

Linee guida sulla pancreatite acuta e cronica

Antonino Cartabellotta^{1*}, Silvia Tedesco², Giovanni Pomponio³

¹Medico, Fondazione GIMBE, ²Medico, Centro Regionale Fibrosi Cistica Marche, AOU Ospedali Riuniti, Ancona, ³Medico, Clinica Medica AOU Ospedali Riuniti, Ancona

La pancreatite è una patologia in grado di ridurre drasticamente la qualità e l'aspettativa di vita^{1,2}. La pancreatite acuta e la pancreatite cronica sono caratterizzate dall'infiammazione del pancreas: le loro caratteristiche principali sono riportate nella tabella 1. Se la causa non viene identificata e trattata, la pancreatite acuta può recidivare e, nel tempo, diventare cronica. Negli stadi iniziali la pancreatite cronica è caratterizzata sia da esacerbazioni acute che da dolore cronico, oltre che dallo sviluppo di insufficienza esocrina, associata a malassorbimento dei grassi e malnutrizione; anche il diabete è frequente. Con il progredire della malattia, i pazienti tendono a manifestare un numero minore di esacerbazioni ma un dolore cronico sempre più rilevante.

Nella grande maggioranza dei casi sono gli specialisti a gestire la pancreatite acuta, un'emergenza addominale che richiede il ricovero ospedaliero. Tuttavia, anche i medici non specialisti e i medici di medicina generale possono trovarsi ad identificare per primi la forma cronica, oltre che a gestire e monitorare sintomi come dolore, insufficienza endocrina ed esocrina e richiedere i consulti specialistici appropriati.

Esiste una grande variabilità degli interventi utilizzati per il trattamento della pancreatite acuta³: per questo le raccomandazioni terapeutiche sono spesso contrastanti ed alcuni pazienti hanno difficoltà di accesso ad un'assistenza appropriata. Le nuove linee guida (LG) sulla pancreatite del *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) mirano a ridurre questa eterogeneità e a migliorare gli outcome⁴. Questo articolo sintetizza le raccomandazioni NICE sulla diagnosi di pancreatite cronica, sui bisogni dei pazienti affetti da pancreatite acuta e cronica, sulle modalità per gestire il supporto nutrizionale, su quando richiedere assistenza specialistica e sulle modalità per gestire il diabete di tipo 3c. Per altre raccomandazioni si rimanda alla LG integrale⁴.

Le raccomandazioni del NICE sono basate su revisioni sistematiche delle migliori evidenze disponibili e su una esplicita considerazione della costo-efficacia. Quando le evidenze disponibili sono limitate, le raccomandazioni sono basate sull'esperienza del gruppo che ha prodotto la LG – *Guideline Development Group* (GDG) – e sulle norme di buona pratica clinica. I livelli di evidenza delle raccomandazioni cliniche sono indicati in corsivo tra parentesi quadre.

1. Informazioni e supporto

Nel Regno Unito attualmente mancano o non sono disponibili su larga scala informazioni affidabili su sintomi della pancreatite, complicanze, opzioni terapeutiche, modifiche dello stile di vita e supporto socioeconomico necessario. Ai pazienti affetti da pancreatite acuta e cronica spesso non vengono fornite le istruzioni e il supporto specifico necessari per prendere decisioni relative alla loro salute: ad esempio, severità di malattia, tempo di recupero da un episodio di pancreatite acuta, indicazioni alla chirurgia e ad altre opzioni terapeutiche, disponibilità e indicazione al coinvolgimento di centri specialistici³. Molto spesso professionisti sanitari non sufficientemente aggiornati forniscono informazioni errate: le associazioni dei pazienti segnalano questo problema soprattutto in relazione alla gestione della nutrizione e del diabete di tipo 3c (es. consiglio di seguire una dieta priva di grassi, che non è affatto necessaria).

Sebbene non previste dalle LG NICE, alcune risorse indirizzate ai pazienti sono disponibili online^{5,6}.

