ASSOCIAZIONE MEDICI DIABETOLOGI
1974
ANNO DI FONDAZIONE

SOCIETÀ ITALIANA DI DIABETOLOGIA

STANDARD ITALIANI PER LA CURA DEL DIABETE MELLITO

2009-2010

Edizioni
infomedica
FORMAZIONE & INFORMAZIONE MEDICA

Associazione Medici Diabetologi - Società Italiana di Diabetologia
Standard italiani per la cura del diabete mellito 2009-2010

© 2010 Associazione Medici Diabetologi (AMD) - Società Italiana di Diabetologia (SID)
Tutti i diritti riservati. Nessuna parte di questo documento può essere riprodotta, con qualsiasi mezzo e per qualsiasi scopo, senza l'autorizzazione esplicita dell'AMD e/o della SID.

Editore: Infomedica – Formazione & Informazione Medica
Via P. Giannone, 10 – 10121 Torino
tel. 011.859990 – fax 011.859890 – info@infomedica.com
Certificata ISO 9001:2008 - IQNet - SQS r.n. CH-22441
per la "Progettazione ed erogazione di formazione e informazione medico-scientifica"

ASSOCIAZIONE MEDICI DIABETOLOGI
1974
ANNO DI FONDAZIONE

SOCIETÀ ITALIANA DI DIABETOLOGIA

STANDARD ITALIANI PER LA CURA DEL DIABETE MELLITO

2009-2010

Edizioni
infomedica
FORMAZIONE & INFORMAZIONE MEDICA

Partecipanti al progetto

Comitato di coordinamento:
Graziella Bruno
Alberto De Micheli
Simona Frontoni
Luca Monge

Coordinatori delle sezioni:
Matteo Bonomo
Salvatore De Cosmo
Giorgio Grassi
Antonio Nicolucci

Redattori:
Antimo Aiello
Federico Bertuzzi
Enzo Bonora
Antonino Cimino
Renzo Cordera
Gualtiero de Bigontina
Paolo Di Bartolo
Francesco Dotta
Lucia Frittitta
Andrea Giaccari
Francesco Giorgino
Gabriella Gruden
Piero Marchetti
Franco Meschi
Maria Antonietta Pellegrini
Angela Rivellese
Giorgio Sesti

Giuria
Adolfo Arcangeli – AMD, Associazione Medici Diabetologi
Giovanni Careddu – GISED, Gruppo Italiano di Studio per l'Educazione sul Diabete
Giovanna Cecchetto – ANDID, Associazione Nazionale Dietisti
Antonio Ceriello – AMD, Associazione Medici Diabetologi
Marco Comaschi – AMD, Associazione Medici Diabetologi
Giorgio Cruccu – SIN, Società Italiana di Neurologia
Domenico Cucinotta – AMD, Associazione Medici Diabetologi
Stefano Del Prato – SID, Società Italiana di Diabetologia
Ottavio Di Stefano – Coordinatore Commissione Etica dell'Ordine dei Medici Chirurghi e Odontoiatri della Provincia di Brescia
Giuseppe Fatati – Associazione Italiana di Dietetica e Nutrizione Clinica
Raffaele Foglia – Consigliere della Corte di Cassazione
Rosangela Ghidelli – OSDI, Associazione Operatori Sanitari di Diabetologia Italiani
Riccardo Giorgino – SID, Società Italiana di Diabetologia
Renata Lorini – SIEDP, Società Italiana di Endocrinologia e Diabetologia Pediatrica
Antonio Mafrici – ANMCO, Associazione Nazionale Medici Cardiologi Ospedalieri FIC, Federazione Italiana di Cardiologia
Walter Marrocco – FIMMG/SIMEF, Federazione Italiana Medici di Medicina Generale/Società Italiana Medicina di Famiglia
Gerardo Medea – SIMG, Società Italiana di Medicina Generale
Enrico Mongiovì – SIPU, Società Italiana di Podologia Universitaria
Michele Muggeo – SID, Società Italiana di Diabetologia
Nicoletta Musacchio – AMD, Associazione Medici Diabetologi
Gianfranco Pagano – SID, Società Italiana di Diabetologia
Paola Pisanti – Direzione Generale della Programmazione, Ministero della Salute
Roberto Pontremoli – SIN, Società Italiana di Nefrologia
Simona Sappia – CnAMC, Coordinamento nazionale delle Associazioni di Malati Cronici- CittadinanzAttiva
Angela Testi – Docente di Economia Politica e di Economia applicata ai settori produttivi dei Servizi sociosanitari
Vincenzo Trischitta – SID, Società Italiana di Diabetologia
Umberto Valentini – AMD, Associazione Medici Diabetologi
Giacomo Vespasiani – AMD, Associazione Medici Diabetologi
Riccardo Vigneri – SID, Società Italiana di Diabetologia

I Consigli direttivi nazionali
DIRETTIVO AMD
Presidente: Sandro Gentile
Vice presidente: Carlo Bruno Giorda
Consiglieri: Antimo Aiello, Giuseppe Armentano, Antonino Di Benedetto, Francesco Mario Gentile, Valeria Manicardi, Giuseppe Marelli, Maria Franca Mulas, Vincenzo Paciotti, Concetta Suraci
Presidente della Consulta Regionale: Francesco Chiaramonte
Segretario: Vincenzo Armentano
Tesoriere: Paolo Foglini

DIRETTIVO SID
Presidente: Paolo Cavallo Perin
Presidente eletto: Gabriele Riccardi
Consiglieri: Alberto Bruno, Brunella Capaldo, Mauro Cignarelli, Francesco Dotta, Lucia Frittitta, Annunziata Lapolla, Domenico Mannino, Giulio Marchesini Reggiani, Emanuela Orsi, Giuseppe Pugliese, Paolo Sbraccia
Segretario: Paolo Fornengo
Tesoriere: Salvatore Caputo

Si ringraziano per il contributo critico:
Bruno Angiulli
Giovanni Bader
Simona Bandinelli
Daniela Bonaccini
Luciano Carboni
Agostino Consoli
Piero Costanzo
Silvano Davì
Maria Laura De Vito
Paolo Di Berardino
Matteo Di Stefano
Nicoletta Dozio
Stefano Fasola
Francesco Galeone
Marco Gallo
Federica Giampetruzzi
Daniela Gioia
Rossella Iannarelli
Claudio Lazzeri
Mauro Lepore
Giovan Battista Leproux
Edoardo Mannucci
Alessandro Ozzello
Massimo Porta
Vincenza Spallone
Felice Strollo
Carla Tortul
Marina Trento
Olga Vaccaro
Giulietta Vetrini

PREFAZIONE ALLA SECONDA EDIZIONE

Gli *Standard italiani per la cura del diabete mellito* nell'attuale versione 2009-2010 rappresentano il prodotto di una precisa volontà delle due società scientifiche di diabetologia, l'Associazione Medici Diabetologi e la Società Italiana di Diabetologia, che li propongono e raccomandano come strumento culturale di lavoro per gli operatori in diabetologia a tutti i livelli, oltre che come documento di riferimento per la gestione integrata. Gli *Standard italiani per la cura del diabete mellito* sono quindi un prodotto di estremo interesse per la comunità diabetologica, scientifica e assistenziale del nostro paese.

Gli *Standard italiani per la cura del diabete mellito,* nella prima edizione del 2007, hanno avuto un'ampia diffusione a livello nazionale e sono diventati un riferimento di elevato livello scientifico, assistenziale e organizzativo-gestionale per la cura della malattia diabetica e delle sue complicanze. Il documento ha raccolto l'apprezzamento della classe medica italiana e un alto riconoscimento anche a livello internazionale. Infatti, si è inserito in una nutrita schiera di documenti simili prodotti in altri Paesi come un'opera scritta in modo dettagliato, facilmente comprensibile, redatta in modo esauriente, scientificamente ineccepibile, applicabile al contesto nazionale italiano e a forte contenuto etico, sebbene non indipendente da finanziamenti privati.

Gli *Standard italiani per la cura del diabete mellito 2009-2010* rappresentano il frutto dell'impegno del gruppo di Colleghi coordinato da Graziella Bruno, Alberto De Micheli, Simona Frontoni e Luca Monge, cui va un sentito ringraziamento per impegno, competenza, disponibilità al confronto e pazienza. Ha beneficiato di consigli, suggerimenti, proposte di variazione e critiche sempre costruttive da parte di numerosi Colleghi, che ringraziamo.

Nel presentare questa versione 2009-2010 degli *Standard italiani per la cura del diabete mellito* va fatto anche un bilancio di quanto questo strumento sia stato importante per la Diabetologia in Italia. Infatti, gli *Standard italiani per la cura del diabete mellito* sono stati tra i documenti di riferimento più citati nel corso di riunioni scientifiche o sui tavoli tecnici in campo organizzativo-gestionale, con specifico riferimento a Raccomandazioni e Livelli di Prova o alla Forza delle Evidenze in essi presenti. Sono, in altre parole, entrati nell'uso comune di chi, a vario titolo, si occupa di diabete.

La felice intuizione di chi ha voluto la prima edizione degli *Standard italiani per la cura del diabete mellito* è oggi coronata da un successo indiscutibile. Questa seconda edizione ne è la testimonianza concreta e, contemporaneamente, rappresenta una sfida per il futuro in cui la crescente domanda di salute e la necessità di adeguare i percorsi diagnostico terapeutici all'evoluzione delle conoscenze presuppone una continua opera di revisione e di aggiornamento.

I nostri auspici sono che gli *Standard italiani per la cura del diabete mellito,* indirizzati alla promozione della crescita e del miglioramento della qualità della cura globale e dell'assistenza alle persone con diabete in Italia, siano sempre più diffusi ed applicati e che presto siano riconosciuti come documento di riferimento anche a livello istituzionale da parte degli organi regolatori.

Sandro Gentile, Paolo Cavallo Perin,
Carlo B. Giorda, Gabriele Riccardi

PREFAZIONE ALLA PRIMA EDIZIONE

Siamo veramente lieti e orgogliosi di presentare questo documento, promosso con forza da Diabete Italia, che per la prima volta definisce gli Standard di Cura italiani per la malattia diabetica.

Vi chiederete a che cosa servano gli Standard di cura?

Vi rispondiamo con una frase attribuita ad un anonimo mercante medievale: "*abbiamo scelto le merci più belle e pregiate, i cavalli più forti e resistenti, gli abiti migliori, le vettovaglie da portare, le armi più sicure; abbiamo salutato le mogli, i figli, gli amici… Ma non sapevamo dove andare…*".

Gli Standard di Cura sono gli obiettivi clinici da raggiungere, basati sulle evidenze della letteratura scientifica; sono i riferimenti a cui puntare per ottenere la miglior efficacia terapeutica, un conciso documento "globale" sulla cura del diabete.

Gli Standard di Cura rappresentano un'opportunità per l'"evoluzione" dell'assistenza alle persone con diabete in Italia, identificano condizioni e obiettivi indispensabili per definire i percorsi assistenziali e per garantire efficacia clinica coniugata con un uso corretto delle risorse disponibili.

Sono quindi uno strumento professionale importante per i Diabetologi, ma anche per altri specialisti (Cardiologi, Nefrologi…) e per i Medici di Medicina Generale. Saranno poi utili alle istituzioni per la progettazione e programmazione di un'organizzazione sanitaria basata su una costante attenzione ai bisogni di salute delle persone con diabete e un razionale utilizzo delle risorse.

Questo importante lavoro è frutto dell'impegno e della professionalità di un gruppo di diabetologi coordinati da Graziella Bruno, Luca Monge, Alberto De Micheli e Domenico Fedele, e nasce da una felice intuizione: definire gli *Standard di Cura* italiani per il diabete partendo dall'analisi dei documenti della letteratura, integrandoli con le raccomandazioni che sono state considerate più vicine e utili alla realtà del nostro paese.

Quindi grazie ancora, a nome di Diabete Italia, a Graziella, Luca, Alberto e Domenico e a tutto il gruppo che ha lavorato a questo progetto. Considerando la continua evoluzione dei percorsi assistenziali e delle terapie, aggiungiamo l'augurio che questa iniziativa continui e che questo documento sia il primo di una serie finalizzata a promuovere la crescita e il miglioramento della qualità dell'assistenza diabetologica in Italia.

Riccardo Vigneri, Umberto Valentini,
Adolfo Arcangeli, Paolo Cavallo Perin

SOMMARIO

Introduzione 6

I. Diagnosi, nosografia e fattori di rischio di diabete 12
A. Criteri diagnostici 12
B. Classificazione 13

II. Screening del diabete tipo 2 18

III. Screening e diagnosi del diabete gestazionale 21

IV. Prevenzione primaria del diabete tipo 2 24

V. Cura del diabete 29
A. Valutazione iniziale 29
B. Controllo glicemico 30
1. Valutazione del controllo glicemico 30
a. Emoglobina glicata (HbA_{1c}) 30
b. Automonitoraggio della glicemia 31
2. Obiettivi glicemici 34
C. Educazione terapeutica 39
D. Attività fisica 41
E. Terapia medica nutrizionale 42
F. Terapia farmacologica del diabete 46
1. Diabete tipo 1 46
2. Diabete tipo 2 47
G. Chirurgia bariatrica 59
H. Trapianto di pancreas o di isole pancreatiche 61
I. Valutazione psicosociale nella terapia del diabete 64
L. Malattie intercorrenti 65
M. Ipoglicemia 66
N. Vaccinazioni 67
O. Assistenza integrata del paziente diabetico 67

VI. Prevenzione e gestione delle complicanze del diabete 71
A. Malattia cardiovascolare 71
1. Valutazione del rischio cardiovascolare globale 72
2. Iperglicemia 73
3. Dislipidemia e suo trattamento 74
4. Ipertensione e suo trattamento 76
5. Cessazione del fumo 80
6. Farmaci antiaggreganti piastrinici 82
7. Screening e trattamento della malattia cardiovascolare 85
B. Screening e trattamento della nefropatia diabetica 86
C. Screening e trattamento della retinopatia diabetica 91
D. Screening e trattamento della neuropatia diabetica 95
E. Disfunzione erettile 98
F. Cura del piede 100

VII. Cura del diabete in popolazioni specifiche 106
A. Cura del diabete in bambini e adolescenti . 106
1. Diabete tipo 1 106
2. Diabete tipo 2 109
B. Cura del diabete prima e durante la gravidanza 110
C. Cura del diabete nelle persone anziane 116

VIII. Cura del diabete in contesti specifici 122
A. Cura del diabete in ospedale 122
B. Cura del diabete a scuola e nell'assistenza diurna 129
C. Cura del diabete nei campi educativi per persone con diabete 130
D. Cura del diabete negli istituti di correzione 131
E. Diabete e cure palliative 133

IX. Diabete mellito e normative 135
A. Certificazione per la patente di guida 135
B. Invalidità civile 137
C. Presidi sanitari per i soggetti affetti da diabete mellito 138
D. Farmaci con prescrizione soggetta a piano terapeutico 139

X. Strategie per il miglioramento della cura del diabete 140

Appendice: indicatori 142

INTRODUZIONE

Il diabete mellito è una malattia cronica complessa che richiede:

- continui e molteplici interventi sui livelli glicemici e sui fattori di rischio cardiovascolare, finalizzati alla prevenzione delle complicanze acute e croniche;
- un'attività educativa della persona con diabete, finalizzata all'acquisizione delle nozioni necessarie all'autogestione della malattia;
- il trattamento delle complicanze della malattia, qualora presenti.

L'efficacia dell'insieme di questi interventi nel migliorare gli esiti della malattia è sostenuta da numerose evidenze scientifiche.

Gli *Standard italiani per la cura del diabete mellito* qui proposti sono stati redatti dalle due società scientifiche diabetologiche italiane (AMD e SID) con l'intento di fornire ai clinici, ai pazienti, ai ricercatori e a quanti sono coinvolti nella cura del diabete raccomandazioni per la diagnosi e il trattamento del diabete e delle sue complicanze, nonché obiettivi di trattamento – suffragati dal grado di evidenza scientifica – sui quali basare le scelte terapeutiche; infine, strumenti di valutazione della qualità della cura, finalizzati alla realtà italiana. Essi costituiscono il modello di riferimento scientifico per la cura del diabete, sia per gli obiettivi sia per i processi. Il progetto si propone di condividere con i diabetologi italiani e tutte le figure professionali mediche e non mediche impegnate nella cura del diabete modelli e obiettivi di cura comuni per l'assistenza ai pazienti diabetici nella nostra realtà nazionale. Gli *Standard italiani per la cura del diabete mellito* potranno porsi come riferimento scientifico per la gestione integrata, il *disease management*, l'accreditamento professionale, la necessità quotidiana negli ambiti aziendali di creare percorsi diagnostico terapeutici efficaci ed efficienti.

Il livello delle prove scientifiche alla base di ogni raccomandazione è stato classificato secondo quanto previsto dal *Piano nazionale delle linee-guida* (www.pnlg.it). (Tabella 1). Il documento riporta gli obiettivi ritenuti "desiderabili" nella gestione della maggior parte delle persone affette da diabete; preferenze individuali, comorbilità e altri fattori legati al singolo paziente possono, tuttavia, giustificare scelte diverse, come anche valutazioni più approfondite o la gestione dei pazienti da parte di altri specialisti. Per informazioni più dettagliate si consiglia di fare riferimento sia alle linee-guida citate, sia alla bibliografia dei singoli capitoli.

Tabella 1
Livelli di prova e forza delle raccomandazioni

LIVELLI DI PROVA	
Prove di tipo	
I	Prove ottenute da più studi clinici controllati randomizzati e/o da revisioni sistematiche di studi randomizzati
II	Prove ottenute da un solo studio randomizzato di disegno adeguato
III	Prove ottenute da studi di coorte non randomizzati con controlli concorrenti o storici o loro metanalisi
IV	Prove ottenute da studi retrospettivi tipo caso-controllo o loro metanalisi
V	Prove ottenute da studi di casistica ("serie di casi") senza gruppo di controllo
VI	Prove basate sull'opinione di esperti autorevoli o di comitati di esperti come indicato in linee-guida o consensus conference, o basate su opinioni dei membri del gruppo di lavoro responsabile di queste linee-guida
FORZA DELLE RACCOMANDAZIONI	
Forza	
A	L'esecuzione di quella particolare procedura o test diagnostico è fortemente raccomandata. Indica una particolare raccomandazione sostenuta da prove scientifiche di buona qualità, anche se non necessariamente di tipo I o II
B	Si nutrono dei dubbi sul fatto che quella particolare procedura o intervento debba sempre essere raccomandata, ma si ritiene che la sua esecuzione debba essere attentamente considerata
C	Esiste una sostanziale incertezza a favore o contro la raccomandazione di eseguire la procedura o l'intervento
D	L'esecuzione della procedura non è raccomandata
E	Si sconsiglia fortemente l'esecuzione della procedura

LA METODOLOGIA

Esistono diverse linee-guida internazionali sul diabete mellito: in particolare gli *Standards of medical care* dell'American Diabetes Association (ADA), rappresentano da molti anni un riferimento per i diabetologi per la loro pragmaticità e l'aggiornamento sistematico, corredato per ogni raccomandazione dai livelli dell'evidenza. Non sempre tuttavia standard di cura creati per altre popolazioni e altre situazioni sociosanitarie sono applicabili alla realtà italiana; d'altra parte, è opportuno che su alcune divergenze esistenti nell'ambito della comunità diabetologica internazionale, venga assunta una posizione nazionale per l'applicazione nella clinica.

Sulla base delle indicazioni della International Diabetes Federation (*The IDF does not recommend 'reinventing the wheel', but does strongly encourage the redesign of the wheel to suit local circumstances*), per ovvie considerazioni di utilizzo razionale delle risorse umane ed economiche, la prima edizione degli *Standard italiani per la cura del diabete*, del 2007, venne costruita come "linea-guida derivata" e realizzata attraverso la valutazione critica del documento originale del 2006 dell'ADA e di altre linee-guida internazionali o, quando necessario, delle fonti primarie disponibili in letteratura, adattandole e finalizzandole alla realtà italiana. Già nel 2007 il documento era integrato con le linee-guida italiane preesistenti, con dati e annotazioni sulla specifica situazione italiana e con aspetti non considerati dal documento dell'ADA; e in particolare, con il fine di fornire degli strumenti di verifica, con la presentazione degli indicatori di processo o di esito, già sperimentati con il File dati AMD.

In questa nuova versione 2009-2010 il documento, seppur ispirato al modello degli *Standards of medical care* dell'ADA, si è reso totalmente autonomo negli aggiornamenti e nelle integrazioni, con lo sviluppo di nuovi capitoli e la completa revisione di altri. Anche l'area degli indicatori è stata rinnovata alla luce dall'esperienza degli *Annali* AMD, nell'ottica di pervenire a un set d'indicatori più essenziale e in grado di consentire anche confronti con le realtà assistenziali di altri paesi.

IL PROCESSO

Il processo che ha portato a questi *Standard italiani per la cura del diabete* può essere così sinteticamente descritto:

- I Committenti del progetto sono i Consigli direttivi nazionali di AMD e SID. Essi hanno richiesto l'aggiornamento del precedente documento del 2007, redatto da esperti e discusso da una giuria multidisciplinare, già ratificato come documento ufficiale di posizione delle società scientifiche.
- Il Gruppo di Redazione, costituito da 25 diabetologi con un Comitato di Coordinamento di quattro diabetologi, ha curato l'aggiornamento o il rifacimento degli argomenti specifici del testo, oltre alla aggiunta di alcuni temi specifici emergenti, non trattati nella versione precedente.
- Per garantire la migliore efficacia applicativa del documento è stata istituita una Giuria il più possibile interdisciplinare, costituita – oltre che da diabetologi – da altri medici specialisti e membri di altre professioni sanitarie comunque implicati della cura delle persone con diabete e da membri laici.
- La prima stesura del testo aggiornato è stata pubblicata per 20 giorni online sui website di AMD e SID e un indirizzo di posta elettronica cui fare riferimento per le comunicazioni sul tema è stato messo a disposizione dei soci delle due società e di chiunque volesse intervenire con critiche, suggerimenti, integrazioni. Tali suggerimenti e critiche hanno ampiamente integrato le osservazioni e i suggerimenti forniti dai membri della giuria. Sono stati ricevuti e valutati per possibili integrazioni o modifiche del testo i suggerimenti di 30 persone, cui va il ringraziamento di AMD e SID per il prezioso contributo in dati di letteratura, idee, suggerimenti. Valutati analiticamente e criticamente i nuovi contributi, dopo un ampio confronto all'interno del gruppo di scrittura, il Gruppo di Redazione ha curato la versione tecnica finale del documento.
- Quest'ultimo ha, infine, ottenuto l'approvazione dei Consigli direttivi nazionali di AMD e SID.
- I nomi di tutti i partecipanti sono riportati a pag. 2.

Il documento sarà pubblicato oltre che in questa versione cartacea, in una versione online, sui website di AMD e SID e in versione pocket, per una più ampia diffusione. È previsto un aggiornamento del documento, a cura di una Commissione nominata allo scopo, ogni due anni.

