - Controllo orario della glicemia capillare
 - Aggiustamenti posologici in base alla risposta glicemica, al target e alle condizioni cliniche
- Somministrazione insulinica sottocutanea con modalità basal-bolus
 - Analogo insulinico a lunga durata d'azione in singola somministrazione giornaliera
 - Boli di analogo rapido ogni 4 ore o regolare ogni 6 ore in caso di iperglicemia
- Combinazione di insulina sottocutanea e infusione endovenosa
 - Copertura basale con insulina a lunga durata d'azione
 - Posologia dell'analogo basale calcolata sul peso corporeo del paziente (0,1 – 0,25 unità/kg)
 - Copertura prandiale con infusione insulinica nella nutrizione artificiale
 - Posologia dell'infusione insulinica calcolata sulla base del rapporto insulina/carboidrati
- Transizione dalla terapia infusiva a quella sottocutanea
 - Riduzione del 20% della quantità di insulina somministrata endovena nelle ultime 24 ore
 - Suddivisione della dose in due quote: 50% analogo a lunga durata d'azione (basale) e 50% analogo rapido ai pasti (boli)

Diversi protocolli chemioterapici e terapie di supporto prevedono l'impiego di steroidi anche in pazienti diabetici, il cui noto effetto iperglicemizzante impone un'attenta gestione del rischio. È pertanto fondamentale individuare la dose efficace più bassa unitamente a una adeguata informazione del paziente e dei familiari circa la finalità del trattamento e la definizione di un piano di monitoraggio e correzione glicemica (20).

Il profilo farmacocinetico dei glucocorticoidi influisce significativamente sulla risposta glicemica. Glucocorticoidi ad azione intermedia come il prednisone, assunti quotidianamente, sono caratterizzati da un picco plasmatico entro 4-6 ore e da un'azione prolungata (68).

Nei pazienti in terapia steroidea, l'iperglicemia post-prandiale è spesso predominante. La terapia insulinica rappresenta una opzione terapeutica sicura ed efficace. Al contrario, la terapia orale appare meno efficace e poco flessibile può tuttavia essere praticata in caso di iperglicemia post-prandiale lieve, se non controindicata sulla base del profilo clinico del paziente (6, 36, 70). In caso di riscontro di iperglicemia post-prandiale è preferibile l'utilizzo di un analogo insulinico rapido ai pasti principali titolandolo sulla base dei valori glicemici post-prandiali e di quelli preprandiali del pasto successivo. Successivamente, si può considerare l'introduzione di insulina basale per migliorare ulteriormente il controllo glicemico (70). Uno schema insulinico intensivo, basal-bolus oppure basal-plus (quest'ultimo ai pasti con maggiore escursione glicemica), consente una maggiore flessibilità nel controllo glicemico ma può incrementare il disagio per il paziente (71) (Box 4).

Box 4. Gestione dell'iperglicemia in pazienti in terapia corticosteroidea

Terapia insulinica

- Sicura ed efficace
- Lo schema insulinico basal-bolus o basal-plus offre maggiore flessibilità, ma può essere più complesso per il paziente

Terapia orale

- Meno efficace e flessibile
- Riservata ai casi di iperglicemia post-prandiale lieve e in assenza di controindicazioni cliniche

In conclusione, la gestione del DM nei pazienti in CP rappresenta una sfida complessa che richiede un approccio personalizzato e multidisciplinare. L'obiettivo principale si sposta dalla rigida regolazione glicemica verso la prevenzione di eventi avversi, come l'ipoglicemia, e il miglioramento della qualità di vita. Sebbene le evidenze scientifiche siano ancora limitate, è fondamentale adottare un approccio flessibile e basato sulle esigenze individuali di ciascun paziente.

GESTIONE DEL DIABETE NEL PAZIENTE CON MALATTIE NEURODEGENERATIVE

A cura di Maria Chantal Ponziani

Come precedentemente sottolineato anche i pazienti con malattie neurodegenerative rientrano nel campo di trattamento delle CP. In questo ambito comprendiamo:

- malattie con decadimento cognitivo (esempio malattia di Alzheimer, demenza senile);
- malattie con capacità cognitive conservate e decadimento motorio (esempio morbo di Parkinson, sclerosi multipla, atassie).

Il trattamento del diabete in queste condizioni presenta differenti problematiche (41, 47, 72).

Nelle malattie con decadimento cognitivo i problemi più rilevanti sono:

- mancata autonomia del paziente nella gestione della terapia;
- irregolarità alimentare;

- elevato rischio ipoglicemico sia per assenza della reazione di allarme sia per l'impatto sulla malattia stessa (peggioramento cognitivo, rischio di ictus).