- Fornire ai pazienti con pancreatite e a familiari o caregiver (se opportuno) informazioni scritte e verbali il prima possibile dopo la diagnosi sui seguenti aspetti, se rilevanti:
 - pancreatite e approfondimenti diagnostici e terapeutici proposti con l'aiuto di diagrammi decisionali
 - pancreatite ereditaria (box 1) e pancreatite infantile, incluse informazioni specifiche su counseling genetico, test genetici, rischio nei familiari e consigli sull'impatto della pancreatite su assicurazioni sanitarie e viaggi
 - effetti a lungo termine della pancreatite, incluse le conseguenze sulla qualità di vita

Citazione. Cartabellotta A, Tedesco S, Pomponio G. Linee guida sulla pancreatite acuta e cronica. *Evidence* 2019;11(1): e1000193.

Pubblicato 30 gennaio 2019

Copyright. © 2019 Cartabellotta et al. Questo è un articolo open access, distribuito con licenza *Creative Commons Attribution*, che ne consente l'utilizzo, la distribuzione e la riproduzione su qualsiasi supporto esclusivamente per fini non commerciali, a condizione di riportare sempre autore e citazione originale.

Fonti di finanziamento. Nessuna.

Conflitti d'interesse. Nessuno dichiarato.

Provenienza. Non commissionato, non sottoposto a peer-review.

* E-mail: nino.cartabellotta@gimbe.org

Tabella 1. Pancreatite acuta e cronica: caratteristiche principali

| | Pancreatite acuta | Pancreatite cronica |
|-----------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Definizione | <ul style="list-style-type: none"> • Infiammazione acuta del pancreas | <ul style="list-style-type: none"> • Processo infiammatorio cronico del pancreas |
| Presentazione tipica | <ul style="list-style-type: none"> • Setting di emergenza • Dolore addominale acuto | <ul style="list-style-type: none"> • Setting di cure primarie • Dolore addominale cronico • Frequente ritardo diagnostico |
| Prevalenza | <ul style="list-style-type: none"> • 56 casi per 100.000 persone/anno nel Regno Unito | <ul style="list-style-type: none"> • 5 nuovi casi per 100.000 persone/anno nell'Europa Occidentale |
| Cause | <ul style="list-style-type: none"> • Litiasi biliare ~50% • Alcol ~25% • Altri fattori ~25% (fattori ereditari, ipercalcaemia, iperlipidemia, malattie autoimmuni) | <ul style="list-style-type: none"> • Alcol ~70-80% • Fattori ereditari ~5% • Altri fattori ~15% (ipercalcaemia, iperlipidemia, malattie autoimmuni) |
| Complicanze | <ul style="list-style-type: none"> • Diabete • Accumulo di fluidi in raccolte localizzate nel pancreas (pseudocisti), nell'addome (ascite) o nel torace (effusione pleurica) • Nei casi severi (25%): <ul style="list-style-type: none"> ○ Insufficienza respiratoria ○ Insufficienza renale | <ul style="list-style-type: none"> • Malnutrizione causata da problemi digestivi • Diabete, sino all'80% dei casi • Accumulo di fluidi in raccolte localizzate nel pancreas (pseudocisti), nell'addome (ascite) o nel torace (effusione pleurica) • Ostruzione dei dotti pancreatici • Ostruzione biliare o duodenale • Emorragia • Massa infiammatoria dolorosa |
| Mortalità | <ul style="list-style-type: none"> • 15-20% dei casi severi • Sopravvivenza a 10 anni ~70% • 5% globale | <ul style="list-style-type: none"> • Sopravvivenza a 10 anni ~70% |

- danni al pancreas causati da fumo e alcol

[Raccomandazione basata sull'esperienza e l'opinione del GDG]

- Suggestire ai pazienti affetti da:
 - pancreatite ad eziologia alcolica di astenersi dal consumo di alcol
 - pancreatite acuta ricorrente o cronica non correlata all'alcol che il consumo di alcolici potrebbe esacerbare la pancreatite
 - pancreatite cronica di smettere di fumare in linea con la LG NICE sugli interventi e servizi per la cessazione del fumo⁷

[Raccomandazione basata sull'esperienza e l'opinione del GDG]

- Comunicare ai pazienti con pancreatite dove reperire informazioni e supporto affidabili e di alta qualità, come i gruppi di supporto nazionali e locali, reti regionali di patologia e servizi informativi.