RIASSUNTO DELLE REVISIONI DEGLI *STANDARD ITALIANI PER LA CURA DEL DIABETE MELLITO 2009-2010*

Sezioni aggiunte

Nel capitolo *V. Cura del diabete*:

- G. Chirurgia bariatrica
- H. Trapianto di pancreas o di isole pancreatiche

Nel capitolo *VIII. Cura del diabete in contesti specifici*:

- E. Diabete e cure palliative

Revisioni dei capitoli

I. Classificazione e diagnosi

A. Criteri diagnostici
- Inserimento della raccomandazione ad utilizzare l'HbA_{1c}, come parametro diagnostico.
- Aggiunta dell'HbA_{1c} ai parametri indicativi di alterata glicemia.

B. Classificazione
- Aggiunta della variante LADA al diabete di tipo 1.
- Sostituzione di "Altri tipi specifici di diabete" con diabete monogenico e diabete secondario.

II. Screening del diabete tipo 2
- Inserimento di alterati valori di HbA_{1c} nella tabella relativa ai soggetti ad alto rischio di diabete.
- Abolizione della tabella del Diabetes Risk Score, che viene ora soltanto riportata in bibliografia.

III. Screening e diagnosi del diabete gestazionale
- Inserimento dei risultati dello studio HAPO e relativa voce bibliografica, con illustrazione della proposta del Fifth International Symposium on Diabetes and Pregnancy dei nuovi criteri diagnostici e di screening.

IV. Prevenzione primaria del diabete tipo 2
- Inserimento di una raccomandazione per bambini e adolescenti ad elevato rischio di diabete tipo 2.
- Inserimento di una raccomandazione sul timing del follow-up in soggetti con IFG e/o IGT.

V. La cura del diabete

B. Controllo glicemico

1. Valutazione del controllo glicemico

a) Emoglobina glicata
- Rafforzamento della forza della raccomandazione all'uso dell'emoglobina glicata nella valutazione del controllo glicemico.
- Revisione del capitolo con inserimento di una nuova raccomandazione conseguente alle "Raccomandazioni per l'implementazione della standardizzazione internazionale dell'emoglobina glicata in Italia".

b) Autocontrollo glicemico
- Revisione di una raccomandazione sulle indicazioni all'autocontrollo e inserimento di tre nuove raccomandazioni sull'utilizzo del monitoraggio glicemico continuo (CGM).

2. Obiettivi glicemici
- Revisione completa delle raccomandazioni e del commento alla luce della più recente letteratura.

C. Educazione terapeutica
- Revisione delle raccomandazioni e inserimento delle voci bibliografiche relative al modello educativo-terapeutico della Group Care.

D. Attività fisica
- Revisione di una raccomandazione sull'esercizio fisico contro resistenza.

E. Terapia Medica Nutrizionale
- Il capitolo è stato riorganizzato con revisione delle raccomandazioni (generali; prevenzione primaria; trattamento del diabete con una tabella sulle indicazioni generali nella composizione della dieta nel diabetico non complicato; interventi specifici nel diabete tipo 1; nella gravidanza e nella lattazione; in presenza di comorbilità acute e croniche).

F. Terapia Farmacologica

1. Diabete di tipo 1
- Inserimento di una raccomandazione sullo schema insulinico di prima scelta e sulla terapia CSII.
- Revisione completa del commento alla luce della più recente letteratura.

2. Diabete di tipo 2
- Integrazione della raccomandazione sulla metformina.
- Revisione completa del commento alla luce della più recente bibliografia.
- Inserimento di una flow-chart.

I. Valutazione psicosociale nella terapia del diabete
- Revisione di una raccomandazione e inserimento nel commento delle indicazioni alla formazione dell'operatore sanitario per la valutazione psicosociale.

O. Assistenza Integrata del paziente diabetico
- Revisione completa del capitolo sulla base delle pubblicazioni del Progetto IGEA, dell'accordo tra le società scientifiche diabetologiche e della medicina generale "Assistenza integrata alla persona con diabete di tipo 2" e della più recente letteratura.

VI. Prevenzione e gestione delle complicanze del diabete

A. Malattia cardiovascolare

1. Valutazione del rischio cardiovascolare globale
- Sono stati inseriti un commento e una raccomandazione sull'importanza dell'intervento intensivo e multifattoriale.

2. Iperglicemia
- Sono stati inseriti una raccomandazione e un commento.

3. Dislipidemia e suo trattamento
- Sono stati inseriti commenti e raccomandazioni sull'importanza di apoB/apoA1.

4. Ipertensione e suo trattamento
- Sono stati inseriti una raccomandazione e un commento sulle donne in gravidanza.

5. Cessazione del fumo.
- È stato inserito un commento sull'utilizzo della vareniclina.

6. Farmaci antiaggreganti piastrinici
   - È stata modificata la raccomandazione relativa alla prevenzione primaria e ampliato il commento.
7. Screening e trattamento della malattia cardiovascolare
   - È stata inserita una raccomandazione sull'uso dei glitazoni.

B. Screening e trattamento della nefropatia diabetica
   - È stato ampliato il commento.

C. Screening e trattamento della retinopatia diabetica
   - È stata inserita una raccomandazione sul trattamento con anti-VEGF nei pazienti ad alto rischio di perdita della vista.

D. Screening e trattamento della neuropatia diabetica
   - È stato inserito un commento sulla valutazione clinica. È stata effettuata una revisione dei farmaci di prima scelta per il trattamento.

F. Cura del piede
   - È stata inserita una raccomandazione sull'importanza del team multidisciplinare.
   - È stata inserita una raccomandazione sull'importanza delle tecniche endovascolari.
   - È stato ampliato il commento.

VII. Cura del diabete in popolazioni specifiche

A. Cura del diabete in bambini e adolescenti
   - È stato aggiunto un paragrafo (e relative raccomandazioni) sulla terapia insulinica (MDI e microinfusori). A parte aspetti specifici di questa fascia di età, più in generale, comunque, si continua a fare riferimento al capitolo sulla terapia degli adulti.

B. Cura del diabete prima e durante la gravidanza
   - Il capitolo è stato riorganizzato, individuando più chiaramente (sia nelle raccomandazioni iniziali che nel commento) le parti sul pre-concepimento, sul diabete pre-gestazionale e sul gestazionale.

- Sono stati citati, e inseriti in bibliografia, il documento ADA sul *pre-existing diabetes* (estratto dal volume dell'ADA presentato nel 2008 al congresso annuale di San Francisco), le raccomandazioni finali del 5° workshop sul GDM di Chicago, la pubblicazione dell'HAPO Study, le *Clinical Guidelines 2008* della NICE, oltre ad alcuni articoli pubblicati di recente.
  - Sono stati inseriti una raccomandazione e un paragrafo sull'uso dell'acido folico, e un accenno all'uso del monitoraggio continuo del glucosio.
- Per quanto riguarda gli analoghi rapidi, è stato differenziato il *grading* delle evidenze per aspart e lispro, essendo nel frattempo stati pubblicati i dati del RCT su aspart.

VIII. Cura del diabete in contesti specifici

A. Cura del diabete in ospedale
   - Gli obiettivi glicemici sono stati modificati, sia per i pazienti critici sia per i pazienti non critici, alla luce della discussione scientifica in atto. Conseguentemente sono state cambiate le raccomandazioni e il commento.
   - È stata aggiunta una raccomandazione relativa alla gestione dei pazienti trattati con farmaci potenzialmente iperglicemizzanti (steroidi, ecc.).
   - Il commento sulle Unità coronariche è stato aggiornato e separato da quello sulle Unità di Terapia Intensiva mediche.
   - È stato redatto un commento unico per le Unità di Terapia Intensiva (mediche e chirurgiche), espandendolo rispetto alla versione precedente e sottolineando le criticità emerse dagli studi pubblicati nell'ultimo anno.
   - Nella Tabella 26 è stato modificato l'algoritmo di Yale, inserendo la seconda versione di Goldberg, pubblicata su *Diabetes Spectrum*, con target glicemici più elevati (100-139 mg/dl).

IX. Diabete mellito e normative

C. Farmaci con prescrizione soggetta a piano terapeutico
   - Le indicazioni per la compilazione dei piani terapeutici sono state aggiornate con le modificazioni intervenute per glitazonici, statine ad alte dosi, associazione simvastatina-ezetimibe, glargine.
   - È stato aggiunto un paragrafo sul piano terapeutico e monitoraggio AIFA per le incretine.

Appendice: Indicatori

- Il capitolo è stato rivisto con più estese considerazioni sulla qualità dei database e le modalità per ottimizzarla e con l'analisi di un'esperienza italiana che ha permesso di valutare i risultati professionali di un gruppo di servizi di diabetologia utilizzando alcuni indicatori di struttura, processo ed esito prodotti a partire da un set di dati (File Dati AMD) estraibile da cartelle cliniche informatizzate.
- La tabella degli indicatori è stata strutturata in modo diverso.

PRINCIPALI LINEE-GUIDA DI CARATTERE GENERALE SUL DIABETE CONSULTATE PER LA STESURA DEL DOCUMENTO

- American Diabetes Association. Standards of medical care in Diabetes 2009. *Diabetes Care* 2009 32:S13-S61. *http://care.diabetesjournals.org/content/32/Supplement_1/S13.full* (visitato il 28/12/2009).
- International Diabetes Federation. Global Guidelines for Type 2 Diabetes. August 2005. *http://www.idf.org/home/index.cfm?unode=B7462CCB-3A4C-472C-80E4-710074D74AD3* (visitato il 28/12/2009).
- International Diabetes Federation. Guideline for Management of Postmeal Glucose. 2007. *http://www.idf.org/guideline_postmeal* (visitato il 28/12/2009).

- International Diabetes Federation. Global Guideline on pregnancy and diabetes. 2009. *http://www.idf.org/global-guideline-pregnancy-and-diabetes* (visitato il 28/12/2009).
- International Diabetes Federation. IDF Guideline on self-monitoring of blood glucose in non-insulin treated type 2 diabetes. 2009. *http://www.idf.org/idf-guideline-self-monitoring-blood-glucose-non-insulin-treated-type-2-diabetes* (visitato il 28/12/2009).
- International Diabetes Federation. IDF Guideline on Oral Health for People with Diabetes. 2009 *http://www.idf.org/idf-guideline-oral-health-people-diabetes* (visitato il 28/12/2009).
- National Institute for Clinical Excellence (May 2008). Type 2 diabetes: the management of type 2 diabetes (update). *http://guidance.nice.org.uk/CG66* (visitato il 28/12/2009).
- National Institute for Clinical Excellence (May 2009). Type 2 Diabetes – newer agents (partial update of CG66). *http://guidance.nice.org.uk/CG87* (visitato il 28/12/2009).
- National Institute for Clinical Excellence (2008).Diabetes in pregnancy: management of diabetes and its complications from pre-conception to the postnatal period. *http://guidance.nice.org.uk/CG63* (visitato il 28/12/2009).
- Canadian Diabetes Association 2008 Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Management of Diabetes in Canada. September 2008, Volume 32, Supplement 1:S1-S201. *http://www.diabetes.ca/files/cpg2008/cpg-2008.pdf* (visitato il 28/12/2009).
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network. SIGN 55. Management of Diabetes, 2001. *http://sign.ac.uk/pdf/sign55.pdf* (visitato il 28/12/2009).
- Ministry of Health - New Zealand Guidelines Group Management of Type 2 Diabetes. Best Practice Evidencebased Guideline. March 2003. *http://www.nzgg.org.nz/guidelines/0036/Diabetes_full_text.pdf* (visitato il 28/12/2009).
- National Evidence Based Guidelines for the Management of Type 2 Diabetes Mellitus. Australian Centre for Diabetes Strategies Prince of Wales Hospital, Sydney for the Diabetes Australia Guideline Developement Consortium (updated 2005). *http://www.nhmrc.gov.au/publications/synopses/di7todi13syn.htm* (visitato il 28/12/2009).
- The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome. International Diabetes Federation, 2006. *http://www.idf.org/webdata/docs/MetS_def_update2006.pdf* (visitato il 28/12/2009).
- The IDF consensus definition of the Metabolic Syndrome in Children and Adolescents. International Diabetes Federation, 2007. *http://www.idf.org/webdata/docs/Mets_definition_children.pdf* (visitato il 28/12/2009).
- Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA, Fruchart JC, James WP, Loria CM, Smith SC Jr; International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; International Association for the Study of Obesity. *Circulation* 2009;120:1640-1645.
- EASD/ESC. Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases: executive summary: The Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for the Study of Diabetes. *Eur Heart J 2007*;28:88-136. *http://www.easd.org/UpApplications/UpArea/escandeasdguidelines.pdf* (visitato il 28/12/2009).
- ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2009. *Pediatric Diabetes* 2009:10 (Suppl 12). *http://www.ispad.org/FileCenter.html?CategoryID=5* (visitato il 28/12/2009).
- Brown AF, Mangione CM, Saliba D, Sarkistan CA. California Healthcare Foundation/American Geriatric Society Panel on Improving Care for Elders with Diabetes: Guidelines for improving the care of the older person with diabetes mellitus. *J Am Geriatr Soc* 2003;51(5 Suppl Guidelines):S265-80. *http://www.americangeriatrics.org/education/cp_index.shtml* (visitato il 28/12/2009).
- Clinical Guidelines for Type 2 Diabetes Mellitus European Union Geriatric Medicine Society. *http://www.eugms.org/ documents/clinicalguidelinediabetes.pdf* (visitato il 28/12/2009).
- Definition and diagnosis of diabetes mellitus and intermediate hyperglycemia: report of a WHO/IDF consultation. 1. Diabetes mellitus – diagnosis. 2. Diabetes mellitus – classification. 3. Hyperglycemia. 4. Glucose tolerance test. I. World Health Organization. II. International Diabetes Federation. 2006 *http://www.who.int/diabetes/publications/Definition%20and%20diagnosis%20of%20diabetes_new.pdf* (visitato il 28/12/2009).

LINEE-GUIDA E RACCOMANDAZIONI ITALIANE SUL DIABETE CONSULTATE PER LA STESURA DEL DOCUMENTO

- Linee-guida per lo screening, la diagnostica e il trattamento della retinopatia diabetica in Italia. A cura di: AMD, ANAAO-ASSOMED, Consorzio Mario Negri Sud, FAND-AID, FIMMG, Gruppo di Studio Complicanze Oculari della Società Italiana di Diabetologia, SID, SIR, SOI-APIMO-AMOI, Tribunale dei Diritti del Malato.

2002. *http://www.aemmedi.it/linee-guida-e-raccomandazioni/pdf/2002-screening-diagnostica-trattamento-retinopatia-diabetica.pdf* (visitato il 28/12/2009).
- Linee-guida per la prevenzione cardiovascolare nel paziente diabetico. A cura di AMD, SID, FAND, SIIA, FIC, SIMG, Forum per la prevenzione delle Malattie Cardiovascolari, SISA, Gruppo Cochrane Collaboration Italia. 2002. *http://www.siditalia.it/DownLoad/Gruppi_di_Studio/Pubblicazioni/linee%20guida%20aterosclerosi.pdf* (visitato il 28/12/2009).
- AMD, SIMG, SID. L'assistenza al paziente diabetico: raccomandazioni cliniche ed organizzative di AMD-SID-SIMG. 2001. *http://www.aemmedi.it/linee-guida-e-raccomandazioni/pdf/2001-assistenza-paziente-diabetico.pdf* (visitato il 28/12/2009).
- ISS, CCM GESTIONE INTEGRATA del diabete mellito di tipo 2 nell'adulto Documento di indirizzo Il Pensiero Scientifico Editore, 2008. *http://www.siditalia.it/documenti/2008-gestione-integrata.pdf* (visitato il 28/12/2009).
- AMD, SID,FIMMG, SIMG, SNAMI, SNAMID. L'assistenza integrata alla persona con diabete mellito tipo 2. *http://www.fimmg.org/c/document_library/get_file?p_l_id=10523&folderId=12137&name=DLFE-7.pdf* (visitato il 28/12/2009).
- AMD, SID. Raccomandazioni sull'uso dell'autocontrollo domiciliare della glicemia. 2003. *http://www.aemmedi.it/linee-guida-e-raccomandazioni/index.asp?anno=2003* (visitato il 28/12/2009).
- Documento di Consenso Internazionale sul Piede Diabetico. Seconda Edizione Italiana. A cura del Gruppo di studio Interassociativo "Piede Diabetico" della Società Italiana di Diabetologia e della Associazione Medici Diabetologi. 2005. *http://www.aemmedi.it/linee-guidae-raccomandazioni/index.asp?anno=2005* (visitato il 28/12/2009).
- Gruppo di Studio SID "Nefropatia Diabetica". Linee-guida per lo screening, il monitoraggio, la prevenzione e il trattamento della nefropatia diabetica. *Il Diabete* 2006;18:30-52. *http://www.thesaurus-amd.it/pdf/lg_SID_2006_nefropatia_diabetica.pdf* (visitato il 28/12/2009).
- AMD, ADI, SID. La terapia dietetica nella gravidanza diabetica. Raccomandazioni. 2006. *http://www.siditalia.it/Pubblicazioni/2006-terapia-dietetica-gravidanza-diabetica.pdf* (visitato il 28/12/2009).
- Gruppo di Studio SID "Diabete e Gravidanza". Diabete gestazionale: aspetti critici dello screening e della diagnosi. *Il Diabete* 2000;12:309-319. *http://www.thesaurus-amd.it/pdf/lg_itagestazionale.pdf* (visitato il 28/12/2009).
- Gruppo di Studio SID "Diabete e Gravidanza". Programmazione della gravidanza nelle donne affette da diabete. *Il Diabete* 2000;12:164-167. *http://www.thesaurus-amd.it/pdf/lg_itaprogrammazione.pdf* (visitato il 28/12/2009).

I. DIAGNOSI, NOSOGRAFIA E FATTORI DI RISCHIO DI DIABETE

A. CRITERI DIAGNOSTICI

RACCOMANDAZIONI

In *assenza* dei sintomi tipici della malattia (poliuria, polidipsia e calo ponderale), la diagnosi di diabete deve essere posta con il riscontro, confermato in almeno due diverse occasioni di:

- glicemia a digiuno ≥ 126 mg/dl (con dosaggio su prelievo eseguito al mattino, alle ore 8 circa, dopo almeno 8 ore di digiuno)

oppure

- glicemia ≥ 200 mg/dl 2 ore dopo carico orale di glucosio (eseguito con 75 g)

(**Livello della prova III, Forza della raccomandazione A**)

oppure

- HbA_{1c} ≥ 6,5% (solo con dosaggio standardizzato secondo raccomandazioni di cui a pag. 30)

(**Livello della prova III, Forza della raccomandazione A***)

* A condizione che il dosaggio dell'HbA_{1c} sia standardizzato, allineato a IFCC e che si tenga conto dei fattori che possono interferire con il dosaggio della glicata.

In *presenza* di sintomi tipici della malattia, la diagnosi di diabete deve essere posta con il riscontro, anche in una sola occasione di:

- glicemia casuale ≥ 200 mg/dl (indipendentemente dall'assunzione di cibo).

(**Livello della prova III, Forza della raccomandazione A**)

Ai fini diagnostici e di screening la misurazione della glicemia deve essere effettuata su plasma venoso e massima cura deve essere posta nell'appropriata manipolazione del campione (fase pre-analitica). L'uso del glucometro è sconsigliato, in quanto genera misurazioni non standardizzabili. Il glucometro può essere impiegato per un pre-screening ambulatoriale individuale o di massa al fine di individuare soggetti con valori suggestivi di diabete e meritevoli di uno screening formale con misurazione della glicemia su plasma venoso in laboratorio. (**Livello della prova III, Forza della raccomandazione A**)

Per formulare la diagnosi di diabete *non* sono necessarie le misurazioni di:

- glicemia post-prandiale o profilo glicemico;
- insulinemia basale o durante OGTT;
- C-peptide;
- autoanticorpi.

(**Livello della prova III, Forza della raccomandazione E**)

I seguenti valori dei principali parametri glicemici sono considerati meritevoli di attenzione in quanto identificano soggetti a rischio di diabete e di malattia cardiovascolare, per i quali, comunque, dovrebbe essere evitato l'uso del termine pre-diabete:

- glicemia a digiuno 100-125 mg/dl (condizione nota anche come alterata glicemia a digiuno o *impaired fasting glucose* o IFG)
- glicemia 2 ore dopo carico orale di glucosio 140-199 mg/dl (condizione nota come ridotta tolleranza ai carboidrati o *impaired glucose tolerance* o IGT).
- HbA_{1c} 6,00-6,49% (solo con dosaggio allineato con il metodo DCCT/UKPDS)

(**Livello della prova III, Forza della raccomandazione B**)

Nei soggetti con HbA_{1c} non ottimale, IFG e/o IGT deve essere ricercata la presenza di altri fattori di rischio di diabete (obesità, familiarità per diabete, ecc.) al fine di programmare un intervento per ridurre il rischio della malattia. In tali soggetti è anche opportuno ricercare la presenza di eventuali altri fattori di rischio cardiovascolare (dislipidemia, ipertensione, ecc.) per definire il rischio cardiovascolare globale e instaurare gli opportuni provvedimenti terapeutici. (**Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B**)

Nei soggetti con IFG, soprattutto in presenza di altri fattori di rischio di diabete, può essere utile l'esecuzione del test con carico orale di glucosio per una migliore definizione diagnostica e prognostica del disturbo metabolico. (**Livello della prova VI, Forza della raccomandazione C**)

La sindrome metabolica (vedi Tabella 3) è una condizione a elevato rischio di diabete la cui presenza va ricercata con attenzione sia al momento della prima osservazione del paziente che nel successivo follow-up. (**Livello della prova III, Forza della raccomandazione B**)

B. CLASSIFICAZIONE

Tabella 1
Nosografia del diabete

Diabete tipo 1	È causato da distruzione β-cellulare, su base autoimmune o idiopatica, ed è caratterizzato da una carenza insulinica assoluta (la variante LADA, *Latent Autoimmune Diabetes in Adult*, ha decorso lento e compare nell'adulto).
Diabete tipo 2	È causato da un deficit parziale di secrezione insulinica, che in genere progredisce nel tempo ma non porta mai a una carenza assoluta di ormone e che si instaura spesso su una condizione, più o meno severa, di insulino-resistenza su base multifattoriale.
Diabete gestazionale	È causato da difetti funzionali analoghi a quelli del diabete tipo 2, viene diagnosticato per la prima volta durante la gravidanza e in genere regredisce dopo il parto per poi ripresentarsi spesso a distanza di anni con le caratteristiche del diabete tipo 2.
Diabete monogenico	È causato da difetti genetici singoli che alterano secrezione e/o azione insulinica (es. MODY, diabete lipoatrofico, diabete neonatale).
Diabete secondario	È conseguenza di patologie che alterano la secrezione insulinica (es. pancreatite cronica o pancreasectomia) o l'azione insulinica (es. acromegalia o ipercortisolismo) o dipende dall'uso cronico di farmaci (es. steroidi, antiretrovirali, antirigetto) o dall'esposizione a sostanze chimiche.