Nelle malattie con alterazioni motorie le problematiche più rilevanti sono:

- difficoltà a gestire alcune terapie per limitazioni fisiche (terapia iniettiva);
- condizioni cliniche che controindicano alcune terapie (esempio presenza di vescica neurologica);
- elevato rischio ipoglicemico sia per difficoltà del paziente nel gestirla in autonomia sia per i rischi potenziali (esempio cadute in paziente con limitazione motoria).

Target glicemici

Il target glicemico è condizionato dalla compromissione delle condizioni cliniche e dal conseguente orizzonte temporale di vita del paziente.

Nei pazienti con compromissione cognitiva o condizioni fisiche molto compromesse lo scopo della terapia è quello di prevenire le complicanze iper e ipoglicemiche come nelle altre condizioni di fine vita.

Nei pazienti con compromissione dell'integrità fisica ma orizzonte temporale di anni si ritiene giustificato proporre un target <7,5% se ottenibile senza ipoglicemie. In questi pazienti si ritiene infatti che pur a fronte di una condizione inevitabilmente evolutiva possa ancora avere un ruolo la prevenzione delle complicanze croniche soprattutto quelle più strettamente correlate all'iperglicemia come le complicanze neuropatiche.

Alla luce di quanto sopra indicato il monitoraggio glicemico rimane indicato nei pazienti in terapia insulinica in qualunque stadio della malattia utilizzando il monitoraggio flash o continuo per:

- possibilità di applicazione e sorveglianza da parte di *caregiver*;
- presenza di allarmi sicuramente per le ipoglicemie ma anche (ponendo un obiettivo elevato) per intercettare iperglicemie di entità tale da impattare negativamente sulle condizioni fisiche per paziente.

Terapia farmacologica

Nel DMT2 la scelta terapeutica è condizionata da:

- semplicità di somministrazione;
- rischio ipoglicemico;
- potenziali eventi avversi della terapia.

Metformina. Ferme restando le indicazioni legate alla funzione renale si ritiene che pur maneggevole (soprattutto nella formulazione a rilascio modificato) e a basso rischio ipoglicemico non rappresenti il farmaco di scelta per:

- possibile rischio di disturbi enterici in pazienti incontinenti o con limitazioni fisiche che ne possono rendere difficile la gestione;
- scarsa attendibilità sull'apporto idrico con effetto sulla funzione renale.

DPP4 inibitori. Adegando la posologia alla funzione renale possono rappresentare il farmaco di prima scelta per:

- maneggevolezza (esempio mono somministrazione);
- basso rischio ipoglicemico;
- basso rischio di eventi avversi.

GLP-1 RA. Questi farmaci presentano delle evidenze in letteratura di possibile effetto favorevole sul decorso delle malattie neurodegenerative. Hanno alcuni vantaggi:

- possibilità di utilizzo fino a stadi avanzati di insufficienza renale;
- maneggevolezza (mono somministrazione settimanale nella formulazione iniettiva);
- basso rischio ipoglicemico.

Peraltro, l'evento avverso più comune ovvero la nausea può impattare sulla qualità di vita mentre il vomito può risultare pericoloso nei pazienti allettato o con problemi di deglutizione con rischio di *ab ingestis*.

SGLT2 inibitori. Questi farmaci sono maneggevoli e a basso rischio ipoglicemico ma presentano potenziali eventi avversi che li rendono non indicati:

- possibile inadeguato apporto idrico;
- rischi di flogosi dei genitali o di manifestazioni più gravi (gangrena di Fourier) in pazienti con incontinenza o impossibilità a gestire l'urgenza minzionale e a mantenere un'adeguata igiene intima.

Pioglitazone. Questi farmaci sono maneggevoli e a basso rischio ipoglicemico ma presentano potenziali eventi avversi che li rendono non indicati:

- rischio di fratture in pazienti con limitazioni funzionali che già li espongono a tali rischi;
- ritenzione idrica con impatto sia sulla qualità di vita sia sul rischio di scompenso cardiaco.

Insulina. Nel DMT2 la terapia insulinica deve essere il più possibile semplificata con impiego dello schema posologico minimo necessario per prevenire le iperglicemie sintomatiche. Si ritiene di prima scelta l'utilizzo della sola insulina basale. L'insulina glargine U300 o l'insulina degludec presentano una durata d'azione tale da permettere la somministrazione nel momento più adeguato alle esigenze del *caregiver*. La recente disponibilità di insulina settimanale potrà ulteriormente semplificare la gestione da parte dei *caregiver*.