Box 1. Siti delle mutazioni genetiche più comuni che causano pancreatite

- PRSS1 (*cationic trypsinogen*)— determinante solo pancreatite
- SPINK1 (*pancreatic secretory trypsin inhibitor, PSTI*) mutation— determinante solo pancreatite
- CFTR (*cystic fibrosis transmembrane-conductance regulator*)— associato a pancreatite come conseguenza della fibrosi cistica

- Fornire altre importanti informazioni sulla gestione della pancreatite come:

- consigli nutrizionali, incluse le modalità per assumere la terapia enzimatica sostitutiva, se necessaria (box 2)
- chi contattare per informazioni, anche durante episodi acuti
- supporto psicologico, se necessario (cfr. LG NICE sulla depressione negli adulti⁸)
- ruolo dei centri specialistici e dei servizi di cure primarie per i pazienti con pancreatite acuta, cronica ed ereditaria
- esenzioni per patologia, supporto formativo e lavorativo e servizi per le disabilità

[Raccomandazioni basate sull'esperienza e l'opinione del GDG]

2. Pancreatite acuta

2.1. Informazioni per pazienti e caregiver

- Spiegare ai pazienti con pancreatite acuta severa e a familiari o caregiver (se opportuno) che:
 - l'ospedalizzazione può durare sino ad alcuni mesi e includere il ricovero in terapia intensiva
 - per i pazienti che guariscono completamente, la convalescenza può durare almeno tre volte la durata della degenza ospedaliera
 - le complicazioni locali della pancreatite acuta si possono risolvere spontaneamente o possono progredire per settimane prima che venga evidenziata la necessità di intervento

Box 2: Terapia enzimatica sostitutiva*

Quando

- Durante ogni pasto, spuntino o bevanda a base di latte
- Con il primo boccone o immediatamente prima di mangiare in modo che gli enzimi si mescolino al cibo nello stomaco

Come

- Assumere le capsule intere con una bevanda fredda (o aprire la capsula e mescolare i granuli in cibo morbido con componente acida se non si è in grado di ingoiarla intera)
- Non mordere, masticare o tenere in bocca
- Per pasti più abbondanti o che si prolungano per più di 30 minuti, assumere metà della dose all'inizio del pasto e metà nel mezzo del pasto

*The Clatterbridge Cancer Centre. Disponibile a: www.clatterbridgecc.nhs.uk/application/files/3914/3504/9642/PancreaticEnzyme-ReplacementTherapyPERTGuidanceV1.pdf

- potrebbe essere più sicuro ritardare l'intervento (es. per consentire ad una raccolta fluida di organizzarsi)
- esiste il rischio di recidiva
- mentre i bambini raramente muoiono di pancreatite acuta, circa il 15-20% degli adulti con pancreatite acuta severa muoiono in ospedale

[Raccomandazione basata sull'esperienza e l'opinione del GDG]

2.2. Supporto nutrizionale

La maggior parte dei pazienti con pancreatite acuta severa necessita di supporto nutrizionale. Secondo un recente report del *National Confidential Enquiry into Patient Outcome and Death* (NCEPOD) esiste un'ampia variabilità degli interventi nutrizionali iniziali utilizzati nella pancreatite acuta⁹, e i pazienti riferiscono periodi prolungati di digiuno: in realtà nella pancreatite acuta severa o moderatamente severa la nutrizione ritardata non apporta alcun beneficio. La via di somministrazione più sicura è costituita dalla nutrizione enterale.

- Assicurarsi che i pazienti con pancreatite acuta non siano privati dell'alimentazione per via orale con astensione dal cibo in assenza di valide ragioni (es. vomito). [Raccomandazione basata sull'esperienza e l'opinione del GDG]
- Prescrivere la nutrizione enterale a tutti i pazienti con pancreatite acuta severa o moderatamente severa. Iniziare entro 72h dall'insorgenza puntando a raggiungere il fabbisogno nutrizionale il prima possibile. [Raccomandazione basata su evidenze di qualità da bassa a moderata da trial randomizzati e sull'esperienza e l'opinione del GDG]
- Prescrivere la nutrizione parenterale ai pazienti con pancreatite acuta severa o moderatamente severa solo in caso di fallimento o controindicazione alla nutrizione enterale. [Raccomandazione basata su analisi di costo-

efficacia, su evidenze di qualità da bassa a moderata da trial randomizzati e sull'esperienza e l'opinione del GDG]