Tabella 2
Caratteristiche cliniche differenziali del diabete tipo 1 e tipo 2

	TIPO 1	TIPO 2
Prevalenza	Circa 0,3%	Circa 5%
Sintomatologia	Sempre presente Spesso eclatante e a inizio brusco	Spesso modesta o assente
Tendenza alla chetosi	Presente	Assente
Peso	Generalmente normale	Generalmente in eccesso
Età all'esordio	Più comunemente < 30 anni	Più comunemente > 40 anni
Comparsa di complicanze croniche	Non prima di alcuni anni dopo la diagnosi	Spesso presenti al momento della diagnosi
Insulina circolante	Ridotta o assente	Normale o aumentata
Autoimmunità	Presente	Assente
Terapia	Insulina necessaria sin dall'esordio	Dieta, farmaci orali, analoghi GLP-1, insulina

COMMENTO

È stato da poco pubblicato il rapporto di un Comitato di Esperti nominati dall'American Diabetes Association (ADA), dalla European Association for the Study of Diabetes (EASD) e dall'International Diabetes Federation (IDF) per rivalutare gli attuali criteri diagnostici per il diabete. Tale comitato, che includeva anche due italiani, ha ritenuto opportuno suggerire che per la diagnosi di diabete sia più affidabile usare l'HbA_{1c} della glicemia (1). Ciò a condizione che il dosaggio di tale parametro sia eseguito con un metodo allineato con lo standard DCCT/UKPDS e che non sussistano condizioni che rendano problematica l'interpretazione del valore di HbA_{1c} misurato (2). Tali condizioni includono il diabete tipo 1 in rapida evoluzione, la gravidanza, emoglobinopatie, malaria, anemia cronica, anemia emolitica, recente emorragia, recente trasfusione, splenectomia, uremia, marcata iperbilirubinemia, marcata ipertrigliceridemia, marcata leucocitosi, alcolismo. L'HbA_{1c} sembra essere un parametro più affidabile e raccomandabile rispetto alla glicemia per i seguenti motivi: a) ha una migliore standardizzazione del dosaggio (se allineato con DCCT/UKPDS); b) è espressione della glicemia media di un lungo periodo e non di un singolo momento; c) ha una minore variabilità biologica; d) ha una minore instabilità pre-analitica; e) non ha nessuna necessità di un prelievo dopo 8 ore di digiuno o di un prelievo dopo glucosio orale; f) non soffre di alcuna influenza da parte di perturbazioni acute (es. stress da prelievo); g) è lo stesso parametro usato per il monitoraggio

Tabella 3
Criteri diagnostici della sindrome metabolica

ANORMALITÀ	AHA-NHBLI Qualsiasi combinazione di 3 anormalità	IDF Obesità centrale e 2 ulteriori anormalità	NCEP-ATPIII Qualsiasi combinazione di 3 anormalità	OMS Alterazioni glicemiche o insulino-resistenza e 2 ulteriori anormalità
Alterazioni glicemiche	FPG > 100 mg/dl o diabete noto	FPG > 100 mg/dl o diabete noto	FPG > 100 mg/dl o diabete noto	FPG > 100 mg/dl o IGT o diabete noto
Insulino-resistenza				M-clamp nel quartil e inferiore della popolazione
Obesità centrale	Circonferenza addominale ≥ 102 cm nell'uomo e ≥ 88 cm nella donna	Circonferenza addominale ≥ 94 cm nell'uomo e ≥ 80 cm nella donna di razza caucasica (differenti cut-off per individui di altre etnie)	Circonferenza addominale ≥ 102 cm nell'uomo e ≥ 88 cm nella donna	Rapporto vita/fianchi > 0,90 nell'uomo e > 0,85 nella donna e/o BMI ≥ 30
Ipertensione arteriosa	Sistolica ≥ 130 e/o diastolica ≥ 85 mmHg e/o trattamento antipertensivo	Sistolica ≥ 130 e/o diastolica ≥ 85 mmHg e/o trattamento antipertensivo	Sistolica ≥ 130 e/o diastolica ≥ 85 mmHg	Sistolica ≥ 140 e/o diastolica ≥ 90 mmHg
Ipertrigliceridemia	≥ 150 mg/dl o terapia ipolipemizzante	≥ 150 mg/dl o terapia ipolipemizzante	≥ 150 mg/dl	
Basso colesterolo HDL	< 40 mg/dl nell'uomo e < 50 mg/dl nella donna, o trattamento ipolipemizzante	< 40 mg/dl nell'uomo e < 50 mg/dl nella donna, o trattamento ipolipemizzante	< 40 mg/dl nell'uomo e < 50 mg/dl nella donna, o trattamento ipolipemizzante	
Dislipidemia				Trigliceridi ≥ 150 mg/dl e/o C-HDL < 35 mg/dl nell'uomo e < 39 mg/dl nella donna
Micro-albuminuria				UAE > 20 µg/min o ACR > 30 mg/g

BMI, indice di massa coporea (*Body Mass Index*); C-HDL, colesterolo HDL (lipoproteine a bassa densità, *high density lipoprotein*); UAE, escrezione urinaria di albumina (*urinary albumin excretion*); ACR, rapporto albumina/creatinina (*albumin-to-creatinine ratio*).
Nota: Un recente documento di un gruppo di esperti di varie istituzioni, incluse AHA e IDF, ha convenuto sull'opportunità di adeguarsi ai criteri AHA-NHBLI (*Circulation* 11/11/2009).

clinico del diabete. Il rapporto enfatizza il concetto che il dosaggio della glicemia è molto meno accurato e preciso di quanto molti ritengano (3) e che più del 12% dei soggetti in cui viene misurata la glicemia potrebbero essere classificati in maniera erronea (4), anche per instabilità pre-analitica (5).

Utilizzando dati epidemiologici provenienti da 28.000 soggetti in cui è stata valutata la relazione tra HbA_{1c} e prevalenza di retinopatia (inclusi i dati dei tre studi utilizzati nel 1999 per definire l'abbassamento della soglia diagnostica della glicemia da 140 a 126 mg/dl), il Comitato di Esperti ADA/EASD/IDF ha identificato il valore di $HbA_{1c} \geq 6{,}5\%$ come cut-point diagnostico di diabete. Al di sotto di tale livello la retinopatia diabetica, utilizzata come marcatore della presenza di malattia, è virtualmente assente e non vi sarebbe quindi diabete (6). La diagnosi richiede una conferma con un secondo dosaggio di HbA_{1c}.

Il Comitato di Esperti ADA/EASD/IDF ha anche indicato valori di HbA_{1c} non diagnostici di diabete ma meritevoli di attenzione. In particolare, pur convenendo che esiste un *continuum* senza una vera soglia nella relazione fra valore di glicemia/HbA_{1c} e rischio di diabete, è stato suggerito che i soggetti con HbA_{1c} compresa fra 6,00 e 6,49% (dosaggio allineato con DCCT/UKPDS) hanno un elevato rischio di diabete e, quindi, meritano una particolare attenzione e un intervento per ridurre tale rischio (1). Nella definizione di quest'ultimo, soprattutto nei soggetti con $HbA_{1c} < 6{,}0\%$, vanno considerati ulteriori fattori di rischio quali la presenza di obesità (soprattutto centrale), di dislipidemia, di ipertensione, di quei fattori, cioè, che fanno parte del quadro della sindrome metabolica (7-10). In presenza di valori di $HbA_{1c} < 6{,}5\%$ non è richiesta una seconda determinazione per individuare i soggetti ad alto rischio di diabete.

Da notare che alcuni studi hanno mostrato un *continuum* anche nella relazione fra HbA_{1c} e malattia cardiovascolare (11).

Il Comitato di Esperti ADA/EASD/IDF ha convenuto che, laddove manchi la disponibilità di un dosaggio di HbA_{1c} allineato con lo standard DCCT/UKPDS o nei casi in cui il dosaggio di HbA_{1c} non sia affidabile per la presenza di condizioni cliniche particolari (vedi sopra), la diagnosi di diabete debba continuare a essere posta con l'approccio tradizionale, basato sulla glicemia a digiuno e dopo OGTT. Tuttavia, è stato espresso l'auspicio che, soprattutto nei paesi industrializzati dove la standardizzazione del dosaggio di HbA_{1c} è già una realtà o può essere realizzata senza grossi problemi, ci sia un rapido passaggio dalla diagnosi di diabete basata sulla glicemia a quella basata sulla HbA_{1c} (1).

Quanto ai criteri diagnostici di diabete basati sulla glicemia, validi per uomini e donne e in tutte le età, essi restano quelli raccomandati dalla Organizzazione Mondiale delle Sanità (OMS - World Health Organization, WHO) nel 2006 (12), quindi glicemia dopo 8 ore di digiuno $\geq$ 126 mg/dl, glicemia 2 ore dopo carico con glucosio orale $\geq$ 200 mg/dl (in entrambi i casi da confermare con un secondo test) oppure glicemia casuale $\geq$ 200 mg/dl in presenza di sintomi tipici. Solo lo stato di gravidanza prevede criteri diagnostici differenti (vedi capitolo successivo).

I criteri per definire le condizioni di IFG (alterata glicemia a digiuno) e di IGT (ridotta tolleranza glucidica) restano quelli raccomandati dall'ADA (13) e fatti propri sia dalla IDF sia dall'Associazione Medici Diabetologi (AMD) e dalla Società Italiana di Diabetologia (SID). Come è noto, l'OMS non ha condiviso la riduzione della soglia della condizione di IFG da 110 a 100 mg/dl (14). Tuttavia, un Comitato di Esperti nominato dall'OMS, in collaborazione con IDF, è attualmente al lavoro per considerare se queste categorie di rischio debbano essere confermate e quali debbano essere gli eventuali criteri diagnostici. Tale comitato valuterà anche la proposta del Comitato di Esperti ADA/EASD/IDF di utilizzare la HbA_{1c} come *gold standard* nella diagnosi di diabete ma dovrà tenere in conto la situazione assai complessa che nel Terzo e Quarto Mondo potrebbe rendere per ora impraticabile la standardizzazione del dosaggio di HbA_{1c} e quindi il suo uso per la diagnosi di diabete.

Le condizioni di IFG e IGT non rappresentano situazioni di malattia, ma solo condizioni di maggiore rischio di diabete (14-18) e di aterosclerosi e malattie cardiovascolari (1-23). È quindi di estrema importanza in tutti i soggetti con IFG e/o IGT ricercare la presenza di altri fattori di rischio cardiovascolare, al fine di instaurare tempestivamente gli opportuni provvedimenti terapeutici. IFG e IGT possono coesistere nello stesso individuo, ma sono spesso presenti in forma isolata. Nei soggetti con IFG, soprattutto quelli con altri fattori di rischio, può essere utile l'esecuzione del carico orale di glucosio (OGTT) per un migliore inquadramento diagnostico e prognostico dell'alterazione della glicemia, tenendo presente che una proporzione non trascurabile di questi soggetti presenta una risposta al carico di glucosio compatibile con la diagnosi di diabete.

Negli ultimi anni è stato suggerito dall'ADA l'utilizzo del termine "pre-diabete" per indicare le condizioni di IFG e IGT. Il Comitato di Esperti ADA/EASD/IDF ha suggerito di evitare l'uso del termine "pre-diabete" sia per le conseguenze psicologiche, sociali, sanitarie ed economiche che esso può comportare, sia perché un'elevata percentuale di soggetti con IFG e/o IGT e/o con HbA_{1c} non ottimale (valore fra 6,00 e 6,49%) non sviluppa il diabete (1). In Italia, solo il 20-25% dei soggetti con IFG e/o IGT sviluppa diabete nell'arco di 10 anni (18). Nella pratica clinica, pertanto, è preferibile definire IFG e IGT come condizioni di "disglicemia" o di "alterato metabolismo glicidico".

Il termine "pre-diabete" è adottato in Italia in ambito pediatrico per definire bambini e adolescenti con evidenza di autoimmunità β-cellulare, suscettibilità genetica al diabete tipo 1 e alterazione della secrezione insulinica. Come nell'età adulta, anche in età pediatrica la presenza di valori di glicemia $\geq$ 100 mg/dl a digiuno consente di porre diagnosi di IFG. In tal caso, è possibile il completamento dell'indagine con dati immunologici, genetici (HLA di rischio), metabolici (OGTT e IVGTT per valutare la prima fase della risposta insulinica). Il presupposto fisiopatologico di tale approfondimento diagnostico è dato dall'evidenza, anche in casistiche italiane, di una frequente evoluzione in diabete mellito tipo 1 in presenza di autoimmunità β-cellulare (Ab antinsulina [IAA], Ab antiglutammato decarbossilasi [GADA], Ab antitirosino fosfatasi IA2 [IA-2A]) (24,25). In queste circostanze, quindi, il termine "prediabete" sembra appropriato. Tuttavia, poiché non è disponibile al momento alcun approccio terapeutico in grado di arrestare il danno β-insulare e prevenire la malattia, la ricerca sistematica dei casi di "pre-diabete" e l'eventuale approfondimento patogenetico e fisiopatologico restano controversi. Inoltre, va segnalato che in molte aree italiane sono carenti i laboratori in grado di effettuare la tipizzazione degli alleli HLA di suscettibilità e/o il dosaggio degli autoanticorpi.

Il diabete tipo 1 e tipo 2 rappresentano le forme di diabete di più comune riscontro nella pratica clinica. In Italia alla fine degli anni '80 del secolo scorso la prevalenza del diabete noto era intorno al 2,5% (26,27). Uno studio più recente, condotto nella città di Torino nel 2003, ha evidenziato come la prevalenza di diabete noto sia pari al 4,9% (28). Dati più recenti raccolti dell'ISTAT, provenienti da archivi elettronici dei medici di medicina generale e da alcuni studi basati sul consumo di farmaci antidiabetici indicano che la prevalenza della malattia ha superato il 5% (29). Su base nazionale questo indica che i diabetici noti in Italia sono circa 3 milioni. Gli studi di Cremona e di Brunico, basati su campioni casuali della popolazione di età fra 40 e 80 anni nei quali è stato eseguito un OGTT, hanno indicato che all'inizio degli anni '90 del secolo scorso esisteva un diabetico non diagnosticato ogni due diabetici noti (18,26). Questo rapporto, ragionevolmente non diverso al giorno d'oggi, permette di stimare che il totale dei diabetici italiani ammonti a circa 4,5 milioni, di cui 1,5 non diagnosticati. Anche la prevalenza delle alterazioni glicemiche è molto frequente e si attesta su percentuali di poco inferiori al 10% (18,26).

Si stima che in Italia il diabete tipo 1 rappresenti il 2-3% di tutti i casi di diabete noto e il diabete tipo 2 rappresenti oltre il 90% dei casi (26). Lo studio di Brunico, uno dei pochi studi di popolazione condotti con l'esecuzione di un OGTT, ha mostrato un'incidenza del diabete tipo 2 in soggetti di 40-79 anni pari a 7,6 casi per 1000 persone/anno (18), con un'incidenza 11 volte superiore nei soggetti con IFG, 4 volte superiore nei soggetti con IGT, 3 volte superiore in quelli sovrappeso e 10 volte superiore negli obesi. L'incidenza del diabete tipo 1 è intorno al 10-11 per 100.000 persone per anno (30-32), con tassi 3-4 volte superiori alla media nazionale in Sardegna. Il rischio di diabete tipo 1 è in aumento in tutto il territorio nazionale, così come avviene anche a livello internazionale, anche se le cause di questo fenomeno non sono ancora state identificate.

L'inquadramento diagnostico del diabete ha importanti implicazioni prognostiche e terapeutiche. La Tabella 2 riporta le principali caratteristiche cliniche del diabete tipo 1 e del diabete tipo 2. Malgrado il quadro clinico sia spesso sufficiente a definire il tipo di diabete, in alcuni casi la determinazione dei marcatori di autoimmunità (IAA, GADA, ICA, IA-2) e i test di studio della secrezione β-cellulare (determinazione del C-peptide a digiuno e/o dopo stimolo) possono fornire informazioni aggiuntive. Infatti, circa il 5% dei pazienti inizialmente definiti come diabetici tipo 2 è in realtà affetto da una forma di diabete autoimmune a lenta evoluzione verso l'insulino-dipendenza, definito LADA (*Latent Autoimmune Diabetes in Adult*) o, meno frequentemente, NIRAD (*Non Insulin Requiring Autoimmune Diabetes*) (33-35*).* Utilizzando gli abituali criteri clinici, tali pazienti sono definiti come diabetici tipo 2 e iniziano il trattamento con dieta e ipoglicemizzanti orali, ma nell'arco di 2-6 anni manifestano molto spesso un deterioramento della funzione β-cellulare tale da richiedere terapia insulinica. Gli aspetti epidemiologici, genetici e fisiopatologici di questa condizione non sono completamente chiariti e alcuni autori ritengono che il LADA in realtà non rappresenti altro se non il diabete tipo 1 dell'adulto. In uno studio di popolazione condotto in Lombardia, circa il 2% dei pazienti era positivo per GADA (36). In uno studio multicentrico di circa 900 diabetici di età $>$ 40 anni, afferenti a centri per la cura del diabete il 6,7% era positivo per GADA (37), mentre in uno studio di popolazione di pazienti giovani e normopeso alla diagnosi di diabete la frequenza di ICA e/o GADA era pari al 22% (38). Il problema principale degli studi sull'epidemiologia del LADA è dato dalla mancanza di criteri diagnostici standardizzati. Dal punto di vista clinico, la condizione deve essere sospettata se sono presenti uno o più tra le seguenti caratteristiche: a) età $<$ 50 anni; b) BMI $<$ 25 kg/m^2; c) anamnesi familiare positiva per diabete tipo 1 o malattie autoimmuni; d) anamnesi positiva per malattie autoimmuni; e) inadeguato compenso glicemico in corso di trattamento con ipoglicemizzanti orali a distanza di 6-12 mesi dalla diagnosi. L'età di esordio $>$ 50 anni e la presenza di sovrappeso, tuttavia, non devono fare escludere a priori la diagnosi di LADA quando gli altri criteri siano soddisfatti. I test diagnostici utili per confermare il sospetto clinico di LADA sono la determinazione dei marcatori di autoimmunità (GADA, IA-2A), la valutazione della funzione β-cellulare (misurazione C-peptide basale o dopo stimolo con glucagone) (39). Il test di stimolo con glucagone (1 mg ev) deve essere effettuato a digiuno. Valori di glicemia $>$ 180 mg/dl sono una controindicazione all'esecuzione del test, in quanto l'iperstimolazione della β-cellula che ne deriva indurrebbe una sovrastima della reale secrezione insulinica. Dopo il prelievo basale per la misurazione del C-peptide e la somministrazione di glucagone, deve essere effettuato un nuovo prelievo, dopo un intervallo di 6 minuti. Valori basali $<$ 0,2 nmol/l o dopo stimolo $<$ 0,6 nmol/l sono indicativi di un grave deficit di secrezione insulinica e quindi della necessità di trattamento insulinico. Il test è utile per l'inquadramento diagnostico e prognostico dei casi di incerta classificazione, ma non rappresenta l'unico criterio su cui basare la scelta terapeutica (40,41).

Il MODY (*Maturity-Onset Diabetes of the Young*) è una forma monogenica di diabete relativamente rara (1-2% dei casi di diabete), caratterizzata da trasmissione autosomica dominante. Attualmente sono descritti una decina di difetti genetici diversi che, con meccanismi differenti, conducono a un'alterazione funzionale della β-cellula pancreatica. La frequenza delle diverse mutazioni causa di MODY nella popolazione italiana sembra differire da quelle descritte nelle popolazioni nordeuropee (42,43); non esistono tuttavia adeguati studi di popolazione. I criteri clinici per la identificazione del MODY sono i seguenti: a) età di insorgenza $<$ 25 anni; b) controllo metabolico mantenuto senza insulina per oltre 2 anni; c) ereditarietà autosomica dominante (almeno tre generazioni di soggetti affetti da diabete nel pedigree familiare); d) assenza di autoimmunità. In presenza di un fondato sospetto clinico di MODY è necessario rivolgersi a laboratori di riferimento per la caratterizzazione del difetto genetico (44). L'identificazione del MODY è rilevante per l'inquadramento prognostico del paziente e perché indica la necessità di screening nei familiari.

Bibliografia

1. International Expert Committee. International Expert Committee Report on the role of HbA_{1c} assay in the diagnosis of diabetes. *Diabetes Care* 2009;32:1327-1334.
2. Consensus Committee. Consensus Statement on the worldwide standardization of the haemoglobin A1c measurement: American Diabetes Association, European Association for the Study of Diabetes, International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine, and the International Diabetes Federation. *Diabetes Care* 2007;30:2399-2400.
3. Gambino R. Glucose: a simple molecule that is not simple to quantify. *Clin Chem* 200753:2040-2041.
4. Miller WG, Myers GL, Ashwood ER, Killeen AA, Wang E, Ehlers GW, Hassemer D, Lo SF, Secombe D, Siekmann L, Thienpont LM. State of the art in trueness and interlaboratory harmonization for 10 analyses in general clinical chemistry. *Arch Pathol Lab Med* 2007;132:838-846.
5. Bruns DE, Knowler WC. Stabilization of glucose in blood samples: why it matters. *Clin Chem* 200955:850-852.
6. Vistisen D, Colagiuri S, Borch-Johnsen K; DETECT-2 Collaboration. Bimodal distribution of glucose is not universally useful for diagnosing diabetes. *Diabetes Care* 2009;32:397-403.
7. Grundy SM, Brewer B, Cleeman J, Smith SC, Lenfant C; for the Conference Participants. Definition of Metabolic Syndrome. Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute/American Heart Association Conference on Scientific Issues Related to Definition. *Circulation* 2004;109:433-438.
8. Alberti KGMM, Zimmet P, Shaw J, for the IDF Epidemiology Task Force Consensus Group. The metabolic syndrome–a new worldwide definition. *Lancet* 2005;366:1059-1062.
9. Alexander CM, Landsman PB, Teutsch SM, Haffner SM. NCEP-Defined Metabolic Syndrome, Diabetes, and Prevalence of Coronary Heart Disease Among NHANES III Participants Age 50 Years and Older. *Diabetes* 2003;52:1210-1214.
10. Alberti KG, Zimmett PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med* 1998;15:539-553.
11. Khaw KT, Wareham N, Bingham S, Luben R, Welch A, Day N. Association of hemoglobin A1c with cardiovascular disease and mortality in adults: the European prospective investigation into cancer in Norfolk. *Ann Intern Med* 2004 Sep 21;141:413-420.
12. World Health Organization. Definition and diagnosis of diabetes mellitus and intermediate hyperglycemia. Report of a WHO/IDF Consultation. Geneva, World Health Organization, 2006.
13. Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus: Follow-up report on the diagnosis of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2003;26:3160-3167.