Nel caso lo schema basale non risultasse adeguato a prevenire l'iperglicemia sintomatica si consiglia di limitare l'insulina rapida al pasto con il maggiore apporto di carboidrati o con documentata severa iperglicemia postprandiale. La somministrazione potrà avvenire dopo il pasto avendo verificato se e quanto il paziente si sia alimentato.

Nel DMT1 la terapia insulinica è indispensabile per la sopravvivenza e per prevenire l'iperglicemia sintomatica è spesso necessario uno schema multi-iniettivo. Nei pazienti in condizioni cliniche gravemente compromesse mantenendo adeguata basalizzazione l'insulina prandiale potrebbe essere somministrata solo nei pasti a maggior apporto di carboidrati e dopo il pasto. Si rammenta che l'apporto di carboidrati non può mai essere sospeso per il rischio di chetoacidosi ricorrendo eventualmente anche alla somministrazione di piccoli sorsi di bevande zuccherate. Nei pazienti nei quali le condizioni cliniche fanno prevedere un orizzonte temporale più lungo può essere mantenuto lo schema basal bolus

eventualmente semplificato in relazione alle esigenze del *caregiver* bilanciando l'apporto di carboidrati. Nei pazienti con DMT1 in terapia con microinfusore che sviluppano malattie neurodegenerative si ritiene:

- debba essere sempre rimosso in caso di malattie con decadimento cognitivo;
- possa essere mantenuto in caso di integrità mentale ma compromissione motoria se il paziente è in grado di compiere i gesti necessari per il suo funzionamento. Il ventaglio di tecnologie oggi disponibili può permettere anche una personalizzazione delle tecnologie (si può ad esempio ipotizzare una maggiore facilità di gestione di un'applicazione su un telefono rispetto a operare direttamente su un *device* di piccole dimensioni).

BIBLIOGRAFIA

- 1) Morrish NJ et al. Mortality and causes of death in the WHO multinational study of vascular disease in diabetes. *Diabetologia* 2001; 44 (2):14-21
- 2) Safadi H et al. Association between diabetes and cancer: a 10 year national population-based retrospective cohort study. *Diabetes Research and Clinical Practice* 2024; 211 : 111665
- 3) McCoubrie R et al. Managing diabetes mellitus in patients with advanced cancer: a case note audit and guidelines. *Eur J Cancer Care* 2015;14: 244-248
- 4) Ranc K et al. Mortality after cancer among patients with diabetes mellitus: effect of diabetes duration and treatment. *Diabetologia* 2014; 57 (5):927-934
- 5) Barone BB et al. Long-term all cause mortality in cancer patients with preexisting diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2008; 300 (23):2754-2764
- 6) Gallo M et al. Adverse glycemic effects of cancer therapy: indications for a rationale approach to cancer patients with diabetes. *Metabolism* 2018;78: 141-154
- 7) Vissers PAJ et al. The impact of having both cancer and diabetes on patient-reported outcomes: a systematic review and directions for future research. *J Cancer Surviv* 2016;10 (2):406-415
- 8) Crane PK et al. Glucose levels and risk of dementia. *NEJM* 2013; 369 (6):540-548
- 9) de Galan BE et al. Cognitive function and risks of cardiovascular disease and hypoglycaemia in patients with type 2 diabetes: the action in diabetes and vascular disease: preterax and diamicron modified release controlled evaluation (ADVANCE) trial. *Diabetologia* 2009; 52 (11):2328–2336
- 10) Lin CH et al. Hypoglycemic events and risk of dementia in diabetes mellitus:7 years follow-up study. *Journal of Intern Med* 2013;273 (1):102-110
- 11) Cukiermann-Yaffee T et al. Relationship between baseline glycemic control and cognitive function in individuals with type 2 diabetes and other cardiovascular risk factors. The Action To Control Cardiovascular Risk in Diabetes-Memory in Diabetes (ACCORD-MIND) trial. *Diabetes Care* 2009;32: 221-226
- 12) Kalra S et al. Diabetes in the elderly. *Diabetes Ther* 2018;9: 493-500
- 13) Sinclair AJ et al. Diabetes and frailty: two converging conditions? *Can J Diabetes* 2016;40: 77-83
- 14) Bergman H et al. Frailty: an emerging research and clinical paradigm-issues and controversies. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2009;62A:731-737
- 15) Hanlon P et al. An analysis of frailty and multimorbidity in 20,566 UK Biobank participants with type 2 diabetes. *Commun Med* 2021; 1:28
- 16) Van Den Beuken-Van Everdingen NH et al. Prevalence of pain in patient with cancer: a systematic review of the past 40 years. *Ann Oncol.* 2007;18 (9):1437-1449
- 17) Abbott CA et al. Prevalence and characteristics of painful diabetic neuropathy in a large-community-based diabetic population in UK. *Diabetes Care* 2011; 34 (10):2220-2224.
- 18) Colloca L et al. Neurophatic pain. *Nat Rev Dis Primers* 2017; 16 (3):17002
- 19) Freeman R. Not all neuropathy in diabetes is of diabetic etiology: differential diagnosis of diabetic neuropathy. *Curr Diab Rep* 2009; 9 (6):423- 431
- 20) Ferrari P et al. Managing people with diabetes during the cancer palliation in the era of simultaneous care. Review. *Diabetes Research and Clinical Practice* 2018 ; 143:443-453
- 21) Caraceni A et al. Use of opioid analgesics in the treatment of cancer pain: evidence-based raccomandations from the European Association of Palliative Care (EAPC). *Lancet Oncol* 2012;13 (2):58-68
- 22) Jong Han C et al. Musculoskeletal complications in patients with diabetes mellitus. *Korean J Intern Med* 2022;37:1099-1110
- 23) Vestergaard P. Discrepancies in bone mineral density and fracture risk in patients with type 1 and type 2 diabetes: a meta-analysis. *Osteoporos Int* 2007;18: 427-444
- 24) Bonds DE et al. Risk of fracture in women with type 2 diabetes: the Women’s Health Initiative Observational Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:3404-3410