2.3. Richiesta di assistenza di secondo o terzo livello

La pancreatite acuta è caratterizzata da una storica inappropriata nell'invio a centri specialistici. In alcune realtà ospedaliere opera con successo il modello *hub & spoke*⁹. Le seguenti raccomandazioni mirano a standardizzare le richieste di assistenza specialistica:

- Se un paziente sviluppa complicanze necrotiche, infettive, emorragiche o sistemiche della pancreatite acuta:
 - richiedere un consulto presso un centro specialistico all'interno della rete di riferimento
 - valutare se trasferire il paziente al centro specialistico per il trattamento delle complicanze

[Raccomandazione basata sull'esperienza e l'opinione del GDG]

- In caso di pancreatite acuta nei bambini:
 - richiedere un consulto presso un centro di gastroenterologia o epatologia pediatrica e ad un centro specialistico
 - valutare se trasferire il bambino al centro specialistico

[Raccomandazione basata sull'esperienza e l'opinione del GDG]

Le Figure 1 e 2 mostrano il trattamento endoscopico delle necrosi pancreatiche infette.

3. Pancreatite cronica

3.1. Sospetto clinico

Le associazioni di pazienti sottolineano che spesso effettuano varie visite prima che la diagnosi di pancreatite cronica sia considerata o confermata. La seguente raccomandazione mira a migliorare la consapevolezza.

- Considerare una diagnosi di pancreatite cronica nei pazienti con episodi cronici o ricorrenti di dolore epigastrico e nel caso richiedere un consulto specialistico. [Raccomandazione basata sull'esperienza e l'opinione del GDG]

3.2. Diagnosi

La diagnosi di pancreatite cronica dovrebbe essere supportata da una storia di dolore epigastrico intermittente, perdita di peso e diarrea da insufficienza esocrina. I pazienti possono mostrare segni di malnutrizione con basso indice di massa corporea e sviluppare il diabete dovuto alla perdita della funzione endocrina. La diagnosi generalmente viene confermata da una TC o risonanza magnetica. Test iniziali finalizzati ad escludere altre diagnosi includono anche ecografia o endoscopia del tratto digestivo superiore. La diagnosi può essere sospettata nell'ambito delle cure primarie, ma viene solitamente confermata in ambito specialistico.

3.3 Supporto nutrizionale

Senza adeguato apporto nutrizionale, i pazienti con pan-

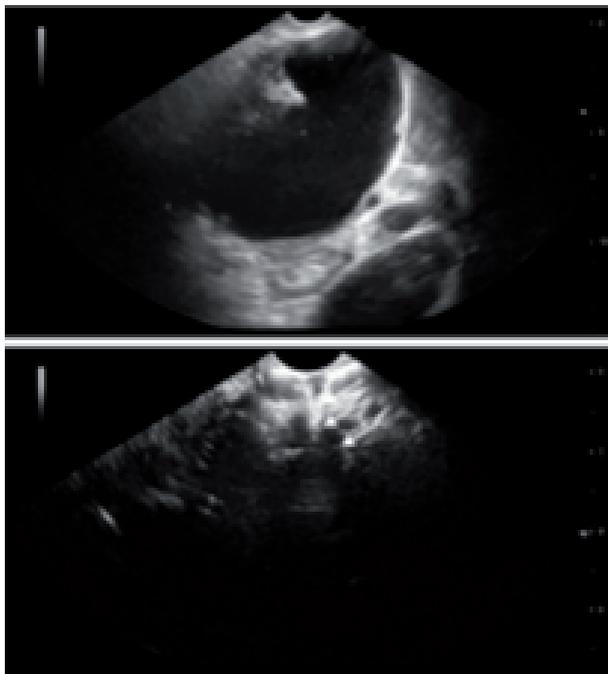


Figura 1. Il drenaggio endoscopico, se anatomicamente fattibile, è raccomandato per il trattamento della necrosi pancreatica infetta. In alto: raccolta necrotica contenente necrosi fluida, visualizzata come scura, e solida (in linea con la sede di drenaggio), visualizzata come chiara. In basso: uno stent di metallo autoespandibile (freccie) viene dispiegato attraverso la parete dello stomaco all'interno della cavità di necrosi, in modo da permettere il drenaggio degli elementi fluidi e solidi di necrosi.