14. Forouhi NG, Balkau B, Borch-Johnsen K, Dekker J, Glumer C, Qiao Q, Spijkerman A, Stolk R, Tabac A and Wareham NJ on Behalf of EDEG. The threshold for diagnosing impaired fasting glucose. A position statement by the European Diabetes Epidemiology Group (EDEG). *Diabetologia* 2006;49:822-827.
15. Vaccaro O, Ruffa G, Imperatore G, Iovino V, Rivellese AA, Riccardi G. Risk of diabetes in the new diagnostic category of impaired fasting glucose: a prospective analysis. *Diabetes Care* 1999;22:1490-1493.
16. Vaccaro O, Riccardi G. Changing the definition of impaired fasting glucose: impact on the classification of individuals and risk definition. *Diabetes Care* 2005;28:1786-1788.
17. Meigs JB, Muller DC, Nathan DM, Blake DR, Andres R. The natural history of progression from normal glucose tolerance to type 2 diabetes in the Baltimore Longitudinal Study of Aging. *Diabetes* 2003;52:475-1484.
18. Bonora E, Kiechl S, Willeit J, Oberhollenzer F, Egger G, Meigs JB, Bonadonna RC, Muggeo M. Population-based incidence rates and risk factors for type 2 diabetes in caucasians: the Bruneck Study. *Diabetes* 2004;53:1782-1789.
19. Bonora E, Kiechl S, Willeit J, Oberhollenzer F, Egger G, Bonadonna RC, Muggeo M. Impaired glucose tolerance, type 2 diabetes mellitus and carotid atherosclerosis. Prospective results from the Bruneck Study. *Diabetologia* 2000;43:156-164.
20. Bonora E, Muggeo M. Post-prandial blood glucose as a risk factor for cardiovascular disease in type 2 diabetes. The epidemiological evidence. *Diabetologia* 2000;144:2107-2114.
21. The DECODE study group on behalf of the European Diabetes Epidemiology Group. Glucose tolerance and cardiovascular mortality. Comparison of fasting and 2-h diagnostic criteria. *Arch Intern Med* 2001;161:397-404.
22. Sung J, Song YM, Ebrahim S, Lawlor DA. Fasting blood glucose and the risk of stroke and myocardial infarction. *Circulation* 2009;119:812-819.
23. Gerstein HC, Pais P, Pogue J, Yusuf S. Relationship of glucose and insulin levels to the risk of myocardial infarction: a case-control study. *J Am Coll Cardiol* 1999;33:612-619.
24. Lorini R, Alibrandi A, Vitali L, Klersy C, Martinetti M, Betterle C, d'Annunzio G, Bonifacio E; Pediatric Italian Study Group of Prediabetes. Risk of type 1 diabetes development in children with incidental hyperglycemia: A multicenter Italian study. *Diabetes Care* 2001;24:1210-1216.
25. Lorini R, Vanelli Normal values of first-phase insulin response to intravenous glucose in healthy Italian children and adolescents. *Diabetologia* 1996;39:370-371.
26. Garancini MP. L'epidemiologia del diabete tipo 2 e della ridotta tolleranza al glucosio. In: Vaccaro O, Bonora E, Bruno G, Garancini MP, Muntoni S (Eds). Il diabete in Italia. Kurtis, Milano, 1996.
27. Bruno G, Carta Q, Runzo C, Prina Cerai S, Pagano G: Incidenza e prevalenza di diabete mellito tipo 2. *Il Diabete* 2004;Suppl 1:295-299.
28. Gnavi R, Karaghiosoff L, Costa G, Merletti F, Bruno G. Socioeconomic differences in the prevalence of diabetes in Italy: the population-based Turin study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2008;18:678-82.
29. Cricelli C, Mazzaglia G, Samani F, Marchi M, Sabatini A, Nardi R, Ventriglia G, Caputi AP. Prevalence estimates for chronic diseases in Italy: exploring the differences between self-report and primary care database. *J Public Health Med* 2003;25:254-257.
30. Cherubini V, Mascioli G, Carle F: L'incidenza del diabete mellito tipo 1 nell'età infantile: lo studio RIDI. *Il Diabete* 2004;Suppl 1:274-281.
31. Casu A, Songini M. Diabete mellito tipo 1 nell'adulto In: Il diabete mellito in Italia – Parte prima: epidemiologia. *Il Diabete* 2004;Suppl 1:287-294.
32. Bruno G, Runzo C, Cavallo-Perin P, Merletti F, Rivetti M, Pinach S, Novelli G, Trovati M, Cerutti F, Pagano G, and Piedmont Study Group for Diabetes Epidemiology: Incidence of type 1 and type 2 diabetes in adults aged 30-49 years: population-based registry in the Province of Turin, Italy. *Diabetes Care* 2005;28:2613-2619.
33. Groop L, Tuomi T, Rowley M, Zimmet P, MacKay IR. Latent autoimmune diabetes in the adults (LADA) more than a name. *Diabetologia* 2006;49:1996-1998.
34. Fourlanos S, Perry M, Stein MS, Stankovich J, Harrison LC, Colman PC. A clinical screening tool identifies autoimmune diabetes in adults. *Diabetes Care* 2006;29:970-975.
35. Pozzilli P, Di Mario U: Autoimmune diabetes not requiring insulin at diagnosis (Latent autoimmune diabetes of the adults). *Diabetes Care* 2001;24:1460-1467.
36. Bosi E, Garancini MP, Poggiali F, Bonifacio E, Gallus G. Low prevalence of islet autoimmunity in adult diabetes and low predictive value of islet autoantibodies in the general population of Northern Italy. *Diabetologia* 1999;42:840-844.
37. Bruno G, De Salvia A, Arcari R, Borra M, Grosso N, Carta Q, Trovati M, Veglio M, Pagano G and Piedmont Study Group for Diabetes Epidemiology. Clinical, immunological and genetic heterogeneity of diabetes in an Italian population-based cohort of lean newly-diagnosed patients aged 30-54 yrs. *Diabetes Care* 1999;22:50-55.
38. Genovese S, Bazzigaluppi E, Goncalves D, Ciucci A, Cavallo MG, Purrello F, Anello M, Rotella CM, Bardini G, Vaccaro O, Riccardi G, Travaglini P, Morenghi E, Bosi E, Pozzilli P. The prevalence and clinical features of adult onset autoimmune diabetes mellitus in continental Italy. *Eur J Endocrinol* 2006;54:441-447.
39. Monge L, Bruno G, Pinach S, Grassi G, Maghenzani G, Dani F, Pagano G. A clinically-oriented approach increases the efficiency of screening for LADA in a large clinic-based cohort of patients with diabetes onset over 50 yrs. *Diabetic Med* 2004,21:456-459.
40. Hother-Nielsen O, Faber O, Sørensen NS, Beck-Nielsen H. Classification of newly diagnosed diabetic patients as insulin-requiring or non-insulin-requiring based on clinical and biochemical variables. *Diabetes Care* 1988;11:531-537.
41. Balasubramanyam A, Garza G, Rodriguez l, Hampe CS, Gaur L, Lernmark A, Maldonato MR. Accuracy and predictive value of classification schemes for ketosis-prone diabetes. *Diabetes Care* 2006;29:2575-2579.
42. Lorini R, Klersy C, D'Annunzio G, Massa O, Minuto M, Iafusco D, Bellanè-Chantelot C, Frongia AP, Toni S, Meschi F, Barbetti F, The Italian Society of Pediatric Endocrinology and Diabetology (ISPED) Study Group. Maturity-onset diabetes of the young in children with incident hyperglycemia: a multicenter Italian study of 172 families. *Diabetes Care* 2009;32:1864-1866.
43. Gragnoli C, Cockburn BN, Chiaramonte F, Gorini A, Marietti G, Marozzi G, Signorini AM. Early-onset type II diabetes mellitus in italian families due to mutations in the genes encoding hepatic nuclear factor 1 alpha and glucokinase. *Diabetologia* 2001;44:1326-1329.
44. Barbetti F. Il MODY approccio alla diagnosi. *Il Diabete* 2000; 12:3.

II. SCREENING DEL DIABETE TIPO 2

RACCOMANDAZIONI

- I programmi di screening raccomandati nella popolazione generale sono quelli rivolti alle persone ad alto rischio di diabete (screening selettivi, Tabella 4) effettuati in occasione di un controllo medico (screening opportunistici). (**Livello della Prova VI, Forza della raccomandazione B**)
- I programmi di screening basati sulla glicemia a digiuno hanno un più favorevole rapporto costo/efficacia rispetto a quelli basati su OGTT. (**Livello della Prova VI, Forza della raccomandazione B**)
- L'esecuzione dell'OGTT può essere presa in considerazione nei soggetti ad alto rischio per meglio definire il rischio individuale di diabete e di malattie cardiovascolari. (**Livello della Prova VI, Forza della raccomandazione B**)
- In caso di normalità del test di screening, i soggetti ad alto rischio dovrebbero essere riesaminati dopo 2-3 anni, considerando valutazioni anche più frequenti, sulla base dei risultati iniziali e della condizione di rischio globale. Inoltre, devono essere loro fornite indicazioni utili a modificare lo stile di vita e a ridurre i fattori di rischio di diabete presenti. (**Livello della Prova VI, Forza della raccomandazione B**)

COMMENTO

Lo screening è un processo di valutazione di soggetti asintomatici volto a identificare quelli più probabilmente affetti dalla malattia di interesse. Per definizione lo screening è prescritto dal medico a soggetti asintomatici, mentre il test diagnostico è effettuato per confermare un sospetto clinico formulato nel corso di una visita medica sollecitata dal paziente stesso. In caso di positività di un test di screening, quindi, è necessario eseguire un test diagnostico che confermi la diagnosi. In linea generale, l'OMS ha definito criteri che rendono un test di screening raccomandabile; tale condizione si realizza se il test è semplice da eseguire, facile da interpretare, accettabile dalla persona a cui è proposto, di elevata accuratezza diagnostica, ripetibile nel tempo e dotato di un favorevole rapporto costo/beneficio (1).

A livello internazionale è in atto un ampio dibattito sull'utilità e sulle modalità di attuazione di programmi di screening del diabete tipo 2 (2-11). Il tema è particolarmente attuale in considerazione dell'incremento della malattia registrato sia nelle aree in via di sviluppo sia in quelle industrializzate, come l'Italia, e degli elevati costi sociali della malattia. Secondo alcuni la strategia più efficace di riduzione dei costi correlati al diabete sarebbe quella sulla popolazione, incentrata su campagne informative sugli stili di vita, in quanto riduzioni anche molto limitate della glicemia ma estese a una vasta proporzione della popolazione non diabetica sarebbero in grado di indurre grandi benefici in termini assoluti (riduzione del numero di nuovi casi di diabete e di eventi cardiovascolari). Dati osservazionali suffragano l'ipotesi di un ruolo rilevante della riduzione anche modesta dei valori di glicemia esteso a tutta la popolazione: per esempio, uno studio condotto in Israele in maschi di età 26-45 anni con glicemia basale < 100 mg/dl ha mostrato come, rispetto a valori di glicemia < 86 mg/dl e trigliceridi < 150 mg/dl, valori di glicemia compresi tra 91 e 99 e di trigliceridi ≥ 150 mg/dl conferissero in un follow-up di 12 anni un incremento di rischio di diabete pari a 8 volte; analogo incremento era riportato, rispetto a valori di glicemia < 86 e di BMI < 25 kg/m^2, per valori di glicemia pari a 91-99 mg/dl e BMI ≥ 30 mg/k^2 (12).

Si stima che la diagnosi clinica di diabete sia mediamente preceduta da una fase asintomatica della durata di circa 7 anni,

Tabella 4
Soggetti ad alto rischio di diabete

IFG o IGT o pregresso diabete gestazionale o HbA_{1c} 6-6,49% (solo con dosaggio standardizzato secondo raccomandazioni di cui a pag. 30)
Età ≥ 45 anni, specialmente se con BMI ≥ 25 kg/m^2
Età < 45 anni e una o più tra le seguenti condizioni: • inattività fisica • familiarità di primo grado per diabete tipo 2 (genitori, fratelli); • appartenenza a gruppo etnico ad alto rischio; • ipertensione arteriosa ($\geq 140/90$ mmHg) o terapia antipertensiva in atto; • bassi livelli di colesterolo HDL (≤ 35 mg/dl) e/o elevati valori di trigliceridi (≥ 250 mg/dl); • nella donna, parto di un neonato di peso > 4 kg; • basso peso alla nascita ($< 2,5$ kg) • sindrome dell'ovaio policistico o altre condizioni di insulino-resistenza come l'*acanthosis nigricans*; • evidenza clinica di malattie cardiovascolari
Ragazzi/e di età > 10 anni, con BMI $> 85°$ percentile e due tra le seguenti condizioni: • familiarità di primo o secondo grado per diabete tipo 2; • madre con diabete gestazionale; • segni di insulino-resistenza o condizioni associate (ipertensione, dislipidemia, *acanthosis nigricans*, ovaio policistico, basso peso alla nascita); • appartenenza a gruppo etnico ad alto rischio

BMI, indice di massa coporea (*Body Mass Index*); HDL, lipoproteine a bassa densità (*high density lipoprotein*).

durante i quali l'iperglicemia esercita effetti deleteri a livello dei tessuti bersaglio, così che alla diagnosi clinica sono spesso già presenti le complicanze della malattia. È verosimile, quindi, che la diagnosi tempestiva della malattia consenta di ridurre il rischio di complicanze. Ciò indica chiaramente la necessità di individuare il diabete misconosciuto che rappresenta circa un terzo di tutto il diabete nel nostro paese (pari a circa 1,5 milioni di persone).

È da segnalare come il valore soglia di glicemia a digiuno e 2 ore dopo OGTT e di HbA_{1c} diagnostico per diabete siano stati definiti sulla base della relazione con la prevalenza della retinopatia diabetica. Nessun valore glicemico soglia, tuttavia, è stato identificato per quanto riguarda la relazione fra glicemia e malattie cardiovascolari che è infatti di tipo lineare. Questo suggerisce che un'elevata sensibilità dello screening di diabete, a prezzo però di una bassa specificità, possa essere ottenuta solo con l'utilizzo di un basso valore di glicemia a digiuno. Secondo lo studio DECODE (*Diabetes Epidemiology Collaborative Analysis of Diagnostic Criteria in Europe*), che ha reclutato circa 30.000 individui da studi condotti in 20 diversi paesi europei, il rischio più basso è conferito da valori di glicemia a digiuno compresa tra 81-89 mg/dl per la mortalità generale e tra 90 e 99 mg/dl per la mortalità cardiovascolare (13-14). Lo studio DECODE inoltre, ha dimostrato come i soggetti con diabete definito dall'alterazione della sola glicemia 2 ore dopo OGTT in presenza di una normalità dei valori di glicemia a digiuno (31% dei casi di diabete di nuovo riscontro) abbiano caratteristiche diverse rispetto a quelle dei soggetti definiti diabetici sulla base, invece, dei soli valori di glicemia a digiuno e normalità della glicemia 2 ore dopo OGTT (40%). Da notare come solo il 28% dei casi di diabete soddisfino entrambi i criteri. La mortalità dei soggetti con iperglicemia 2 ore dopo OGTT è risultata elevata, indipendentemente dai valori di glicemia a digiuno. Sulla base dell'insieme di queste considerazioni, le recenti le linee-guida di EASD/ESC ritengono l'OGTT un test importante nello screening dei pazienti a rischio di diabete ed essenziale in quelli con malattia cardiovascolare (15). Anche le linee-guida dell'ADA ritengono utile l'esecuzione dell'OGTT per meglio definire il rischio individuale (2).

Valutazioni economiche eseguite con l'utilizzo di sistemi di simulazione hanno indicato come il bilancio costo/beneficio di uno screening di massa per diabete non sia accettabile. La simulazione con lo scenario più favorevole, infatti, fa sì che il numero necessario di persone da sottoporre allo screening (NNS) sia pari a 500 per prevenire eventi cardiovascolari per mezzo di una terapia aggressiva dell'ipertensione (tasso di diabete non diagnosticato = 6%; tempo di esordio anticipato di 5 anni; aumento dell'aggressività del trattamento antipertensivo = 50%). Se si assume il tasso di diabete non diagnosticato al 3% e l'anticipo dell'esordio di 2,5 anni il NNS sale a 3600 (5). Il NNS per prevenire la cecità monoculare è ancora maggiore; per gli altri potenziali interventi i dati in letteratura sono talmente scarsi da non consentire alcuna simulazione (5). Sulla base delle considerazioni sopra esposte lo screening di massa per il diabete è al momento sconsigliato. Analoghe valutazioni applicate a procedure di screening opportunistico o diretto a soggetti ad alto rischio indicano, invece, come l'adozione di queste strategie consenta di ottenere vantaggi in misura superiore ai potenziali svantaggi. Il raggiungimento di livelli ottimali dei fattori di rischio determina, infatti, la riduzione degli eventi cardiovascolari e quindi un elevato beneficio sia per l'individuo sia per la società (3). Non sono, tuttavia, disponibili in letteratura dati sulla frequenza ottimale dello screening per il diabete.

Più recentemente sono stati condotti studi per definire indici in grado di consentire una più agevole identificazione dei soggetti a rischio di diabete; il vantaggio degli strumenti basati su questi indici è dato dalla loro agevole somministrazione alla popolazione generale in occasione di comuni visite ambulatoriali. I questionari autocompilati, per esempio, prevedono di calcolare personalmente il proprio indice di rischio e, se elevato, di segnalarlo al proprio medico curante. Tra questi, è da segnalare il Diabetes Risk Score, applicato alla popolazione finlandese (16). Lo studio IGLOO, condotto in Italia su 1377 soggetti di età 55-75 anni, ha confermato l'applicabilità di questo strumento alla popolazione italiana con uno o più fattori di rischio cardiovascolare (sensibilità 86%, potere predittivo negativo 93%). In questo studio, l'utilizzo dello score come test iniziale, seguito da glicemia a digiuno solo nei soggetti con score > 9 e da OGTT in quelli con glicemia a digiuno compresa tra 100 e 125 mg/dl ha consentito l'identificazione dell'83% dei casi di diabete e del 57% dei casi di IGT (glicemia a digiuno eseguita nel 64% dei soggetti e OGTT nel 38%) (17).

I benefici dell'identificazione e della diagnosi precoce dei diabetici asintomatici non sono ancora stati dimostrati. Recentemente è stato pubblicato un protocollo Cochrane il cui obiettivo principale è la determinazione dell'efficacia dello screening per il diabete tipo 2 nel ridurre la morbilità e la mortalità; l'obiettivo secondario è la valutazione degli effetti dello screening sugli eventi avversi, l'utilizzazione dei servizi sanitari, la qualità della vita e i costi economici (9).

Gli elementi salienti del dibattito in corso sullo screening del diabete possono essere così riassunti:

Elementi a favore dello screening del diabete:

- Il diabete tipo 2 presenta una lunga fase asintomatica durante la quale la malattia può essere diagnosticata solo se attivamente ricercata attraverso una procedura di screening.
- Sono disponibili test non invasivi, semplici e poco costosi per lo screening del diabete.
- La percentuale di diabete non diagnosticato varia fra il 30 e il 50% dei casi di diabete tipo 2 e la fase pre-clinica non è benigna, infatti è frequente che i pazienti presentino già complicanze croniche della malattia al momento in cui viene posta la diagnosi.
- È dimostrato che il compenso glicemico ottimale fin dalle prime fasi della malattia e la correzione dei fattori di rischio cardiovascolare associati al diabete sono efficaci nel ridurre l'incidenza e la progressione delle complicanze del diabete.
- Le complicanze acute e croniche del diabete hanno un grave impatto sulla qualità di vita dell'individuo, nonché sulla salute pubblica.
- Nel corso dello screening per diabete possono essere identificati soggetti con alterazioni della glicemia non diagnostiche per diabete (IGT e IFG) nei quali interventi sullo stile di vita possono consentire di prevenire/ritardare lo sviluppo della malattia conclamata.

Elementi a sfavore dello screening del diabete:

- La prevalenza della malattia non è elevata.
- Alla diagnosi di diabete può far seguito la comparsa di depressione.

- Dispendio di tempo ed energia da parte del paziente per eseguire test aggiuntivi necessari a confermare la diagnosi e per le visite di follow-up.
- Possibili effetti avversi del trattamento.
- Incremento dei costi, almeno iniziali, derivanti dal trattamento anticipato della malattia rispetto alla sua naturale evoluzione.
- Carenza di evidenze sulla maggior efficacia di interventi messi in atto nella fase pre-clinica della malattia rispetto a quelli instaurati dopo la diagnosi clinica.

Bibliografia

1. Holland WW, Stewart S, Masseria C. WHO European Centre for Health Policy: Screening in Europe, 2006.
2. Standards of Medical Care in Diabetes: II Screening for Diabetes. *Diabetes Care* 2006;29(Suppl 1):S5.
3. Canadian Diabetes Association Clinical Practice Guidelines Expert Committee. Canadian Diabetes Association. 2003 Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Management of Diabetes in Canada. *Can J Diabetes* 2003;27(Suppl 2):[S10-S13].
4. Feig DS, Palda VA, Lipscombe L. Screening for type 2 diabetes mellitus to prevent vascular complications: updated recommendations from the Canadian Task Force on Preventive Health Care. *CMAJ* 2005;172(2):177-1780.
5. Harris R, Donahue K, Rathore SS, Frame P, Woolf SH, Lohr KN: Screening adults for type 2 diabetes: a review of the evidence for the US Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2003;138:215-229.
6. Pearson TA, Blair SN, Daniels SR, Eckel RH, Fair JM, Fortmann SP, et al. AHA Guidelines for Primary Prevention of Cardiovascular Disease and Stroke: 2002 Update: Consensus Panel Guide to Comprehensive Risk Reduction for Adult Patients Without Coronary or Other Atherosclerotic Vascular Diseases. American Heart Association Science Advisory and Coordinating Committee. *Circulation* 2002;106:388-391.
7. Evidence Based Guideline for Case Detection and Diagnosis of Type 2 Diabetes, Part 3 - Dec 2001; Australian Centre for Diabetes Strategies Prince of Wales Hospital, Sydney for the Diabetes Australia Guideline Development Consortium. http://www.diabetesaustralia.com.au.
8. Evidence Based Guideline for Case Detection and Diagnosis of Type 2 Diabetes, Part 2; Australian Centre for Diabetes Strategies Prince of Wales Hospital, Sydney for the Diabetes Australia Guideline Development Consortium. http://www.diabetesaustralia.com.au.
9. Klein Woolthuis EP, de Grauw WJC, van de Laar FA, Akkermans RP. Screening for type 2 diabetes mellitus. (Protocol) *Cochrane Database Syst Rev* 2005, Issue 2. Art. No.: CD005266. Doi: 10.1002/14651858.CD005266.
10. National Evidence Based Guidelines For the Management of Type 2 Diabetes Mellitus. Australian Centre for Diabetes Strategies NHMRC 14 December 2001.
11. Warehan NJ, Griffin SJ. Should we screen for type 2 diabetes? Evaluation against National Screening Committee criteria. *BMJ* 2001;322;986-988.
12. Tirosh A et al. Normal fasting plasma glucose levels and type 2 diabetes in young men. *NEJM* 2005;353:1454-1462.
13. The DECODE Study Group: Will new diagnostic criteria for diabetes mellitus change phenotype of patients with diabetes?reanalysis of European epidemiological data. *BMJ* 1998;317:371-375.
14. The DECODE Study Group. Glucose tolerance and mortality: comparison of WHO and American Diabetes Association diagnostic criteria. *Lancet* 1999;354:617-621.
15. Rydén L, Standl E, Bartnik M, Van den Berghe G, Betteridge J, de Boer MJ, Cosentino F, Jönsson B, Laakso M, Malmberg K, Priori S, Ostergren J, Tuomilehto J, Thrainsdottir I, Vanhorebeek I, Stramba-Badiale M, Lindgren P, Qiao Q, Priori SG, Blanc JJ, Budaj A, Camm J, Dean V, Deckers J, Dickstein K, Lekakis J, McGregor K, Metra M, Morais J, Osterspey A, Tamargo J, Zamorano JL, Deckers JW, Bertrand M, Charbonnel B, Erdmann E, Ferrannini E, Flyvbjerg A, Gohlke H, Juanatey JR, Graham I, Monteiro PF, Parhofer K, Pyörälä K, Raz I, Schernthaner G, Volpe M, Wood D; Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC); European Association for the Study of Diabetes (EASD). Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases: executive summary. The Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur Heart J* 2007;28:88-136.
16. Lindstrom J, Tuomilehto J. The Diabetes Risk Score. A practical tool to predict type 2 diabetes risk. *Diabetes Care* 2003; 26:725-731.
17. Franciosi M, De Berardis G, Rossi MC, Sacco M, Belfiglio M, Pellegrini F, Tognoni G, Valentini M, Nicolucci A. Use of the diabetes risk score for opportunistic screening of undiagnosed diabetes and impaired glucose tolerance: the IGLOO (Impaired Glucose Tolerance and Long-Term Outcomes Observational) study. *Diabetes Care* 2005;28(5):1187-1194.