- 25) Diabetes UK. Diabetes and end life care: clinical care raccomandations. www.diabetes.org.uk/upload/positionstatements.
- 26) Emanuel L et al. Integrating Palliative Care into disease management guidelines. *J.Palliative Med.* 2004; 7 (6) : 774-783
- 27) Weissman DE et al. Decision making at a time of crisis near the end of life. *JAMA* 2004;292(14):1738-1743
- 28) British Medical Association. Withholding and withdrawing life prolonging medical treatment: guidance for decision making. London: BMJ Books; 2001
- 29) Morrison RS et al. Clinical practice. Palliative care. *N Engl J Med* 2004;350(25):2582-2590
- 30) Dunning T et al. Developing clinical guidelines for end-of-life care: blending evidence and consensus. *Int. J. Palliat. Nurse* 2012;18(8):397-405.
- 31) Practitioners RCOG. Prognostic Indicator Guidance. www.goldstandardframework.org.uk.
- 32) <https://www.spict.org.uk/the-spict/spict-it/>.
- 33) Bettencourt-Silva R et al. Diabetes-related symptoms, acute complications and management of diabetes mellitus of patients who are receiving palliative care: a protocol for a systematic review. *BMJ Open*, 2019;9 (6): e028604
- 34) Johnston GM et al. Identifying persons with diabetes who could benefit from a palliative approach to care. *Can J Diabetes* 2015;39(1):29-35
- 35) Standard of medical care in Diabetes 2019. *Diabetes care* 2019 42 (suppl 1) S1-S2
- 36) Standard Italiani per la cura del diabete mellito 2018
- 37) Signe S et al. Healthcare professionals experiences of providing palliative care for patients with diabetes-a qualitative study. *BMC Palliative Care* 2024;23(1):241
- 38) Hindson H et al. An audit review of end-of-life care for inpatients with diabetes. *Journal of Diabetes Nursing* 2012;16(4):154-159
- 39) NHS Herefordshire Clinical Commissioning Group. STOPP START Toolkit. Screening tool for older people's potentially inappropriate prescription. Version 1 Oct 2016
- 40) Munshi et al. Management of diabetes in long-term care and skilled nursing facilities: a position statement of the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2016, 39 (2): 308-318
- 41) Standard of Medical Care 2025. *Diabetes Care* December 2024, Vol.48, S1-S5. <https://doi.org/10.2337/dc25-SINT>
- 42) Zbigniew Z. Management of diabetes mellitus in terminally ill cancer patients, *Advances in Palliative Medicine* 2010;9(3):99-102
- 43) James J. Dying well with diabetes. *Ann Palliat Med.* 2019 Apr;8(2):178-189
- 44) Dunning TL. Palliative and End-of-Life Care: Vital Aspects of Holistic Diabetes Care of Older People With Diabetes. *Diabetes Spectr.* 2020;33(3):246-254
- 45) American Diabetes Association Professional Practice Committee. 13. Older Adults: Standards of Care in Diabetes-2024. *Diabetes Care.* 2024 ;47(Suppl 1):S244-S257
- 46) McCoubrie R et al. Managing diabetes mellitus in patients with advanced cancer: a case note audit and guidelines. *Eur J Cancer Care (Engl).* 2005;14(3):244-248
- 47) Dionisio R et al. Diabete in cure palliative: raccomandazioni SID-AMD e principali indicatori clinici. *IL Giornale di AMD* 2013;16:479-484
- 48) U.S Department of Veterans Affairs. VA/DOD Clinical Practice Guidelines: Management of Diabetes Mellitus in Primary Care (2010)
- 49) Mallery LH et al. Evidence-informed guidelines for treating frail older adults with type 2 diabetes: from the Diabetes Care Program of Nova Scotia (DCPNS) and the Palliative and Therapeutic Harmonization (PATH) program. *J Am Med Dir Assoc.* 2013 ;14(11):801-808
- 50) Rowcroft Hospice. Guidelines for management of Diabetes in palliative care patients
- 51) Ford-Dunn S et al. Management of diabetes in the terminal phase of life. *Pract Diab Int* 2004;21:175 176