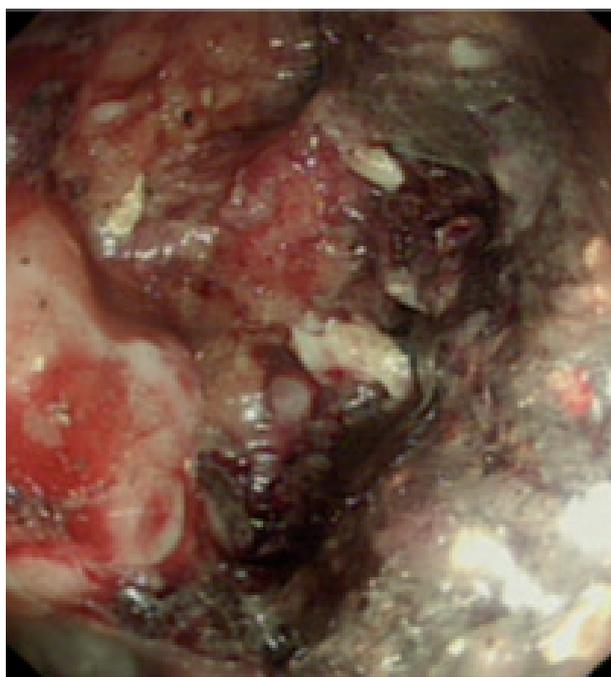


Figura 2. Vista endoscopica all'interno della cavità di necrosi pancreatica dopo che l'endoscopio è stato introdotto attraverso uno stent metallico. A destra vi è necrosi pancreatica infetta. A sinistra la necrosi è stata ripulita, lasciando il posto a tessuto di granulazione sano.

creatite cronica possono sperimentare dolore dopo i pasti, perdere peso per la mancanza di enzimi pancreatici e sviluppare il diabete. Ciononostante, alcuni pazienti con pancreatite cronica non vengono valutati da un dietista e pochi dietisti sono specializzati in pancreatiti.

- Essere consapevoli che tutti i pazienti con pancreatite cronica sono a rischio di malassorbimento, malnutrizione e peggioramento della qualità di vita. *[Raccomandazione basata sull'esperienza e l'opinione del GDG]*
- Utilizzare protocolli in accordo con il centro di riferimento per valutare la necessità di un consulto di un dietista, inclusi consigli su tipo di alimentazione, supplementi e terapia sostitutiva enzimatica a lungo termine, e quando avviare tali interventi. *[Raccomandazione basata sull'esperienza e l'opinione del GDG]*
- Richiedere una valutazione da parte di un dietista per tutti i pazienti con diagnosi di pancreatite cronica. *[Raccomandazione basata sull'esperienza e l'opinione del GDG]*
- Per raccomandazioni sul supporto nutrizionale nei pazienti con pancreatite cronica correlata all'alcol, si rimanda alla sezione sulle pancreatiti alcol-correlate nella LG NICE su disordini da abuso di alcol¹⁰.

3.4. Analgesia

Il dolore addominale è il sintomo predominante riferito dai pazienti. Un approccio pragmatico consiste nel seguire la scala del dolore dell'Organizzazione Mondiale della Sanità. Gli oppioidi sono comunemente utilizzati nel trattamento della pancreatite cronica e delle sue esacerbazioni, ma crescenti evidenze dimostrano che il loro uso a lungo termine può essere nocivo e non devono essere il trattamento di prima linea solo perché il dolore è di origine pancreatica. Nei pazienti con pancreatite cronica, infatti l'utilizzo di oppioidi può modificare la percezione del dolore e i pazienti possono sviluppare paura dell'insorgenza del dolore ed aumentare l'uso di oppioidi. La sovraprescrizione di oppioidi, in particolare ad alte dosi, è stata correlata con un aumento di mortalità¹¹. Il GDG non è stato tuttavia in grado di formulare raccomandazioni sul controllo del dolore e sull'utilizzo di oppioidi nella pancreatite per mancanza di sufficienti evidenze. Sono necessari ulteriori studi sul trattamento del dolore cronico nella pancreatite.

4. Diabete di tipo 3c

Si tratta di un diabete secondario a malattia pancreatica, dovuto alla distruzione dell'architettura e della fisiologia del pancreas. Può essere scambiato con il diabete di tipo 2, ma patologia e decorso sono differenti (box 3). Vi sono limitate evidenze sulle modalità per trattare questo tipo di diabete che colpisce fino all'80% dei pazienti con pancreatite cronica e può anche subentrare dopo una pancreatite acuta.