III. SCREENING E DIAGNOSI DEL DIABETE GESTAZIONALE

RACCOMANDAZIONI

- La valutazione iniziale di una donna in gravidanza deve comprendere la ricerca di eventuali fattori di rischio di diabete gestazionale: in presenza di un rischio intermedio occorre eseguire un test con carico orale di glucosio alla 24-28ª settimana di gestazione; in presenza di un rischio alto, invece, è necessario eseguire il test il più precocemente possibile. (**Livello della prova V, Forza della raccomandazione B**)
- La procedura di screening suggerita è il test con carico orale di glucosio in due fasi (minicarico con 50 g di glucosio e test diagnostico con 100 g di glucosio). (**Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B**)
- A distanza di 6 settimane dal parto è opportuno effettuare in tutte le donne con diabete gestazionale una rivalutazione del grado di tolleranza glucidica, mediante l'esecuzione del test con carico orale di glucosio. (**Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B**)

PROFILI DI RISCHIO

Basso rischio. Lo screening non è necessario in presenza di tutte le seguenti caratteristiche:

- età inferiore a 25 anni;
- peso normale alla nascita;
- peso pre-gravidico normale;
- familiarità negativa per diabete mellito;
- anamnesi negativa per alterazione del metabolismo glucidico;
- anamnesi ostetrica priva di esiti sfavorevoli;
- gruppo etnico a bassa prevalenza di diabete.

Medio rischio. Donne con caratteristiche intermedie tra il basso e l'alto rischio: il test di tolleranza glucidica è indicato tra la 24ª e la 28ª settimana.

Alto rischio. Lo screening deve essere eseguito il più precocemente possibile (e ripetuto tra la 24ª e la 28ª settimana di gestazione in caso di normalità del primo test) in presenza di una o più delle seguenti caratteristiche:

- familiarità positiva per diabete in familiari di primo grado;
- pregresso riscontro di alterata regolazione glicemica (IFG, IGT o pregresso diabete gestazionale);
- macrosomia fetale in gravidanze precedenti;
- obesità (BMI $>$ 30 kg/m^2);
- glicosuria nella gravidanza in corso;
- policistosi ovarica.

MODALITÀ DI ESECUZIONE DEL TEST CON CARICO ORALE DI GLUCOSIO

- Il test con carico orale di glucosio deve essere eseguito al mattino, a digiuno.
- Durante il test la donna deve assumere la posizione seduta e astenersi dall'assunzione di alimenti e dal fumo.
- Nei giorni precedenti il test l'alimentazione deve essere libera e comprendere almeno 150 g di carboidrati/die.
- Il dosaggio della glicemia deve essere effettuato su plasma, utilizzando metodi enzimatici, mentre è sconsigliato l'uso dei glucometri.
- Il test con carico di glucosio non deve essere effettuato in presenza di malattie intercorrenti (influenza, stati febbrili, ecc.).

CRITERI PER L'INTERPRETAZIONE DEL TEST DI SCREENING (minicarico con 50 g di glucosio)

- Negativo: glicemia dopo 1 ora $<$ 140 mg/dl.
- Positivo: glicemia dopo 1 ora $\geq$ 140 mg/dl.
- Diagnostico per diabete gestazionale: glicemia dopo 1 ora $\geq$ 198 mg/dl.
- Un test di screening positivo deve essere seguito da un test diagnostico con 100 g di glucosio.

Criteri per l'interpretazione del test diagnostico

TEMPI	OGTT DIAGNOSTICO (100 g) GLICEMIA SU PLASMA VENOSO (mg/dl)
0 min	95
1 ora	180
2 ore	155
3 ore	140

La diagnosi di diabete gestazionale è definita dalla presenza di due o più valori superiori a quelli indicati (4th International Workshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus, Chicago, 1997) (1).

COMMENTO

Il diabete gestazionale (GDM) non diagnosticato e, quindi, non trattato, comporta rischi rilevanti sia per la madre (complicazioni ipertensive, più frequente necessità di ricorso al parto cesareo, ecc.), sia per il feto e il neonato (aumentata incidenza di macrosomia, iperbilirubinemia, ipocalcemia, policitemia, ipoglicemia) (2-4). La diagnosi di GDM è, pertanto, rilevante per l'esito della gravidanza e rappresenta, inoltre, un'importante occasione di prevenzione della malattia diabetica nella madre (5). Purtroppo, ancora oggi non c'è uniformità e chiarezza sui procedimenti da seguire e diversi problemi sono ancora aperti.

Estensione della popolazione da indagare

Per anni le principali istituzioni scientifiche italiane e internazionali hanno sostenuto l'opportunità di uno screening esteso alla totalità delle donne in gravidanza; più recentemente si è fatto strada un orientamento più restrittivo, basato sulla stratificazione del rischio. La posizione attualmente raccomandata – emersa dalla "4th International Workshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus" di Chicago del 1997 – rappresenta al momento un ragionevole compromesso, consistente nell'escludere dallo screening solo le gestanti a basso rischio (1). Al di fuori di questa categoria, invece, rimane invariata l'indicazione all'esecuzione dello screening su larga scala.

Diagnosi

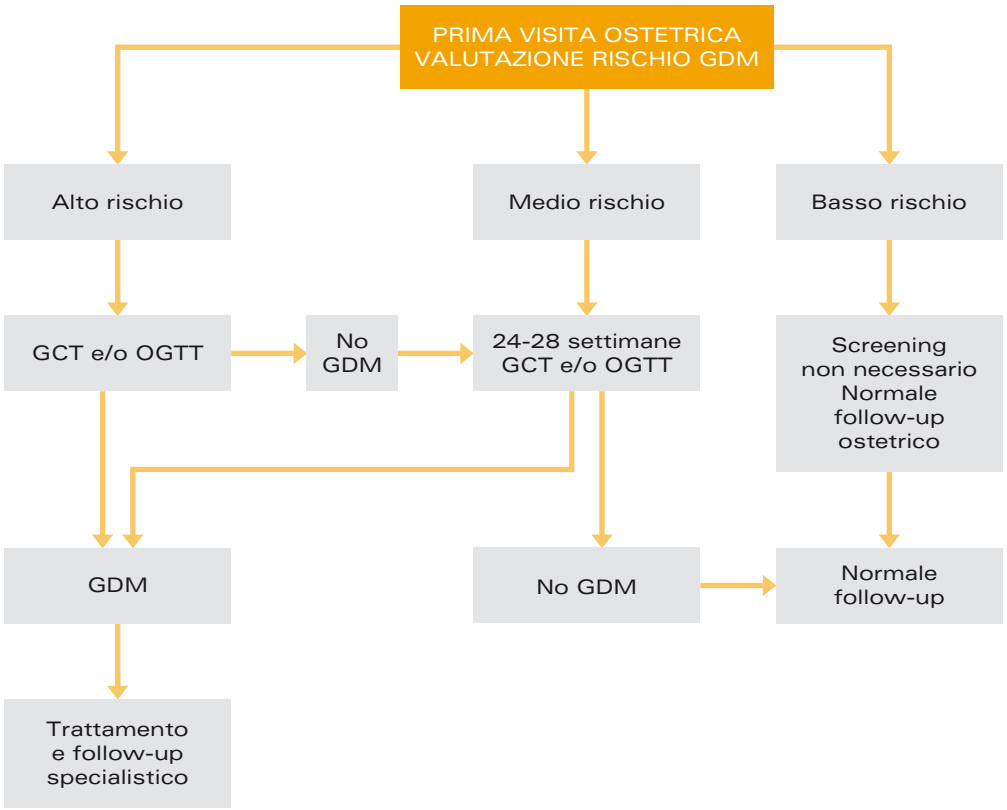
In generale il presupposto di un iter diagnostico in due fasi è quello di utilizzare un primo test semplice, veloce e sensibile, anche se poco specifico, riducendo così il ricorso al test diagnostico (solitamente più lungo, costoso e meno tollerato). Tuttavia, il procedimento in due fasi richiede più indagini e in caso di positività ritarda la diagnosi e l'inizio del trattamento.

Per quanto riguarda il test diagnostico, la discussione si è sviluppata in questi anni lungo due direttive: da un lato quella che prevede un OGTT diagnostico con 100 g di glucosio – proposta da O'Sullivan nel 1964 (6), e poi accettata dal National Diabetes Data Group (7) e dalle prime tre edizioni (1980, 1985 e 1991) dell'"International Workshop Conference on Gestational Diabetes Mellitus" (8-10); dall'altro, quella che prevede un OGTT con 75 g di glucosio proposta dall'OMS nel 1985 (11).

La prima posizione, con una serie successiva di adattamenti – l'ultimo dei quali, ad opera di Carpenter e Coustan (12) – ha avuto larga applicazione negli USA e in Italia, dove è stata adottata sia dalla SID sia dalla Società Italiana di Ginecologia e Ostetricia (SIGO) (13). L'indicazione dell'OMS ha avuto a sua volta una notevole diffusione ed è stata recepita nelle sue linee essenziali anche dalla EASD (14).

Un tentativo di sintesi è stato effettuato al 4° Workshop di Chicago nel 1997 (5); la posizione emersa in quella sede e successivamente fatta propria dall'ADA, ha rappresentato finora il

Figura 1
L'iter diagnostico per lo screening e la diagnosi del GDM



GDM, diabete mellito gestazionale; GCT, minicarico orale di glucosio (50 g); OGTT, test da carico orale di glucosio.

punto di riferimento, in attesa che venissero pubblicati i risultati dello studio internazionale HAPO (*Hyperglycaemia and Adverse Pregnancy Outcome*).

Scegliendo un iter diagnostico in due fasi, il minicarico orale di glucosio con 50 g (*Glucose Challenge Test,* GCT) è – fra le diverse metodiche di screening prese in esame – quello che si è dimostrato più affidabile (15). Il periodo raccomandato per la sua esecuzione è quello compreso tra la 24ª e la 28ª settimana di gravidanza, eccetto che nei soggetti "ad alto rischio", nei quali il test deve essere eseguito non appena possibile.

Il test è considerato positivo se la glicemia è ≥ 140 mg/dl dopo 60 minuti: questo livello avrebbe una sensibilità del 79% e una specificità dell'87% nel predire il GDM (15-16). Un test positivo deve essere sempre seguito da un test diagnostico.

La diagnosi di diabete gestazionale può essere posta anche sulla base dei valori di glicemia, adottando gli stessi criteri diagnostici in uso nella popolazione generale (valori di glicemia plasmatica > 126 mg/dl in almeno due misurazioni o glicemia random nel corso della giornata > 200 mg/dl) (17).

L'iter diagnostico raccomandato dal Gruppo di Studio SID "Diabete e Gravidanza" sulla base delle evidenze sopra riassunte è riportato nella flow-chart allegata (Figura 1) (18).

I criteri diagnostici sopra definiti potrebbero a breve essere modificati alla luce dei risultati finali dello studio HAPO, pubblicati nel corso del 2008 (19). Lo studio, condotto su oltre 25.000 gravide di varie etnie, ha evidenziato una relazione continua tra glicemia materna (basale, a 1 ora e a 2 ore dopo OGTT con 75 g di glucosio) e alterato outcome materno e fetale. Sulla base dei risultati dello studio, nel corso del Fifth International Symposium on Diabetes and Pregnancy tenutosi a Sorrento nel marzo 2009, un panel internazionale di esperti ha stilato un documento preliminare sui nuovi criteri diagnostici e di screening. In sintesi, il documento prevede che il minicarico di glucosio e la curva da carico con 100 g vengano sostituiti da un unico test con 75 g da effettuare fra la 24ª e la 28ª settimana gestazionale. Inoltre, le soglie di normalità proposte sono di 92 mg/dl per la glicemia a digiuno, di 180 mg/dl dopo un'ora e di 153 mg/dl 2 ore dopo OGTT con 75 g di glucosio. In attesa della pubblicazione di questo documento e della sua ratifica da parte delle società scientifiche internazionali e nazionali, restano per ora in vigore le raccomandazioni precedentemente esposte.

Da un punto di vista epidemiologico, gli studi che hanno valutato la prevalenza del diabete gestazionale in Italia sono limitati e, soprattutto, non sono immediatamente confrontabili tra di loro a causa di differenze metodologiche nella scelta delle modalità di screening e nella selezione del campione. I tassi di prevalenza riportati variano tra il 2 e il 12%. Sulla base degli studi finora pubblicati, si evince una prevalenza di diabete gestazionale pari al 7% circa delle gravidanze (20); questo dato rappresenta verosimilmente una sovrastima della reale entità del fenomeno, in quanto nella maggior parte degli studi lo screening è stato rivolto a donne con uno o più fattori di rischio per GDM piuttosto che a una popolazione non selezionata.

Bibliografia

1. Metzger BE, Coustan DR, the Organizing Committee. Summary and recommendations of the Fourth International Workshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 1998;21(Suppl 2):B161-B167.
2. Hod M, Rabinerson D, Peled Y. Gestational diabetes mellitus: is it a clinical entity? *Diabetes Rev* 1995;3:602-613.
3. Person B, Hanson U. Neonatal morbidities in gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1998;21(Suppl 2):B79-B84.
4. Hod M, Bar J, Peled Y, Fried S, Katz I, Itzhak M, Ashkenazi S, Schindel B, Ben-Rafael Z. Antepartum management protocol. Timing and mode of delivery in gestational diabetes. *Diabetes Care* 1998;21(Suppl 2):B113-B117.
5. Pendergrass M, Fazioni E, De Fronzo R. Non Insulin-dependent Diabetes Mellitus and Gestational Diabetes Mellitus: same disease, another name? *Diabetes Reviews* 1995;3:566-583.
6. O'Sullivan JB, Mahan CM. Criteria for the oral glucose tolerance test in pregnancy. *Diabetes* 1964;13:278-285.
7. National Diabetes Data Group. Classification and diagnosis of diabetes mellitus and other categories of glucose intolerance. *Diabetes* 1979;28:1039-1059.
8. American Diabetes Association Workshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus: Summary and recommendations. *Diabetes Care* 1980;3:499-501.
9. Freinkel N. (Ed) Summary and recommendations of the Second International Workshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus. *Diabetes* 1985;34(Suppl 2):123-127.
10. Metzger BE and the Organising Committee. Summary and Recommendations of the Third International Workshop-Conference on Gestational Diabetes. *Diabetes* 1991;40(Suppl 2):197-201.
11. World Health Organization. Diabetes Mellitus: report of a WHO Study Group. Geneva, World Health Org., 1985 (Tech. Rep. Ser., no. 727).
12. Carpenter MW, Coustan DR. Criteria for screening tests for gestational diabetes. *Am J Obst Gynecol* 1982;144:768-773.
13. Società Italiana di Diabetologia, Società Italiana di Ginecologia e Ostetricia, Società Italiana di Medicina Perinatale – Gruppo di Studio Diabete e Gravidanza: Diabete e gravidanza – Metodi di screening e di monitoraggio. Progetto finalizzato CNR FATMA. Roma, 1995.
14. Lind T, Phillips PR, and the Diabetic Pregnancy Study Group of the European Association for the Study of Diabetes. Influence of pregnancy on the 75-g OGTT. A prospective multicenter study. *Diabetes* 1991;40(Suppl 2):8-13.
15. Carr SR. Screening for gestational diabetes mellitus. A perspective in 1998. *Diabetes Care* 1998;21(Suppl 2):B14-B18.
16. Bonomo M, Gandini ML, Mastropasqua A, Begher C, Valentini U, Faden D, Morabito A. Which cutoff level should be used in screening for glucose intolerance in pregnancy? *Am J Obstet Gynecol* 1998;179:179-185.
17. Petitt DJ, Bennet PH, Hanson RL, Narayan KMV, Knowler WC. Comparison of World Health Organization and national Diabetes Data Group procedures to detect abnormalities of glucose tolerance during pregnancy *Diabetes Care* 1994;17:1264-1268.
18. Gruppo di Studio Diabete e Gravidanza della Società Italiana di Diabetologia: Linee-guida. Diabete gestazionale: aspetti critici dello screening e della diagnosi. *Il Diabete* 2000;12:309-319.
19. The HAPO Study Cooperative Research Group. Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes. *N Engl J Med* 2008;358: 1991-2002.
20. Lapolla A, Dalfrà MG, Lencioni C, Di Cianni G. Epidemiology of diabetes in pregnancy. A review of italian data. *Diab Nutr Metab* 2004;17:358-367.

IV. PREVENZIONE PRIMARIA DEL DIABETE TIPO 2

RACCOMANDAZIONI

- Evitare il sovrappeso e svolgere un'attività fisica regolare (20-30 minuti al giorno o 150 minuti alla settimana) rappresentano i mezzi più appropriati per ridurre il rischio di insorgenza di diabete mellito tipo 2 nei soggetti con ridotta tolleranza ai carboidrati (IGT). (**Livello della prova I, Forza della raccomandazione A**)
- I soggetti con ridotta tolleranza ai carboidrati devono ricevere un *counseling* sul calo ponderale, così come indicazioni per aumentare l'attività fisica. (**Livello della Prova I, Forza della raccomandazione A**)
- I soggetti con ridotta tolleranza ai carboidrati devono essere incoraggiati a modificare le abitudini alimentari secondo queste indicazioni:
  - ridurre l'apporto totale di grassi (< 30% dell'apporto energetico giornaliero) e particolarmente degli acidi grassi saturi (meno del 10% dell'apporto calorico giornaliero);
  - aumentare l'apporto di fibre vegetali (almeno 15 g/1000 kcal).

  (**Livello della Prova I, Forza della raccomandazione A**)
- Nei soggetti con obesità e IGT, nei quali l'intervento sullo stile di vita non abbia prodotto calo ponderale e/o incremento dell'attività fisica o non sia applicabile, la terapia farmacologica può essere presa in considerazione, anche se risulta generalmente meno efficace dell'intervento sullo stile di vita. (**Livello della Prova I, Forza della raccomandazione C**)
- Nei soggetti con rischio molto elevato di sviluppare diabete mellito tipo 2, il trattamento farmacologico può essere considerato in aggiunta all'intervento sullo stile di vita (metformina, acarbosio, glitazoni). In ogni caso, deve essere considerato il rapporto costo-beneficio. La prevenzione non è fra le indicazioni ministeriali per l'uso di questi farmaci (off-label). (**Livello della Prova I, Forza della raccomandazione B**)
- Quando altre strategie si siano rivelate inefficaci, la chirurgia bariatrica può essere considerata un'opzione in grado di prevenire lo sviluppo di diabete tipo 2 in soggetti con obesità severa e IGT. (**Livello della Prova I, Forza della raccomandazione C**)
- Nei bambini e adolescenti a elevato rischio di diabete mellito tipo 2 è indicato un intervento sullo stile di vita, facendo attenzione a che il calo ponderale non sia eccessivo e venga mantenuto un BMI appropriato per l'età e il sesso. (**Livello della Prova VI, Forza della raccomandazione B**)
- Il monitoraggio della tolleranza glicidica nei soggetti con IFG e/o IGT dovrebbe essere effettuato annualmente. (**Livello della Prova VI, Forza della raccomandazione C**)

COMMENTO

Nei soggetti con ridotta tolleranza al glucosio (IGT) queste raccomandazioni sono supportate dai risultati di più di un trial clinico randomizzato, e sono quindi da considerare di grado A, in accordo anche con le raccomandazioni nutrizionali per la prevenzione e la terapia del diabete del gruppo di studio dell'EASD (1). È ragionevole ipotizzare che gli interventi proposti siano efficaci anche in altre categorie a rischio di diabete (ad esempio in soggetti con IFG, obesità, familiarità per diabete, ecc.); tuttavia al momento non sono disponibili dati che permettano di valutare il bilancio costo-beneficio della implementazione di programmi di prevenzione in categorie diverse dall'IGT. Va sottolineato che le raccomandazioni derivano dall'analisi di risultati forniti da studi clinici condotti in soggetti ad alto rischio (strategie a valle, o *down-stream*). Al contrario, non vi sono evidenze relative all'efficacia di interventi su ampia scala (strategie a monte, o *up-stream*), rivolte alla popolazione generale, che si caratterizzano, in teoria, per la possibilità di avere un maggiore impatto in termini di prevenzione. Gli studi in cui sono state attuate strategie intermedie o *mid-stream* – con interventi diretti a gruppi definiti della popolazione o a comunità a rischio – presentano limitazioni nel disegno sperimentale e pertanto risultano relativamente indicativi.

Stile di vita

Le evidenze prodotte dagli studi epidemiologici osservazionali (*Nurses' Health Study*) (2), di intervento non controllati e controllati (3-6) hanno raggiunto simili conclusioni. Interventi per migliorare lo stile di vita, che includano un'attività fisica aerobica di moderata intensità e della durata di almeno 20-30 minuti al giorno o 150 minuti alla settimana e il calo ponderale del 5-10%, riducono del 60% circa l'incidenza del diabete mellito tipo 2 e rappresentano, pertanto, uno strumento preventivo e terapeutico particolarmente efficace per arrestare o rallentare l'epidemia di diabete. L'adozione e il mantenimento di un programma di attività fisica può essere facilitato da programmi di educazione terapeutica in cui venga misurato regolarmente il livello di attività fisica svolta (7).