- 52) Ford-Dunn S et al Management of diabetes during the last days of life: attitudes of consultant diabetologists and consultant palliative care physicians in the UK. *Palliat Med.* 2006;20(3):197-203
- 53) Poulson J. The management of diabetes in patients with advanced cancer. *J Pain Symptom Manage.* 1997 ;13(6):339-346
- 54) Rowles, S.et al. ABCD position statement on diabetes and end of life care. *Pract Diab Int,* 2011;28: 26-27. <https://doi.org/10.1002/pdi.1547>
- 55) King EJ et al. The management of diabetes in terminal illness related to cancer. *QJM.* 2012 ;105(1):3-9
- 56) Diabetes Care. Towards End of Life. Clinical care recommendation. Book 1St Edition 2022
- 57) End of life Guidance for Diabetes Care. Diabetes UK -British Clinical Diabetologists– FDROP – PCDS. Book 2024
- 58) James J. Dying, dignity and diabetes. *Pract Diab,* 2021. 38(3): 37-43
- 59) Kernick D et al Clinical assessment and management of multimorbidity: NICE guideline. *Br J Gen Pract,* 2017; 67(658):235-236
- 60) Sharma A. et al. Management of Diabetes Mellitus in Adults at the End of Life: A Review of Recent Literature and Guidelines. *J Palliat Med.* 2019;22(9):1133-1138
- 61) Chowdhury, S.R. et al, Management of Diabetes at the End of Life. *European Journal of Medical and Health Sciences,* 2021. 3(1): p. 44–46
- 62) Hopkinson, J.B., The Psychosocial Components of Multimodal Interventions Offered to People with Cancer Cachexia: A Scoping Review. *Asia Pac J Oncol Nurs,* 2021. 8(5): p. 450-461
- 63) Perkins, S., Nutrition and hydration: best practice towards the end of life. *Nursing Times [online],* 2024. 120(10)
- 64) Ruggeri, E., et al., Choice of access route for artificial nutrition in cancer patients: 30 y of activity in a home palliative care setting. *Nutrition,* 2021. 90: p. 111264
- 65) Muscaritoli, M., et al., ESPEN practical guideline: Clinical Nutrition in cancer. *Clin Nutr,* 2021. 40(5): p. 2898-2913
- 66) Polavarapu, P. et al. Glycemic Management of Hospitalized Patients Receiving Nutrition Support. *Diabetes Spectr,* 2022. 35(4): p. 427-439
- 67) Fatati, G., et al., Raccomandazioni 2018. Il Trattamento Insulinico in Nutrizione Artificiale. Gruppo di Studio Nutrizione e Diabete, 2018
- 68) American Diabetes Association Professional Practice, C., 16. Diabetes Care in the Hospital: Standards of Care in Diabetes-2025. *Diabetes Care.* 2025;48(Suppl 1): p. S321-S334
- 69) Vennard K.C et al. The Management of Hyperglycemia in Noncritically Ill Hospitalized Patients Treated with Continuous Enteral or Parenteral Nutrition. *Endocr Pract.* 2018;24(10):900-906
- 70) Oyer D.S. et al. How to manage steroid diabetes in the patient with cancer. *J Support Oncol.* 2006;4(9):479-83
- 71) Beltramello G et al. Trialogue : managing hyperglycaemia in internal medicine: instructions for use. *Acta Diabetol.* 2013;50(3):465-73
- 72) Dunning T et al. Palliative and end of life care of people with diabetes: Issues, challenges and strategies *Diabetes Res Clin Pract.* 2018;143:454-463