Il diabete di tipo 3c generalmente richiede un trattamento specialistico di secondo livello con supporto anche

sul territorio. In assenza di ulteriori studi, bisognerebbe seguire le raccomandazioni attualmente disponibili.

- Rivalutare ogni 6 mesi i pazienti con diabete di tipo 3c per i potenziali benefici della terapia insulinica. *[Raccomandazione basata sull'esperienza e l'opinione del GDG]*
- Per le evidenze circa la gestione del diabete di tipo 3c, seguire le LG NICE esistenti:
 - sul diabete tipo 2 per i pazienti che non necessitano di terapia insulinica^{13,14}
 - sul diabete tipo 1 per i pazienti che richiedono terapia insulinica¹⁴⁻¹⁶

5. Coinvolgimento delle cure primarie

Considerato che molti pazienti con pancreatite vengono gestiti sul territorio, è importante creare una collaborazione tra cure primarie e secondarie. Le informazioni che dovrebbero essere condivise con le cure primarie e le azioni da intraprendere includono:

- Dettagli sulle modalità di assunzione della terapia enzimatica sostitutiva (incluso il décalage della dose se necessario). *[Raccomandazione basata sull'esperienza e l'opinione del GDG]*

Questo è fondamentale per una buona qualità di vita nei pazienti che necessitano di tale trattamento (box 2).

- Dosare l'HbA1c almeno ogni 6 mesi nei pazienti con pancreatite cronica. *[Raccomandazione basata sull'esperienza e l'opinione del GDG]*

Vi è un elevato tasso di diabete secondario a pancreatite e i sintomi classici possono non essere presenti. I test dovrebbero essere organizzati e monitorati da un centro specialistico ma erogati in centri di assistenza sanitaria secondaria non specialistica o nella medicina generale.

- Sottoporre le persone con pancreatite cronica ad una densitometria ossea ogni 2 anni. *[Raccomandazione basata sull'esperienza e l'opinione del GDG]*

I pazienti con pancreatite cronica hanno un elevato rischio di fratture ed una riduzione della densità minerale ossea.

6. Potenziali ostacoli all'implementazione

Per un'adeguata implementazione di queste raccomandazioni occorrerà condividere a livello nazionale un modello in cui i centri locali interagiscono e collaborano con un centro regionale specializzato in pancreatiti acute per permettere interventi appropriati. Questo includerà la formazione di reti di dietisti specializzati e non per standardizzare l'assistenza nutrizionale delle pancreatiti, in linea con la raccomandazione 14 del report NCEPOD sulla pancreatite acuta⁹.

7. Raccomandazioni per la ricerca futura

- Nelle persone con sospetta (o con accertamenti in corso per) pancreatite cronica, la cui diagnosi non è stata

Box 3. Diabete di tipo 3c (diabete del pancreas esocrino)¹²

Causa

- Processo che, come l'infiammazione pancreatica, le neoplasie e le resezioni chirurgiche, distrugge il pancreas e la capacità del corpo di produrre insulina.
- Ridotta produzione insulinica dovuta ad una disfunzione delle β cellule conseguente l'infiammazione pancreatica o ad una perdita totale delle β cellule.
- Vi è una secrezione insulinica insufficiente (che caratterizza il diabete tipo 1) piuttosto che insulino-resistenza (che caratterizza il diabete tipo 2).

Incidenza

- Spesso diagnosticato erroneamente come diabete di tipo 2
- La probabilità di scarso controllo glicemico è doppia rispetto ai pazienti con diabete di tipo 2
- Dopo una pancreatite acuta il 21% dei pazienti con diabete sono trattati con insulina entro 5 anni dalla diagnosi
- Nella pancreatite cronica, il 46% dei pazienti con diabete 3c sono trattati con insulina entro 5 anni dalla diagnosi (vs il 4% dei pazienti con diabete di tipo 2 trattati con insulina entro 5 anni)
- Se il diabete non è adeguatamente trattato le complicanze includono danni neurologici, renali e alla retina.

confermata da uno o più test diagnostici di primo livello (TAC, ecografia, endoscopia del primo tratto digestivo), qual è l'accuratezza diagnostica della colangiopancreatografia con risonanza magnetica (MRCP) con o senza secretina e dell'ecoendoscopia nell'identificazione della pancreatite cronica?