Per quanto riguarda le abitudini alimentari, molti studi epidemiologici hanno tentato di valutare la relazione tra quantità/qualità degli acidi grassi della dieta e il rischio di diabete tipo 2. La maggior parte delle evidenze disponibili indica che più della quantità totale, è importante la qualità di questi nutrienti: in particolare, gli acidi grassi saturi aumentano il rischio di diabete tipo 2, mentre la parziale sostituzione di questi con acidi grassi insaturi (poli- e monoinsaturi) lo riducono (8). Nell'ambito di questi ultimi, un discorso a parte meritano gli acidi grassi n-3 e/o il consumo di pesce, in quanto la maggior parte degli studi a riguardo mostrerebbe un effetto protettivo del pesce nei confronti del diabete tipo 2.

Per quanto riguarda i carboidrati, la maggioranza degli studi epidemiologici osservazionali suggerisce che una dieta ricca in fibre e in alimenti a basso indice glicemico è protettiva nei confronti del rischio di diabete tipo 2. I due studi più recenti di prevenzione primaria del diabete tipo 2, il DPS (*Finnish Diabetes Prevention Study*) (9) e il DPP (*Diabetes Prevention Program*) (5) prevedevano, come base dell'intervento multifattoriale sullo stile di vita, una riduzione del consumo di grassi saturi e un aumento delle fibre vegetali oltre alla riduzione ponderale e all'aumento dell'attività fisica. È verosimile che la riduzione dell'incidenza di diabete tipo 2 ottenuta in questi studi sia dovuta in parte anche alle modifiche della dieta (9); tuttavia, non è possibile definire quanto dei risultati ottenuti derivi dall'attuazione dei singoli interventi. Recenti analisi del DPS dimostrano che, indipendentemente dalla pratica dell'esercizio fisico e dai valori iniziali di glicemia, i soggetti che seguivano una dieta ridotta in grassi e con elevato contenuto di fibre mostravano una maggiore riduzione ponderale e una minore incidenza di diabete in confronto ai soggetti che seguivano una dieta ricca in grassi e povera di fibre.

Inoltre, negli studi DPS e Da Qing è stato osservato che nel gruppo di intervento la riduzione del rischio di sviluppare il diabete persiste anche diversi anni dopo la cessazione dell'intervento stesso (10,11).

Intervento con farmaci ipoglicemizzanti

Il DPP è uno studio che ha raccolto 2155 soggetti con IGT il cui obiettivo primario era quello di valutare le variazioni della tolleranza glucidica mediante OGTT ripetuto annualmente e attraverso la misurazione semestrale della glicemia a digiuno. Dopo un periodo di follow-up della durata media di 2,8 anni, l'incidenza del diabete è risultata del 7,8% nei pazienti trattati con placebo e del 4,8% nei pazienti trattati con metformina, con una riduzione del rischio relativo di sviluppare la malattia pari al 31% (5).

Più recentemente, l'uso della metformina è stato valutato anche in uno studio indiano con risultati qualitativamente simili a quelli ottenuti nel DPP (6). È interessante sottolineare che in questo studio la combinazione metformina + modifiche dello stile di vita non era più efficace dei due interventi praticati isolatamente.

Per quanto riguarda altri farmaci insulino-sensibilizzanti, quattro studi hanno esaminato l'effetto dei glitazonici nella prevenzione del diabete tipo 2: il DPP, che includeva anche un braccio con troglitazone, lo studio TRIPOD (*Troglitazone in Prevention of Diabetes*) (12), condotto in donne con pregresso diabete gestazionale, lo studio DREAM (*Diabetes REduction Assessment with ramipril and rosiglitazone Medication*) (13) e lo studio ACT NOW (14) i cui risultati non sono stati ancora pubblicati.

Sia il DPP (braccio con troglitazone) che il TRIPOD sono stati terminati precocemente dopo la nota segnalazione di casi di tossicità epatica fatale da troglitazone; il TRIPOD è continuato in aperto sostituendo il troglitazone con il pioglitazone (12). Tuttavia, l'analisi prospettica dei soggetti trattati prima della chiusura degli studi suggerisce un'elevata efficacia del farmaco nel prevenire la progressione verso il diabete.

Lo studio DREAM ha valutato in soggetti a rischio la capacità del rosiglitazone di ridurre dopo 3 anni la comparsa di diabete. Nello studio DREAM sono stati arruolati 5269 soggetti (età $>$ 30 anni) senza malattia cardiovascolare ma con ridotta tolleranza al glucosio (IGT) oppure con alterata glicemia a digiuno (IFG). I soggetti sono stati assegnati al gruppo placebo o al gruppo rosiglitazone (4 mg/die per i primi 4 mesi e in seguito 8 mg/die). Il rosiglitazone ha ridotto il rischio di sviluppare il diabete del 60%, in maniera statisticamente significativa rispetto al placebo. Non si è invece evidenziata alcuna riduzione dei decessi né degli eventi cardiovascolari totali, mentre è stato rilevato un aumento del rischio di scompenso cardiaco che passava da 0,1% del gruppo placebo a 0,5% del gruppo rosiglitazone (13). Dopo la sospensione del rosiglitazone, non è riportato che il rischio di sviluppare diabete rimanga inferiore rispetto al gruppo trattato con placebo.

Infine, il recentissimo studio ACT NOW ha valutato in soggetti con IGT l'effetto della somministrazione di pioglitazone (45 mg/die) sulla conversione a diabete in 4 anni di follow-up. In questo studio, sono stati anche esaminati gli effetti del farmaco su alcune caratteristiche fisiopatologiche alla base della perdita della tolleranza al glucosio, quali la sensibilità insulinica e la funzione β-cellulare, e sul profilo di rischio cardiovascolare (14).

La possibilità di prevenire l'insorgenza del diabete tipo 2 mediante terapia con acarbosio è stata verificata nello studio STOP-NIDDM (*Study TO Prevent Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus*). In questo trial sono stati randomizzati 1429 soggetti con IGT, di cui 715 trattati con acarbosio (100 mg per 3 volte al giorno) e 714 con placebo. La durata dello studio è stata di 3,3 anni. L'incidenza del diabete durante i 39 mesi di osservazione è stata del 32% nel gruppo cui era stato somministrato acarbosio e del 42% nel gruppo placebo, con una riduzione del rischio relativo pari al 25%. Anche in questo caso, alla fine dello studio, i pazienti sono stati valutati dopo un periodo di sospensione del trattamento (farmaco o placebo) di circa 3 mesi, durante i quali il 15% dei pazienti trattati con acarbosio ha sviluppato diabete rispetto al 10,5% dei pazienti di controllo. Questi risultati hanno dimostrato che l'intervento farmacologico con l'acarbosio nei pazienti con IGT può ritardare la progressione verso il diabete mellito. Questo effetto, però, scompare alla sospensione del trattamento. Va segnalato, inoltre, che una percentuale significativa di pazienti (circa il 25%) ha abbandonato lo studio prima del termine a causa degli effetti collaterali dell'acarbosio a livello gastrointestinale (15).

Intervento farmacologico con altri farmaci

Un importante studio di intervento con orlistat è lo XENDOS (*XENical in the prevention of Diabetes in Obese Subjects*), in cui si è evidenziata, dopo 4 anni di terapia, una riduzione complessiva del 37% del rischio di diabete, che nei soggetti con IGT ha raggiunto il 45% (16).

Gli effetti positivi di orlistat sulla glicemia sono stati confermati successivamente anche dallo studio XXL (*Xenical ExtraLarge*), condotto in oltre 15.000 pazienti obesi con e senza

diabete tipo 2, da cui è emersa una riduzione complessiva della glicemia a digiuno del 7,5%, in particolare del 5,1% nel gruppo dei non diabetici e del 15,0% nel gruppo dei diabetici (17).

L'efficacia della terapia con statine nel prevenire l'insorgenza del diabete tipo 2 nei soggetti a rischio è da dimostrare. La pravastatina nello studio WOSCOPS (*West Of Scotland Coronary Prevention Study*) (18) ha dimostrato di ridurre l'incidenza di diabete tipo 2 del 30%, suggerendo un importante effetto pleiotropico: si è ipotizzato che l'effetto sul metabolismo glucidico possa essere legato alla significativa riduzione dei trigliceridi circolanti (−12%) rispetto ai controlli; in alternativa, la pravastatina potrebbe ridurre le citochine infiammatorie (IL-6, TNF-α) coinvolte direttamente nella genesi dell'insulino-resistenza. Altra ipotesi evocata è il miglioramento della funzione endoteliale con incremento della perfusione muscolare e adiposa e aumento dell'*uptake* e dell'utilizzo di glucosio.

In realtà, altri studi con statine non hanno confermato quanto osservato nello studio WOSCOPS: è il caso degli studi HPS con simvastatina (19), ASCOT-LLA con atorvastatina (20) e LIPID ancora con la stessa pravastatina (21).

Già negli anni '80 del secolo scorso, era stato evidenziato un effetto benefico del clofibrato sulla sensibilità insulinica. Successivamente, anche per il bezafibrato sono stati dimostrati il miglioramento della tolleranza glucidica in soggetti dislipidemici con IGT, la riduzione significativa dei livelli di FFA e della resistenza insulinica, la diminuzione dell'incidenza di nuovi casi di diabete dal 54 al 42% e il rallentamento nella progressione dell'intolleranza glucidica.

Al momento attuale, non vi sono dati sufficientemente convincenti che dimostrino chiaramente che l'uso di alcune classi di farmaci antipertensivi sia utile per prevenire la comparsa di diabete tipo 2 nei soggetti a rischio. I pazienti con diabete tipo 2 sono ipertesi con una frequenza maggiore rispetto alla popolazione non diabetica. Allo stesso modo, è stato evidenziato come i soggetti con resistenza insulinica, sindrome metabolica o alterazione del metabolismo glicidico siano a maggior rischio di essere ipertesi e di sviluppare malattie cardiovascolari. L'utilizzo su larga scala di farmaci antipertensivi nella popolazione diabetica ha favorito già anni fa la ricerca sulla eventuale influenza che questi farmaci potessero avere sul metabolismo glicidico. Diversamente da quanto riferibile ai diuretici e ai β-bloccanti non selettivi, che anche in studi di popolazione molto ampi hanno confermato un modesto effetto peggiorativo sull'equilibrio glucidico, i principi attivi entrati nell'uso in anni più recenti hanno invece mostrato un effetto praticamente nullo o addirittura lievemente migliorativo sul compenso metabolico (calcioantagonisti, ACE-inibitori, inibitori AT-II). Tra gli oltre 200 studi riportati in letteratura nei quali è stato considerato un eventuale effetto protettivo di farmaci antipertensivi sull'incidenza di nuovi casi di diabete, solamente 14 rispondono ai criteri di inclusione in metanalisi come trial randomizzati e controllati, anche se nessuno di essi aveva l'incidenza del diabete come endpoint primario (22). Le conclusioni che si possono trarre è che, in generale, l'impatto del trattamento antipertensivo sul rischio di sviluppare il diabete in soggetti predisposti è abbastanza neutro con tendenza al peggioramento se si utilizzano diuretici e β-bloccanti, e neutro o moderatamente favorevole se si utilizzano ACE-inibitori, bloccanti dei recettori AT-II o calcioantagonisti. Nel recente studio DREAM, che aveva come endpoint primario la comparsa del diabete, è stato anche valutato l'effetto del ramipril. In questo studio, l'incidenza di diabete non differiva tra ramipril e placebo. Tuttavia, ramipril ha mostrato di produrre una maggior regressione a normoglicemia, che era un endpoint secondario dello studio. Alla fine dello studio, i valori medi di glicemia a digiuno non differivano tra ramipril e placebo, ma la glicemia dopo 120 minuti da un carico orale di glucosio era più bassa nel gruppo trattato con l'ACE-inibitore. Un endpoint secondario composto da infarto del miocardio, ictus, scompenso cardiaco congestizio, morte cardiovascolare, angina di nuova insorgenza e rivascolarizzazione, non differiva tra ramipril e placebo; va comunque ricordato che i soggetti arruolati non presentavano patologia cardiovascolare. Quindi il ramipril, in soggetti con IFG o con IGT, non è in grado di ridurre l'incidenza di diabete o i decessi, anche se si assiste a una maggiore regressione a normoglicemia (13).

Effetti della chirurgia bariatrica

Alcuni studi hanno valutato l'efficacia di interventi di chirurgia bariatrica rispetto alla dieta ipocalorica nel prevenire l'insorgenza di diabete tipo 2 in soggetti affetti da obesità di grado severo (BMI $>$ 40) e IGT (23-25). Nello studio svedese (24), condotto su un più ampio numero di soggetti seguiti per 2 o 10 anni, si è osservata una ridotta incidenza di diabete tipo 2 in associazione a una riduzione del BMI nel gruppo sottoposto a trattamento con chirurgia gastrica rispetto al gruppo trattato in maniera convenzionale. Nello studio italiano (25), condotto in un più limitato numero di soggetti e con un follow-up di 4 anni, l'applicazione del bendaggio gastrico ha determinato una riduzione del BMI da 46 a 38 kg/m^2 e nessun caso di nuovo diabete, mentre nei soggetti trattati con terapia convenzionale l'incidenza di diabete è stata del 17%.

Stile di vita o farmaci?

Nel DPP è stato effettuato un confronto fra i due tipi di intervento terapeutico, da cui è emerso che le modificazioni dello stile di vita hanno un'efficacia circa doppia nel prevenire il diabete rispetto all'intervento con metformina (riduzione relativa rispettivamente 58 vs. 31%). Il maggior beneficio ottenuto con il calo ponderale e l'aumento dell'attività fisica dimostra l'opportunità, come prima scelta nella prevenzione, di incoraggiare i pazienti a rischio affinché modifichino il proprio stile di vita. Recentemente gli studi di intervento con stile di vita o farmaci per la prevenzione del diabete nei soggetti con ridotta tolleranza glicidica sono stati valutati in una revisione sistematica e metanalisi che indica che l'intervento sullo stile di vita è almeno efficace quanto l'intervento farmacologico (26).

Gli obiettivi da raccomandare sono modesti cali ponderali (5-10% del peso corporeo) e moderata attività fisica (30 minuti al giorno). Poiché questo approccio terapeutico ha dimostrato non solo di prevenire o ritardare la comparsa del diabete ma di avere anche altri effetti benefici, i medici e gli infermieri devono esortare tutti i soggetti sovrappeso o sedentari ad adottare tali cambiamenti dello stile di vita, e simili raccomandazioni devono essere riproposte a ogni occasione. Una volta considerati tutti questi aspetti, non vi sono attualmente evidenze sufficienti per consigliare l'uso della terapia farmacologica in sostituzione, o in aggiunta routinaria, alla modificazione dello stile di vita nella prevenzione del diabete; pertanto, medici, operatori sanitari, il Sistema Sanitario in generale e tutti coloro che svolgono un ruolo sociale devono incoraggiare un modello di stile di vita più sano, nell'attesa che ulteriori ricerche individuino più efficaci

ed efficienti programmi di prevenzione primaria del diabete tipo 2.

Note di farmacoeconomia

Una recente revisione sistematica della letteratura (27) ha valutato gli aspetti economici relativi agli interventi di prevenzione nel diabete mellito tipo 2. Da questa analisi emerge che, anche se gli studi effettuati sono ancora pochi, le strategie che utilizzano in maniera intensiva l'intervento sullo stile di vita per prevenire il diabete tipo 2, come è avvenuto del DPP e nel DPS, sono altamente *cost-effective*, nel senso che i costi necessari per attuarle producono una riduzione della spesa sanitaria a lungo termine. Tuttavia, il programma utilizzato nel DPP produrrebbe costi molto elevati se fosse adottato in un contesto di politica sanitaria rivolta alla popolazione generale. Pertanto, è auspicabile che si individuino metodi meno costosi in grado di raggiungere lo stesso grado di calo ponderale osservato nel DPP. Anche l'uso di farmaci capaci di ridurre insieme peso corporeo e iperglicemia risulta efficace rispetto agli interventi convenzionali. Nell'attuare le strategie di prevenzione va inoltre ricordato che è importante che si crei una rete integrata tra livelli di base e livelli specialistici di assistenza al fine di ottimizzare sia lo screening sia la prevenzione del diabete tipo 2.

Bibliografia

1. Mann JI, De Leeuw I, Hermansen K, Karamanos B, Karlstrom B, Katsilambros N, Riccardi G, Rivellese AA, Rizkalla S, Slama G, Toeller M, Uusitupa M, Vessby B. Diabetes and Nutrition Study Group (DNSG) of the European Association. Evidence-based nutritional approaches to the treatment and prevention of diabetes mellitus. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2004;14:373-394.
2. Hu FB, Manson JE, Stamper MJ, Colditz G, Liu S, Solomon CG, Willett WC: Diet, lifestyle and the risk of type 2 diabetes mellitus in women. *New Engl J Med* 2001;345:790-797.
3. Pan XR, Li GW, Hu YH, Wang JX, Yang WY, An ZX, Hu ZX, Lin J, Xiao JZ, Cao HB, Liu PA, Jiang XG, Jiang YY, Wang JP, Zheng H, Zhang H, Bennett PH, and Howard BV. Effects of diet and exercise in preventing NIDDM in people with impaired glucose tolerance. The Da Qing IGT and Diabetes Study. *Diabetes Care* 1997;20:537-544.
4. Tuomilehto J, Lindstrom J, Eriksson JG, Valle TT, Hamalainen H, Ilanne-Parikka P, Keinanen-Kiukaanniemi S, Laakso M, Louheranta A, Rastas M, Salminen V, Uusitupa M; Finnish Diabetes Prevention Study Group. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med* 2001;344:1343-1350.
5. The Diabetes Prevention Program Research Group: Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 2002;346:393-403.
6. Ramachandran A, Snehalatha C, Mary S, Mukesh B, Bhaskar AD, Vijay V. The Indian Diabetes Prevention shows that lifestyle modification and metformin prevent type 2 diabetes in Asian Indian with Impaired Glucose Tolerance (IDPP-1). *Diabetologia* 2006;49:289-297.
7. Di Loreto C, Fanelli C, Lucidi P, Murdolo G, De Cicco A, Parlanti N, Santeusanio F, Brunetti P, De Feo P. Validation of a counseling strategy to promote the adoption and the maintenance of physical activity by type 2 diabetic subjects. *Diabetes Care* 2003;26:404-408.
8. Raccomandazioni nutrizionali basate sull'evidenza per la terapia e la prevenzione del diabete mellito. *Il Diabete* 2005;17:173-196.
9. Lindstrom J, Peltonen M, Eriksson JG, Louheranta A, Fogelholm M, Uusitupa M, Tuomilehto J. High-fiber, low fat diet predicts long term weight loss and decreased type 2 diabetes risk in the Finnish Diabetes Prevention Study. *Diabetologia* 2006;49:912-920.
10. Lindstrom J, Ilanne-Parikka P, Peltonen, M, Aunola S, Eriksson JG, Hemio K, Hamalainen H, Harkonen P, Keinanen-Kiukaanniemi S, Laakso M, Louheranta A, Mannelin M, Paturi M, Sundvall J, Valle TT, Uusitupa M, Tuomilehto J. Sustained reduction in the incidence of type 2 diabetes by lifestyle intervention: follow-up of the Finnish Diabetes Prevention Study. *Lancet* 2006;368:1673-1679.
11. Li G, Zhang P, Wang J, Gregg EW, Yang W, Gong Q, Li H, Li H, Jiang Y, An Y, Shuai Y, Zhang B, Zhang J, Thompson TJ, Gerzoff RB, Roglic G, Hu Y, Bennett PH: The long-term effect of lifestyle interventions to prevent diabetes in the China Da Qing Diabetes Prevention Study: a 20-year follow-up study. *Lancet* 2008;371:1783-1789.
12. Xiang AH, Peters RK, Kjos SL, Marroquin A, Goico J, Ochoa C, Kawakubo M, Buchanan TA. Effect of pioglitazone on pancreatic β-cell function and diabetes risk in Hispanic women with prior gestational diabetes. *Diabetes* 2006;55:517-522.
13. The DREAM Trial Investigators. Effect of rosiglitazone on the frequency of diabetes in patients wiyh impaired glucose tolerance or impaired fasting glucose: a randomised controlled trial. *Lancet*. Pubblicato online il 15 settembre 2006.
14. Defronzo RA, Banerji M, Bray GA, Buchanan TA, Clement S, Henry RR, Kitabchi AE, Mudaliar S, Musi N, Ratner R, Reaven PD, Schwenke D, Stentz FB, Tripathy D. Actos Now for the prevention of diabetes (ACT NOW) study. *BMC Endocr Disord* 2009;9:17.
15. Chiasson JL, Josse RG, Gomis R, Hanefeld M, Karasik A, Laakso M: Acarbose for prevention of type 2 diabetes mellitus: the STOP-NIDDM randomized trial. *Lancet* 2002;359: 2072-2077.
16. Torgerson JS, Hauptman J, Boldrin MN, Sjöström L. Xenical in the prevention of diabetes in obese subjects (XENDOS) study: a randomized study of orlistat as an adjunct to lifestyle changes for the prevention of type 2 diabetes in obese patients. *Diabetes Care* 2004;27:155-161.
17. Wirth A. Reduction of body weight and co-morbidities by orlistat: The XXL - Primary Health Care Trial. *Diabetes Obes Metab* 2005;7:21-27.
18. Freeman DJ, Norrie J, Sattar N, Neely RD, Cobbe SM, Ford I, Isles C, Lorimer AR, Macfarlane PW, McKillop JH, Packard CJ, Shepherd J, Gaw A. Pravastatin and the development of diabetes mellitus: evidence for a protective treatment effect in the West of Scotland Coronary Prevention Study. *Circulation* 2001;103:357-362.
19. Collins R, Armitage J, Parish S, Sleigh P, Peto R; Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2003;361:2005-2016.
20. Sever PS, Dahlof B, Poulter NR, Wedel H, Beevers G, Caulfield M, Collins R, Kjeldsen SE, Kristinsson A, McInnes GT, Mehlsen J, Nieminen M, O'Brien E, Ostergren J; ASCOT investigators. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial - Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2003;361:1149-1158.
21. Keech A, Colquhoun D, Best J, Kirby A, Simes RJ, Hunt D, Hague W, Beller E, Arulchelvam M, Baker J, Tonkin A; LIPID Study Group. Secondary prevention of cardiovascular events with long-

term pravastatin in patients with diabetes or impaired fasting glucose: results from the LIPID trial. *Diabetes Care* 2003;26:2713-2721.
22. Padwal R, Laupacis A: Antihypertensive therapy and incidence of type 2 diabetes: a systematic review. *Diabetes Care* 2004;27:247-255.
23. O'Brien KMacDonald KG Jr, Leggett-Frazier N, Swanson MS, Pories WJ, Caro JF. Weight loss in severely obese subjects prevents the progression of impaired glucose tolerance to type II diabetes. A longitudinal interventional study. *Diabetes Care* 1994;17:372-375.
24. Sjostrom L, Lindroos AK, Peltonen M, Torgerson J, Bouchard C, Carlsson B, Dahlgren S, Larsson B, Narbro K, Sjostrom CD, Sullivan M, Wedel H; Swedish Obese Subjects Study Scientific Group. Lifestyle, diabetes, and cardiovascular risk factors 10 years after bariatric surgery. *N Engl J Med* 2004;351:2683-2693.
25. Pontiroli AE, Folli F, Paganelli M, Micheletto G, Pizzocri P, Vedani P, Luisi F, Perego L, Morabito A, Bressani Doldi S. Laparoscopic gastric banding prevents type 2 diabetes and arterial hypertension and induces their remission in morbid obesity: a 4-year case-controlled study. *Diabetes Care* 2005;28:2703-2709.
26. Gillies CL, Abrams KR, Lambert PC, Cooper NJ, Sutton AJ, Hsu RT, Khunti K. Pharmacological and lifestyle interventions to prevent or delay type 2 diabetes in people with impaired glucose tolerance: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2007;334:299-307.
27. Vijgen SM, Hoogendoorn M, Baan CA, de Wit GALimburg W, Feenstra TL. Cost effectiveness of preventive interventions in type 2 diabetes mellitus: a systematic literature review. *Pharmacoeconomics* 2006;24:425-441.