- Nelle persone con dolore cronico da pancreatite cronica l'utilizzo a lungo termine di oppioidi è più efficace e costo-efficace rispetto agli analgesici non oppioidi (inclusa l'analgesia non farmacologica)?
- Qual è il regime insulinico più efficace e costo-efficace per ridurre l'ipoglicemia e l'iperglicemia nel diabete tipo 3c secondario a pancreatite?

BIBLIOGRAFIA

1. Machicado JD, Amann ST, Anderson MA, et al. Quality of Life in Chronic Pancreatitis is Determined by Constant Pain, Disability/Unemployment, Current Smoking, and Associated Comorbidities. *Am J Gastroenterol* 2017;112:633-42.
2. Hochman D, Louie B, Bailey R. Determination of patient quality of life following severe acute pancreatitis. *Can J Surg* 2006;49:101-6.
3. Zhu Z, Kabelac C, Gil G. Listening to the voices that matter: Chronic and recurrent acute pancreatitis patient perspectives. Mission: Cure; 2018. Disponibile a: <https://mission-cure.org/2017site/wp-content/uploads/2018/07/Report.pdf>. Ultimo accesso: 30 gennaio 2019
4. National Institute for Health and Care Excellence. Pancreatitis. September 2018. Disponibile a: www.nice.org.uk/guidan

ce/ng104. Ultimo accesso: 30 gennaio 2019

5. Knott L. Chronic pancreatitis. 2016. Disponibile a: <https://patient.info/health/chronic-pancreatitis-leaflet>. Ultimo accesso: 30 gennaio 2019

6. Knott L. Acute pancreatitis. 2016. Disponibile a: <https://patient.info/health/gallstones-and-bile/acutepancreatitis>. Ultimo accesso: 30 gennaio 2019

7. National Institute for Health and Care Excellence. Stop smoking interventions and services (NICE guideline NG92). 2018. www.nice.org.uk/guidance/ng92. Ultimo accesso: 30 gennaio 2019

8. National Institute for Health and Care Excellence. Depression in adults: recognition and management. April 2018. Disponibile a: www.nice.org.uk/guidance/cg90. Ultimo accesso: 30 gennaio 2019

9. National Confidential Enquiry into Patient Outcome and Death (NCEPOD). Treat the cause. A review of the quality of care provided to patients treated for acute pancreatitis. 2016. Disponibile a: www.ncepod.org.uk/2016report1/downloads/TreatTheCause_fullReport.pdf. Ultimo accesso: 30 gennaio 2019

10. National Institute for Health and Care Excellence. Alcohol-use disorders: diagnosis and management of physical complications. April 2017. Disponibile a: www.nice.org.uk/guidance/cg100. Ultimo accesso: 30 gennaio 2019

11. Baldini A, Von Korff M, Lin EH. A review of potential adverse effects of long-term opioid therapy: a practitioner's guide. *Prim Care Companion CNS Disord* 2012;14:PCC.11m01326.23106029

12. Woodmansey C, McGovern AP, McCullough KA, et al. Incidence, demographics, and clinical characteristics of diabetes of the exocrine pancreas (type 3c): a retrospective cohort study. *Diabetes Care* 2017;40:1486-93.

13. National Institute for Health and Care Excellence. Type 2 diabetes in adults: management. May 2017. Disponibile a: www.nice.org.uk/guidance/ng28. Ultimo accesso: 30 gennaio 2019

14. National Institute for Health and Care Excellence. Diabetes (type 1 and type 2) in children and young people: diagnosis and management. November 2016. Disponibile a: www.nice.org.uk/guidance/ng18. Ultimo accesso: 30 gennaio 2019

15. National Institute for Health and Care Excellence. Type 1 diabetes in adults: diagnosis and management July 2016. Disponibile a: www.nice.org.uk/guidance/ng17. Ultimo accesso: 30 gennaio 2019

16. National Institute for Health and Care Excellence. Continuous subcutaneous insulin infusion for the treatment of diabetes mellitus. July 2008. Disponibile a: www.nice.org.uk/guidance/ta151. Ultimo accesso: 30 gennaio 2019