V. CURA DEL DIABETE

RACCOMANDAZIONI

- Le persone affette da diabete devono ricevere le cure da parte del medico di medicina generale e del team diabetologico, coordinato da un medico diabetologo, comprendente medici, infermieri, dietisti, podologi, professionisti di salute mentale, in grado di mettere in atto un approccio integrato di gestione della malattia, idoneo al trattamento di una patologia cronica. (**Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B**)
- I diabetici devono assumere un ruolo attivo nel piano di cura, formulato come un'alleanza terapeutica personalizzata tra il paziente, la sua famiglia e i membri del team diabetologico. Attenzione particolare deve essere posta all'età del paziente, all'attività scolastica e lavorativa, all'attività fisica praticata, alle abitudini alimentari, alle condizioni socioeconomiche, alla personalità, ai fattori culturali e alla presenza di altre patologie o di complicanze del diabete. (**Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B**)
- Il piano di cura deve comprendere un programma di educazione all'autogestione del diabete, che garantisca, tramite l'utilizzo di strategie e tecniche diversificate a seconda dell'età e del livello socioculturale del paziente, un adeguato apprendimento delle modalità di risoluzione delle varie problematiche connesse con la gestione della malattia. L'attuazione del piano di cura richiede che ogni aspetto sia stato chiarito e concordato tra il paziente e il team diabetologico e che gli obiettivi identificati siano raggiungibili. (**Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B**)

A. VALUTAZIONE INIZIALE

RACCOMANDAZIONI

- La prima valutazione di un paziente diabetico deve comprendere una visita medica completa, estesa anche alla ricerca di complicanze croniche della malattia già in atto ed esami laboratoristici, volti a definire le condizioni cliniche generali del paziente. Se la diagnosi di diabete è stata posta in precedenza, è opportuno riesaminare il trattamento instaurato e il grado di compenso glicemico ottenuto ed, eventualmente, riformulare il piano di gestione della malattia, avendone individuati i punti critici. (**Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B**)

Le componenti della valutazione complessiva sono illustrate nella Tabella 5.

Tabella 5
La valutazione iniziale del diabetico

ANAMNESI FAMILIARE
• Familiarità per diabete, obesità, ipertensione arteriosa, dislipidemia, malattie cardiovascolari, altre malattie endocrine
ANAMNESI FISIOLOGICA
• Attività fisica praticata • Stile di vita e fattori culturali, psicosociali, educativi ed economici che possono influenzare la gestione del diabete • Utilizzo di tabacco, alcolici, sostanze stupefacenti • Valutazione delle abitudini alimentari e dello stato nutrizionale, anamnesi ponderale, crescita e sviluppo in bambini e adolescenti • Contraccezione, anamnesi sessuale e della riproduzione
ANAMNESI PATOLOGICA REMOTA
• Storia e terapia di altre patologie, incluse quelle endocrine e i disturbi del comportamento alimentare • Fattori di rischio cardiovascolare: fumo, ipertensione, obesità, dislipidemia • Valori precedenti di glicemia e HbA_{1c} • Frequenza, gravità e cause di complicanze acute, come chetoacidosi e ipoglicemia • Valutazione in dettaglio dei precedenti programmi terapeutici, della dieta prescritta, del grado di educazione all'autogestione del diabete e dell'approccio verso la malattia
ANAMNESI PATOLOGICA PROSSIMA
• Sintomi in relazione alla diagnosi di diabete • Sintomi riferibili a patologie che possono causare diabete secondario (per es. emocromatosi, malattie pancreatiche) • Trattamento attuale del diabete: farmaci, piano alimentare, autocontrollo • Infezioni precedenti o attuali, a carico di cute, piedi, denti o apparato genitourinario • Sintomi o trattamenti in atto delle complicanze del diabete, a carico di: occhi, reni, nervi periferici, apparato genitourinario (incluse le patologie sessuali), vescica, funzione gastrointestinale (inclusa la malattia celiaca nel diabete tipo 1), cuore, apparato cardiovascolare, piedi • Utilizzo di farmaci che possano interferire con i livelli glicemici • Valutazione dei disturbi dell'umore

segue

Tabella 5 *continua*

ESAME OBIETTIVO
• Altezza e peso (in relazione con i parametri normali per età nel bambino e nell'adolescente) • Circonferenza addominale • Maturazione sessuale (se in peripubertà) • Pressione arteriosa in clino- e ortostatismo (confronto con i parametri normali per l'età nel bambino e nell'adolescente) • Esame oftalmoscopico del fundus • Esame del cavo orale • Palpazione tiroidea • Semeiotica cardiaca e polmonare • Palpazione addominale (per evidenziare epatomegalia) • Valutazione dei polsi con palpazione e auscultazione per la ricerca di eventuali soffi vascolari • Valutazione delle mani • Esame dei piedi • Esame della cute (in particolare nei siti di iniezione insulinica) • Esame neurologico
ESAMI DI LABORATORIO
• Glicemia a digiuno e HbA_{1c} • Profilo lipidico a digiuno, comprendente colesterolo totale, colesterolo HDL, trigliceridi e colesterolo LDL • Test di funzionalità epatica ed eventuali approfondimenti nel sospetto di steatosi o epatite • Microalbuminuria in tutti i diabetici tipo 2 e nei diabetici tipo 1 con durata di malattia > 5 anni • Creatininemia (nel bambino solo in presenza di proteinuria) e stima della filtrazione glomerulare • Nei diabetici tipo 1 alla diagnosi: screening di tiroidite autoimmune e malattia celiaca: TSH, FT4, anticorpi antitiroide, EMA o anti-transglutaminasi*, IgA • Esame delle urine per valutare chetonuria, proteinuria e sedimento
ESAMI STRUMENTALI E VISITE SPECIALISTICHE
• Elettrocardiogramma nell'adulto, se clinicamente indicato • Visita oculistica, se indicata • Pianificazione familiare per le donne in età riproduttiva • Terapia medica nutrizionale, se indicata • Consulenza di specialista in terapia educativa, se questa non è garantita dal medico o da altre figure del team diabetologico • Consulenza di specialista in terapia comportamentale, se indicata • Consulenza di specialista del piede, se indicata • Altre visite specialistiche se necessario

*Se normali, in età pediatrica controllare annualmente TSH, anticorpi antitiroide, EMA o antitransglutaminasi. In caso di EMA o antitransglutaminasi positivi in due occasioni, è opportuno eseguire biopsia intestinale per confermare la diagnosi di malattia celiaca con esame istologico.

B. CONTROLLO GLICEMICO

1. Valutazione del controllo glicemico

a. Emoglobina glicata (HbA_{1c})

RACCOMANDAZIONI

- La valutazione del controllo glicemico ottenuto da parte di un diabetico deve includere il periodico dosaggio dell'HbA_{1c}. (**Livello della prova VI, Forza della raccomandazione A**)
- Il dosaggio dell'HbA_{1c} deve essere effettuato almeno 2 volte l'anno in ogni diabetico, anche se il controllo glicemico è stabilmente nell'obiettivo terapeutico. (**Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B**)
- Nei pazienti in cui è stata modificata la terapia ipoglicemizzante oppure l'obiettivo terapeutico non è ancora stato raggiunto o non è stabile nel tempo, il dosaggio dell'HbA_{1c} deve essere effettuato ogni 3 mesi. (**Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B**)
- L'HbA_{1c} deve essere misurata con metodi calibrati secondo il sistema di riferimento IFCC. Il risultato deve essere riportato in unità mmol/mol e in unità derivate %, usando l'equazione di conversione sotto riportata. Nel referto di laboratorio, per comodità degli utilizzatori, il valore di HbA_{1c} sarà espresso, per un periodo limitato di tempo, in primis con le unità convenzionali (%), seguite dalle unità IFCC (mmol/mol). Successivamente le unità convenzionali saranno abbandonate. (**Livello della prova VI, Forza della raccomandazione A**)

COMMENTO

Effettuando il test dell'HbA_{1c} è possibile stimare la media della glicemia dei 2-3 mesi precedenti e, in tal modo, valutare l'efficacia della terapia.

Poiché l'HbA_{1c} riflette la glicemia media degli ultimi 2-3 mesi, per determinare se il controllo metabolico è stato raggiunto e mantenuto nell'obiettivo terapeutico è necessaria una misurazione all'incirca ogni 3 mesi. La regolare effettuazione dell'HbA_{1c} permette, infatti, di rilevare in modo tempestivo un allontanamento dall'obiettivo terapeutico. Nel singolo paziente la frequenza del dosaggio dell'HbA_{1c} dovrebbe dipendere dalla situazione clinica, dal tipo di terapia in atto e dal giudizio del curante.

Il controllo glicemico è meglio valutabile analizzando parallelamente sia i risultati dell'automonitoraggio glicemico sia il dosaggio dell'HbA_{1c}; questo consente di verificare anche l'adeguatezza del piano di automonitoraggio, la precisione del reflettometro utilizzato, la presenza di ipoglicemie o di iperglicemia post-prandiale.

Concettualmente, poter convertire un valore di HbA_{1c} in un equivalente di glicemia media potrebbe migliorare la comprensione e l'interpretazione del risultato stesso dell'HbA_{1c}.

La Tabella 6 riporta le correlazioni tra livelli di HbA_{1c} e glicemia plasmatica media basati sullo studio *A1C-Derived Average Glucose* (ADAG) che ha utilizzato frequenti misurazioni della glicemia mediante automonitoraggio o monitoraggio continuo in un gruppo di 507 soggetti adulti affetti o meno da diabete tipo 1 o da diabete tipo 2 che avevano contemporaneamente misurato i livelli di HbA_{1c} (1). Le stime sono basate sui dati relativi a circa 2700 misurazioni della glicemia in un periodo di 3 mesi in un gruppo di 507 soggetti adulti affetti o meno da diabete tipo 1 o da diabete tipo 2 che avevano contemporaneamente misurato i livelli di HbA_{1c}.

Tabella 6
Correlazione tra livelli di HbA_{1c} e glicemia plasmatica media basati sullo studio ADAG

HBA_{1c} (%)	GLICEMIA PLASMATICA MEDIA
6	126 mg/dl
7	154 mg/dl
8	183 mg/dl
9	212 mg/dl
10	240 mg/dl
11	269 mg/dl
12	298 mg/dl

Recentemente il Gruppo di Lavoro multidisciplinare GLAD (Gruppo di Lavoro A1c Delegati) ha, nelle sue Raccomandazioni per l'implementazione della standardizzazione internazionale dell'emoglobina glicata in Italia (2), recepite da AMD e SID, sconsigliato la refertazione della glicemia media stimata sulla base dell'HbA_{1c}, attraverso l'equazione proposta a conclusione dello studio ADAG in quanto soggetta a troppe limitazioni (mancata inclusione nello studio di adolescenti, donne in gravidanza, pazienti nefropatici e soggetti di origine asiatica; presenza di limiti fiduciari troppo ampi).

Il documento propone inoltre il nuovo sistema di riferimento IFCC per misurare direttamente e specificatamente la porzione dell'emoglobina che è glicata, in particolare gli esapeptidi terminali delle catene beta dell'emoglobina. In conseguenza della definizione precisa dell'analita, AMD e SID propongono l'introduzione di nuove unità di misura (mmol/mol) essendo le precedenti (%) non allineate con il sistema internazionale delle unità di misura (SI) (2,3). L'adozione del nuovo sistema di riferimento IFCC, oltre a comportare un cambio di unità di misura, comporta quindi nuovi intervalli di riferimento, come mostrato di seguito:

- Intervallo di riferimento per soggetti non diabetici (allineato al DCCT): 4,0-6,0%.
- Intervallo di riferimento per soggetti non diabetici (allineato all'IFCC): 20-42 mmol/mol.

La relazione tra le due unità di misura, ricavata dalla pubblicazione citata è la seguente:

$$HbA_{1c}\text{ "allineata DCCT" (\%)} = \\ = (0{,}0915 \times HbA_{1c}\text{ "allineata IFCC" [mmol/mol]}) + 2{,}15$$

La correlazione tra i valori dell'HbA_{1c}, quando espressi nelle relative unità di misura, viene esemplificata in Tabella 7.

Tabella 7
Correlazione tra i valori dell'HbA_{1c} in unità derivate % e in unità mmol/mol

HbA_{1c} VALORI ATTUALI (ALLINEATI AL DCCT) %	HbA_{1c} VALORI NUOVI (ALLINEATI ALL'IFCC) mmol/mol
4,0	20
5,0	31
6,0	42
7,0	53
8,0	64
9,0	75
10,0	86

Un vantaggio che deriva dall'utilizzo delle unità di misura in mmol/mol è che si ottiene un'amplificazione numerica di circa 10 volte e che quindi piccoli cambiamenti dell'HbA_{1c} dovrebbero risultare maggiormente identificabili. Nelle raccomandazioni del documento GLAD, inoltre, viene definito il limite per l'errore totale della misura dell'HbA_{1c} (6,7% come valore relativo di misura) e raccomandato l'utilizzo delle metodiche con una imprecisione $< 2\%$ (come coefficiente di variazione) (2).

Qualora, tuttavia, il risultato dell'HbA_{1c} non sia correlato con lo stato clinico del paziente e con i valori dell'autocontrollo glicemico, è opportuno prendere in considerazione le condizioni che modificano il turnover degli eritrociti (emolisi, emorragie) e le varianti dell'emoglobina (3).

Il dosaggio dell'HbA_{1c} presenta, tuttavia, limiti che devono essere noti al curante; condizioni, infatti, che modificano il turnover degli eritrociti, quali emolisi ed emorragie, nonché varianti delle emoglobine possono essere responsabili di valori di HbA_{1c} elevati, che non correlano con lo stato clinico del paziente (3). Inoltre, i valori HbA_{1c} non forniscono una misura della variabilità glicemica o della presenza di ipoglicemie. In questi casi, il controllo glicemico è valutato in modo più efficace attraverso la combinazione dell'automonitoraggio e della misurazione della HbA_{1c}.

b. Automonitoraggio della glicemia

RACCOMANDAZIONI

- Nei pazienti diabetici che assumono terapie che possono potenzialmente indurre ipoglicemie, l'autocontrollo glicemico, condiviso con il team diabetologico, è una componente indispensabile della gestione della malattia diabetica sia per raggiungere gli obiettivi terapeutici sia per ridurre il rischio di ipoglicemie gravi. (**Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B**)
- L'autocontrollo quotidiano (almeno 3-4 controlli/die) è indispensabile per la persona con diabete tipo 1 in terapia insulinica intensiva. (**Livello della prova II, Forza della raccomandazione A**)

- L'autocontrollo glicemico continuativo, con frequenza e modalità diverse, è utile per la persona con diabete tipo 2 insulino-trattato. (**Livello della prova II, Forza della raccomandazione B**)
- L'autocontrollo glicemico non continuativo è potenzialmente utile per la persona con diabete tipo 2 in terapia orale o dietetica, ma non sono disponibili chiare evidenze di efficacia sul controllo glicemico. (**Livello della prova VI, Forza della raccomandazione C**)
- Per ottenere un buon controllo glicemico e raggiungere gli obiettivi glicemici post-prandiali può essere utile l'autocontrollo glicemico post-prandiale. (**Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B**)
- La frequenza dell'autocontrollo deve essere adattata agli eventi intercorrenti e intensificata in presenza di situazioni cliniche quali patologie intercorrenti, ipoglicemie inavvertite, ipoglicemie notturne, variazione della terapia ipoglicemizzante. (**Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B**)
- È necessario istruire il paziente all'autocontrollo glicemico, valutare periodicamente la correttezza dell'utilizzo del glucometro e la capacità di modificare la terapia sulla base dei valori misurati, eventualmente facendo uso di un algoritmo condiviso. (**Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B**)
- Il monitoraggio glicemico continuo (CGM) nei diabetici di età superiore ai 25 anni in terapia insulinica intensiva è uno strumento utile per ridurre l'HbA_{1c}. (**Livello della prova I, Forza della raccomandazione B**)
- Il CGM può essere di utilità nel ridurre l'HbA_{1c} in diabetici tipo 1 in altre classi di età, in particolare nei bambini e comunque nei soggetti che dimostrano una buona aderenza all'utilizzo continuativo dello strumento. (**Livello della prova II, Forza della raccomandazione B**)
- Il CGM può contribuire a ridurre le ipoglicemie e può essere utile nel trattamento di soggetti proni all'ipoglicemica o con sindrome da ipoglicemia inavvertita. (**Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B**)
- L'istruzione all'autocontrollo glicemico deve inserirsi in un programma educativo condotto e controllato a medio-lungo termine da personale sanitario del team diabetologico. (**Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B**)

COMMENTO

I principali trial clinici sul ruolo del controllo glicemico sullo sviluppo delle complicanze nel diabete tipo 1 hanno utilizzato l'automonitoraggio glicemico come elemento della strategia terapeutica (8). Nel diabete tipo 2, invece, il ruolo dell'automonitoraggio è tuttora controverso; diverse metanalisi, infatti, concludono per un'evidenza insufficiente (4,5,7,8), mentre altre – come quella della Cochrane Collaboration del 2005 – segnalano un effetto positivo dell'automonitoraggio sull'HbA_{1c}, in particolare in diabetici tipo 2 non insulino-trattati nell'ambito di un programma educativo di gestione della malattia (9-13). I dati dallo studio italiano QuED (*Qualità della cura ed Esito in Diabetologia*) suggeriscono che l'automonitoraggio glicemico nei pazienti non insulino-trattati non induca un miglioramento del controllo glicemico e rilevano un'associazione tra automonitoraggio e stress senza che sia possibile stabilire un ruolo causale (14). Recenti trial clinici non hanno confermato l'utilità dell'automonitoraggio glicemico nel diabete tipo 2 non insulino-trattato (15).

Le risultanze dei singoli trial, in particolare nei diabetici non insulino-trattati, restano molto variabili e questo dato si rispecchia nelle metanalisi. Gli studi considerano in modo difforme o non considerano elementi chiave come l'utilizzo finale dell'autocontrollo, le modalità di discussione con i curanti, l'insieme di circostanze (fisiologiche, comportamentali e sociali) all'interno delle quali l'autocontrollo viene realizzato (16).

Per quello che riguarda il ruolo dell'automonitoraggio su endpoint clinici (morbilità correlata al diabete e mortalità), l'unica evidenza disponibile deriva da uno studio retrospettivo non randomizzato, il "self-monitoring of blood glucose and outcome in patients with Type 2 Diabetes" (Rosso), nel quale l'automonitoraggio era associato a una riduzione della morbilità anche in un gruppo di pazienti non insulino-trattati (17).

Nel 2003 sono state emanate raccomandazioni da parte di AMD e SID, da applicare ai diabetici con compenso glicemico stabilmente nell'obiettivo terapeutico, diversificate per il trattamento ipoglicemizzante praticato (18) (Tabella 8). Le legislazioni regionali o le circolari applicative locali sui piani terapeutici, tuttavia, spesso disattendono queste indicazioni, così che esiste un'ampia eterogeneità geografica nella prescrivibilità dei presìdi. L'indagine sul consumo di strisce reattive nei paesi europei, pubblicata con le linee-guida AMD SID, indica che il consumo pro-capite italiano è inferiore del 25-30% rispetto a quello europeo medio, facendo ipotizzare una diffusione incompleta dell'autocontrollo glicemico nei pazienti diabetici (18). L'indagine condotta nell'ambito dello studio QUADRI (*Qualità dell'Assistenza alle persone Diabetiche nelle Regioni Italiane*) indicava che nel 2004 solo il 62% dei pazienti in terapia insulinica praticava quotidianamente il controllo della glicemia.

La centralità dell'automonitoraggio per un buon controllo glicemico richiede che vengano effettuate periodiche verifiche di affidabilità. Compito dei sanitari è la valutazione periodica dell'abilità del diabetico a utilizzare l'automonitoraggio come strumento di gestione della terapia, cioè a utilizzarne i dati per modificare alimentazione, esercizio fisico o terapia farmacologica (8,18).

In alcuni recenti trial clinici, il monitoraggio continuo del glucosio interstiziale (CGM) si è dimostrato utile nel ridurre i livelli di HbA_{1c}, quando applicato in modalità continuativa a pazienti con diabete tipo 1 in terapia insulinica intensiva (19,20,21).

Tabella 8
Raccomandazioni sull'uso e la periodicità dell'autocontrollo

Si individuano le seguenti classi di pazienti in funzione della terapia:
1) Terapia insulinica intensiva
2) Terapia insulinica convenzionale o mista
3) Terapia ipoglicemizzante orale con farmaci secretagoghi
4) Terapia dietetica e/o con farmaci insulino-sensibilizzanti

RACCOMANDAZIONI IN RELAZIONE ALLE CLASSI SU ESPOSTE	
Classe 1	a) di regola 4 controlli/die in condizioni routinarie b) numero illimitato in condizioni di squilibrio glicemico o malattie intercorrenti, per periodi limitati alla risoluzione del fatto
Classe 2	a) numero di controlli quotidiani pari al numero di iniezioni + 20% in routine b) numero illimitato in condizioni di squilibrio glicemico o malattie intercorrenti, per periodi limitati alla risoluzione del fatto
Classe 3	a) numero di controlli pari a un profilo settimanale su 4 punti in routine b) fino a 2 controlli/die in presenza di rischio elevato di ipoglicemia o conseguenze potenzialmente gravi dell'ipoglicemia (coronaropatia, vasculopatia cerebrale, retinopatia proliferante) c) numero illimitato in condizioni di squilibrio glicemico o malattie intercorrenti, per periodi limitati alla risoluzione del fatto
Classe 4	L'efficacia dell'autocontrollo della glicemia in questa classe di pazienti non è a tutt'oggi dimostrata. Fa eccezione a quanto sopra il diabete gestazionale in cui è indicato l'autocontrollo domiciliare della glicemia per decidere quando iniziare la terapia insulinica; la frequenza dei controlli deve essere decisa dal diabetologo in relazione alle singole situazioni cliniche. Glucometri: sono da considerarsi indispensabili per l'effettuazione dell'autocontrollo domiciliare. Aghi pungidito, in numero uguale al numero dei controlli previsti, e pungidito a scatto sono ugualmente da considerarsi indispensabili.

RACCOMANDAZIONI SULLE VERIFICHE

- Verificare la tecnica del monitoraggio a intervalli regolari
- Verificare l'accuratezza dei risultati
- Verificare le capacità di utilizzo dei risultati da parte del paziente

Questo vantaggio non è stato confermato in tutte le classi di età, ma solo negli adulti di età superiore ai 25 anni (19). In tutti gli studi il vantaggio derivante dall'uso del CGM correla con il grado di aderenza all'uso continuativo (19,20,21), in particolare la maggior riduzione della emoglobina glicata a 6 mesi correla con l'uso più frequente del CGM in tutte le classi di età e in particolare anche nell'età pediatrica (22). In pazienti in buon controllo glicemico ($HbA_{1c} < 7$) e con buona aderenza all'uso continuativo si aveva una piccola riduzione dell'emoglobina glicata (0,3%) unita a una riduzione della durata delle ipoglicemie in tutte le classi di età (23). Il CGM in diversi studi ha contribuito a ridurre le ipoglicemie e le iperglicemie facilitando il loro precoce riconoscimento e l'intervento correttivo/preventivo e può contribuire al trattamento di soggetti proni all'ipoglicemica o con sindrome da ipoglicemia inavvertita (19,21,23).

Bibliografia

1. Nathan DM, Kuenen J, Borg R, Zheng H, Schoenfeld D, Heine RJ for the A1c-Derived Average Glucose Study Group. Translating the A1C assay into estimated average glucose values. *Diabetes Care* 2008;31:1-6.
2. Mosca A, Branca MT, Carta M, Genna ML, Giorda CB, Ghidelli R, Ghislandi G, Iafusco D, Lapolla A, Buondonno Lombardi V, Lovagnini Scher CA, Marra M, Medea G, Meschi F, Pizzini A, Rossi F, Scalpone R, Tofini G, Trovati M, Zaninotto M. Raccomandazioni per l'implementazione della standardizzazione internazionale dell'emoglobina glicata in Italia. *Biochimica clinica* 2009;33:258-261.
3. Nordin G, Dybkaer R. Recommendation for term and measurement unit for "HbA_{1c}". *Clin Chem Lab Med* 2007;45:1081-1082.
4. Coster S, Gulliford MC, Seed PT, Powrie JK, Swaminathan R. Self-monitoring in Type 2 diabetes mellitus: a metanalysis. *Diabet Med* 2000;17:755-761.
5. Faas A, Schellevis FG, Van Eijk JT. The efficacy of self-monitoring of blood glucose in NIDDM subjects. A criteria-based literature review. *Diabetes Care* 1997;20:1482-1486
6. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993;329:977-986.
7. Holmes V, Griffiths P. Self-monitoring of glucose levels for people with type 2 diabetes. *Br J Community Nurs* 2002;7:41-46.
8. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes-2006. *Diabetes Care* 2006;29(Suppl 1):S4-S42.

9. Welschen LM, Bloemendal E, Nijpels G, Dekker JM, Heine RJ, Stalman WA, Bouter LM. Self-monitoring of blood glucose in patients with type 2 diabetes who are not using insulin. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;18(2).
10. Sarol JN Jr, Nicodemus NA Jr, Tan KM, Grava MB. Self-monitoring of blood glucose as part of a multi-component therapy among non-insulin requiring type 2 diabetes patients: a meta-analysis (1966-2004). *Curr Med Res Opin* 2005;21:173-184.
11. Jansen JP. Self-monitoring of glucose in type 2 diabetes mellitus: a Bayesian meta-analysis of direct and indirect comparisons. *Curr Med Res Opin* 2006;22:671-681.
12. McGeoch G, Derry S, Moore RA. Self-monitoring of blood glucose in type-2 diabetes: what is the evidence? *Diabetes Metab Res Rev* 2007;23:423-40.
13. McAndrew L, Schneider SH, Burns E, Leventhal H. Does patient blood glucose monitoring improve diabetes control? A systematic review of the literature. *Diabetes Educ* 2007;33:991-1011.
14. Franciosi M, Pellegrini F, De Berardis G, Belfiglio M, Cavaliere D, Di Nardo B, Greenfield S, Kaplan SH, Sacco M, Tognoni G, Valentini M, Nicolucci A. QuED Study Group. The impact of blood glucose self-monitoring on metabolic control and quality of life in type 2 diabetic patients: an urgent need for better educational strategies. *Diabetes Care* 2001;24:1870-1877.
15. Simon J, Gray A, Clarke P, Wade A, Neil A, Farmer A: Cost effectiveness of self monitoring of blood glucose in patients with non-insulin treated type 2 diabetes: economic evaluation of data from the DiGEM trial. *BMJ* 2008;336:1177-1180.
16. Hirsch IB, Bode BW, Childs BP, Close KL, Fisher WA, Gavin JR, Ginsberg BH, Raine CH, Verderese CA. Self-Monitoring of Blood Glucose (SMBG) in insulin- and non-insulin-using adults with diabetes: consensus recommendations for improving SMBG accuracy, utilization, and research. *Diabetes Technol Ther* 2008;10:419-439.
17. Martin S, Schneider B, Heinemann L, Lodwig V, Kurth HJ, Kolb H, Scherbaum WA. Self-monitoring of blood glucose in type 2 diabetes and long-term outcome: an epidemiological cohort study. *Diabetologia* 2006;49:271-278.
18. Associazione Medici Diabetologi - Società Italiana di Diabetologia. Raccomandazioni sull'uso dell'autocontrollo domiciliare della glicemia. 2003. Accessibile al: http://www.aemmedi.it/linee-guida-e-raccomandazioni/pdf/2003-raccomandazioni-autocontrollo-glicemia.pdf (visitato il 07/12/2009).
19. The Juvenile *Diabetes Res*earch Foundation Continuous Glucose Monitoring Study Group: Continuous glucose monitoring and intensive treatment of type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2008;1359:1464-1476.
20. Hirsch IB, Abelseth J, Bode BW, Fischer JS, Kaufman FR, Mastrototaro J, Parkin CG, Wolpert HA, Buckingham BA. Sensor-augmented insulin pump therapy: results of the first randomized treat-to-target study. *Diabetes Technol Ther* 2008;10:377-378.
21. Deiss D, Bolinder J, Riveline JP, Battelino T, Bosi E, Tubiana-Rufi N, Kerr D, Phillip M. Improved glycemic control in poorly controlled patients with type 1 diabetes using real-time continuous glucose monitoring. *Diabetes Care* 2006;29:2730-2732.
22. Juvenile Diabetes Research Foundation Continuous Glucose Monitoring Study Group. Factors Predictive of Use and of Benefit from Continuous Glucose Monitoring in Type 1 Diabetes. *Diabetes Care* 2009;32:1947-1953.
23. Juvenile *Diabetes Res*earch Foundation Continuous Glucose Monitoring Study Group. The Effect of Continuous Glucose Monitoring in Well-controlled Type 1 *Diabetes. Diabetes Care* 2009 May 28. [Epub ahead of print].

2. Obiettivi glicemici

RACCOMANDAZIONI

- Il trattamento del diabete deve essere tempestivamente adattato in ogni paziente fino a ottenere valori di HbA_{1c} stabilmente inferiori a 7% (Tabella 9), valori che consentono di prevenire l'incidenza e la progressione delle complicanze microvascolari. (**Livello della prova I, Forza della raccomandazione A**)
- Follow-up a lungo termine degli studi DCCT e UKPDS suggeriscono che un trattamento volto a ottenere valori di HbA_{1c} stabilmente inferiori a 7% subito dopo la diagnosi di diabete è associato con una riduzione a lungo termine del rischio di complicanze macrovascolari. Un obiettivo di HbA_{1c} pari o inferiore a 7% è generalmente consigliabile per i soggetti adulti con diabete per prevenire l'incidenza e la progressione delle complicanze macrovascolari. (**Livello della prova III, Forza della raccomandazione A**)
- Obiettivi glicemici più stringenti ($HbA_{1c} \leq 6,5\%$) dovrebbero essere perseguiti in pazienti di nuova diagnosi o con diabete di durata < 10 anni, senza precedenti di CVD abitualmente in discreto compenso glicemico e senza comorbilità che li rendano particolarmente fragili. (**Livello della prova III, Forza della raccomandazione A**)
- Obiettivi di compenso glicemico meno stringenti (HbA_{1c} 7-8%) dovrebbero essere perseguiti in pazienti con diabete di lunga durata > 10 anni soprattutto con precedenti di CVD o una lunga storia di inadeguato compenso glicemico o fragili per età e/o comorbilità. L'approccio terapeutico deve essere tale da prevenire le ipoglicemie. (**Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B**)
- Nei pazienti in terapia intensiva si consiglia l'utilizzo di algoritmi di autogestione della terapia insulinica in quanto facilitano il raggiungimento degli obiettivi glicemici. (**Livello della prova II, Forza della raccomandazione B**)

Tabella 9
Obiettivi glicemici in diabetici adulti di tipo 1 e 2

HbA_{1c} < 7,0%* (< 6,5% in singoli pazienti)
Glicemia a digiuno e pre-prandiale 70-130 mg/dl
Glicemia post-prandiale§ < 180 mg/dl§#

*Facendo riferimento ai valori di 4,0-6,0% della popolazione non diabetica, con il metodo utilizzato dal DCCT.
§La misurazione della glicemia post-prandiale deve essere effettuata 2 ore dopo l'inizio del pasto.
#Valori post-prandiali < 140 mg/dl sono perseguibili nel diabete tipo 2 (IDF 2007).

COMMENTO

Il controllo glicemico è di fondamentale importanza nella gestione del diabete mellito. Studi clinici randomizzati controllati come il DCCT (1), condotto in soggetti con diabete tipo 1, e gli studi Kumamoto (2) e UKPDS (3,4), condotti in soggetti con diabete tipo 2, hanno dimostrato come il miglioramento del compenso glicemico (valori medi di HbA_{1c} pari o leggermente superiori a 7%, 1% circa al di sopra del range di normalità) sia associato alla riduzione dell'incidenza di complicanze microangiopatiche (retinopatia, nefropatia e neuropatia). Lo studio DCCT-EDIC (*Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications*) (studio osservazionale dei pazienti reclutati nel DCCT) ha dimostrato, inoltre, come gli effetti protettivi del trattamento intensivo sul rischio di malattia microvascolare persistano nei diabetici tipo 1 anche a 4 anni di distanza dal termine del trial malgrado il controllo glicemico nel gruppo in trattamento intensivo fosse equivalente a quello in trattamento standard durante i 4 anni di follow-up (5). Analogamente a quanto osservato nello studio DCCT-EDIC, il follow-up a distanza di 10 anni dalla conclusione dello studio UKPDS ha confermato i benefici sulle complicanze microvascolari osservati nel gruppo in trattamento intensivo durante la prima fase dello studio sebbene il controllo glicemico fosse equivalente a quello in trattamento standard durante i 10 anni di follow-up (6).

Analisi epidemiologiche basate sui dati degli studi DCCT e UKPDS dimostrano una relazione curvilinea tra livelli di HbA_{1c} e complicanze microvascolari senza evidenziare alcun livello soglia nei valori di HbA_{1c} (1,7). Queste analisi suggeriscono che una riduzione dei livelli di HbA_{1c} da 7 a 6% è associata con un'ulteriore riduzione del rischio di complicanze microvascolari, malgrado la riduzione del rischio assoluto risulti inferiore. In considerazione che il raggiungimento di un livello di glicemia vicino alla normalità comporta un rischio maggiore di ipoglicemie, in particolare nei soggetti diabetici di tipo 1 o di tipo 2 in trattamento insulinico, i potenziali benefici non sembrano giustificare una intensificazione del trattamento per raggiungere obiettivi glicemici più bassi ($HbA_{1c} = 6\%$).

Diversi studi osservazionali prospettici e metanalisi hanno dimostrato che il rischio di complicanze macrovascolari nel diabete mellito è correlato con i valori di HbA_{1c} (7-10) suggerendo che la normalizzazione dei livelli glicemici possa prevenire l'insorgenza di eventi cardiovascolari. Questa ipotesi ha ritrovato finora solo parziale supporto negli studi clinici di intervento.

Nello studio DCCT, è stata osservata una tendenza verso la riduzione degli eventi cardiovascolari nel gruppo in trattamento intensivo rispetto al gruppo in trattamento standard (41% riduzione del rischio, IC 95% 10-68%) (1). Tuttavia, lo studio DCCT-EDIC ha dimostrato che gli effetti protettivi del trattamento intensivo sul rischio di malattia cardiovascolare nei diabetici tipo 1 diventano significativi a 11 anni di distanza dal termine del trial (11). Infatti, i soggetti randomizzati al trattamento intensivo mostravano una riduzione del 42% degli eventi cardiovascolari (IC 95% 9-63%; $p = 0,02$) e una riduzione del 57% del rischio di infarto del miocardio non fatale, ictus o morte cardiovascolare (IC 95% 12-79%; $p = 0,02$) (11).

Per quanto riguarda il diabete tipo 2, lo studio UKPDS ha dimostrato che la riduzione a 7% del valore medio di HbA_{1c} ottenuto nel gruppo in trattamento intensivo, rispetto al valore di 7,9% ottenuto nel gruppo in terapia convenzionale (7,0% vs. 7,9%, $p < 0,001$), ha indotto, nel corso di 10 anni di osservazione, una riduzione del 16% di significato borderline ($p = 0,052$), del rischio di infarto del miocardio fatale e non fatale e della morte improvvisa (3). Lo stesso studio ha anche messo a confronto un gruppo di 342 soggetti con diabete tipo 2 obesi o in sovrappeso trattati con metformina con un altro gruppo in trattamento convenzionale e con un gruppo in trattamento intensivo con sulfoniluree o insulina (4). Il trattamento con metformina ha indotto una maggiore riduzione dei valori di HbA_{1c} rispetto al braccio in terapia convenzionale (7,4% vs. 8,0%, rispettivamente) che è stato accompagnato da una riduzione del 36% della mortalità totale ($p = 0,01$) e del 39% del rischio di infarto del miocardio ($p = 0,01$) rispetto al trattamento convenzionale, così come a una riduzione del 41% del rischio di ictus rispetto al trattamento intensivo con sulfoniluree o insulina ($p = 0,03$). La riduzione del rischio cardiovascolare non raggiungeva la significatività nei soggetti trattati con insulina o con sulfonilurea, a parità di controllo glicemico raggiunto.

I differenti effetti della terapia intensiva sulle complicanze micro- e macrovascolari osservati nello studio UKPDS sono stati attribuiti, almeno in parte, al maggiore ruolo patogenetico dell'iperglicemia nei confronti della microangiopatia. Infatti, nella genesi delle complicanze macrovascolari intervengono, insieme all'iperglicemia, altri fattori di rischio, quali la dislipidemia, l'ipertensione arteriosa e l'obesità. Questo concetto ha ottenuto conferma dai risultati dello studio Steno-2, che ha affrontato il problema della prevenzione cardiovascolare nel diabete tipo 2 con un approccio multifattoriale (12). Lo studio ha dimostrato che in pazienti con microalbuminuria e durata media di malattia diabetica di 6 anni, un approccio terapeutico integrato per 8 anni, mirato al controllo della iperglicemia, della dislipidemia e dell'ipertensione, ha consentito una marcata riduzione del rischio relativo di malattia cardiovascolare, pari al 53% (riduzione del rischio assoluto del 20%), nonché la riduzione del 58% del rischio relativo di retinopatia, del 61% del rischio relativo di nefropatia e del 63% di quello di neuropatia autonomica. La riduzione degli eventi cardiovascolari è risultata più elevata rispetto a quella ottenuta in trial clinici finalizzati al controllo di un singolo fattore di rischio cardiovascolare. Dopo un ulteriore follow-up di 5,5 anni dalla conclusione dello studio iniziale, i pazienti in trattamento intensivo multifattoriale mostravano una riduzione del 46% della mortalità totale, del 57% della mortalità cardiovascolare e del 59% di ogni evento cardiovascolare (13).

Un recente follow-up a distanza di 10 anni dalla conclusione dello studio UKPDS, ha confermato i benefici osservati durante la prima fase dello studio. Infatti, nel gruppo che era stato inizialmente trattato con sulfonilurea o insulina, si è osservata una riduzione del 15% del rischio di infarto del miocardio ($p = 0,01$) e del 13% del rischio di mortalità ($p = 0,007$). Nel gruppo che era stato inizialmente trattato con metformina si è osservata una riduzione del 33% del rischio di infarto del miocardio ($p = 0,005$) e una riduzione del 27% del rischio di mortalità ($p = 0,007$) (6). Questi dati confermano il concetto che l'iperglicemia ha nel lungo termine un importante ruolo nella patogenesi delle complicanze macrovascolari.

Negli ultimi anni, sono stati condotti diversi studi clinici volti a valutare gli effetti di un trattamento intensivo della glicemia rispetto a un trattamento standard sugli eventi cardiovascolari in soggetti con diabete tipo 2 ad alto rischio.

Lo studio ACCORD (*Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes*) condotto su 10.251 pazienti con diabete tipo 2 ad alto rischio cardiovascolare, in quanto già colpiti in passato da un evento cardiovascolare o perché portatori di almeno altri due fattori di rischio (ipertensione arteriosa, dislipidemia, obesità, fumo), ha valutato gli effetti di un trattamento ipoglicemizzante intensivo ($HbA_{1c} < 6,0\%$) rispetto a un trattamento convenzionale meno intensivo (HbA_{1c} compresa tra 7,0 e 7,9%) sulla mortalità e la morbilità cardiovascolare (14). Dopo un periodo medio di osservazione di 3,5 anni, i livelli di HbA_{1c} si sono attestati sui valori di 6,4 e 7,5%, rispettivamente, per il gruppo in trattamento intensivo e convenzionale, mentre solo pochi soggetti in terapia intensiva hanno raggiunto il valore target prefissato ($HbA_{1c} < 6,0\%$). Il protocollo dello studio non aveva previsto alcuno schema di terapia precostituito lasciando ai singoli centri partecipanti la scelta del regime terapeutico da adottare, consistente nelle più varie combinazioni di ipoglicemizzanti orali e di insulina, e con la sola indicazione di raggiungere gli obiettivi glicemici stabiliti in breve tempo. Gli altri fattori di rischio erano trattati aggressivamente in entrambi i gruppi. Nel gruppo trattato in modo intensivo si è osservata una riduzione non significativa pari al 10% dell'endpoint composito primario rispetto al gruppo sottoposto a un trattamento meno intensivo (HR 0,90; IC 95% 0,78-1,04; p = 0,16), mentre si è riscontrata una riduzione dell'infarto miocardico non fatale (HR 0,76; IC 95% 0,62-0,93; p = 0,004). È stato, peraltro, osservato un aumento sia della mortalità globale (HR 1,22; IC 95% 1,01-1,46; p = 0,04) sia della mortalità cardiovascolare (HR 1,35; IC 95% 1,04-1,76; p = 0,02). Nel gruppo trattato in modo intensivo vi sono stati un maggiore uso di insulina in combinazione con vari ipoglicemizzanti orali, un maggiore incremento di ponderale e una maggiore frequenza di episodi di ipoglicemia grave rispetto al gruppo in trattamento standard. Tuttavia, ad analisi statistiche post hoc queste differenze non giustificavano l'eccesso di mortalità osservato nel braccio intensivo (14). Alcune subanalisi dello studio mostravano che il trattamento intensivo era vantaggioso sia per i soggetti con $HbA_{1c} \leq 8\%$, sia per coloro privi di storia clinica di malattie cardiovascolari.

Lo studio ADVANCE (*Action in Diabetes and Vascular disease: preterAx and diamicroN-MR Controlled Evaluation*), condotto in 11.140 soggetti con diabete tipo 2 ad alto rischio cardiovascolare o per una precedente storia di complicanze micro- e macrovascolari o per la presenza di almeno un altro fattore di rischio cardiovascolare, ha valutato gli effetti del trattamento intensivo ($HbA_{1c} < 6,5\%$) con gliclazide a rilascio modificato, aggiunto a vari ipoglicemizzanti orali e/o insulina, rispetto a un trattamento standard su una combinazione di eventi microvascolari (nefropatia e retinopatia) ed eventi cardiovascolari maggiori (infarto del miocardio non fatale, ictus non fatale e moralità cardiovascolare) (15). Dopo un periodo di osservazione di 5 anni, i soggetti in terapia intensiva hanno raggiunto un valore medio di HbA_{1c} pari a 6,5% contro un valore di 7,3% dei soggetti in terapia standard. Nel gruppo trattato in modo intensivo si è osservata una riduzione significativa dell'endpoint primario (eventi micro- e macrovascolari) (RRR = 10%; IC 95% 2-18%; p = 0,01). Questo risultato era attribuibile alla significativa riduzione degli eventi microvascolari (RRR = 14%; IC 95% 3-23%; p = 0,01) dovuta principalmente a una riduzione dell'insorgenza o della progressione di una nefropatia preesistente (RRR = 21%; IC 95% 7-34%; p = 0,006). Nel gruppo trattato in modo intensivo si è osservata una riduzione non significativa dell'obiettivo composito macrovascolare (mortalità cardiovascolare, infarto del miocardio non fatale e ictus non fatale) rispetto al gruppo in trattamento standard (RRR = 6%; IC 95% tra −6 e 16%; p = 0,32). Si sono osservate una riduzione non significativa della mortalità totale (RRR = 7%; IC 95% tra −6 e 17%) e della mortalità cardiovascolare (RRR = 12%; IC 95% tra −4 e 26%). Subanalisi dello studio mostravano che il trattamento intensivo era vantaggioso per i soggetti con età < 65 anni e con anamnesi negativa per malattie cardiovascolari.

Lo studio VADT (*Veterans Affairs Diabetes Trial*) condotto in 1791 soggetti con diabete tipo 2 in cattivo controllo metabolico (mediana di HbA_{1c} all'inizio dello studio = 9,4%) ha valutato gli effetti su una combinazione di eventi macrovascolari del trattamento intensivo ($HbA_{1c} < 6,0\%$) rispetto a un trattamento standard con l'obiettivo di mantenere una differenza dei livelli di HbA_{1c} di almeno 1,5% tra i due gruppi. L'endpoint composito primario includeva una serie di eventi cardiovascolari (infarto del miocardio non fatale, ictus non fatale, mortalità cardiovascolare, interventi di rivascolarizzazione per patologie coronariche, cerebrovascolari o vascolari periferiche, insorgenza o peggioramento di insufficienza cardiaca, amputazione per gangrena ischemica) (16). Dopo un periodo di osservazione di 6 anni, i soggetti in terapia intensiva hanno raggiunto un valore medio di HbA_{1c} pari a 6,9% contro un valore di 8,4% dei soggetti in terapia standard. Nel gruppo trattato in modo intensivo si è osservata una riduzione non significativa dell'endpoint primario (HR 0,88; IC 95% 0,74-1,05; p = 0,14). Una subanalisi della incidenza di morte cardiovascolare ha mostrato inoltre una tendenza, peraltro non significativa, a un eccesso di mortalità nel gruppo in terapia intensiva (HR 1,32; IC 95% 0,81-2,14; p = 0,26). Il trattamento intensivo non determinava una riduzione degli eventi microvascolari (retinopatia, nefropatia e neuropatia). Analisi post hoc in vari sottogruppi hanno evidenziato che soggetti con durata del diabete inferiore a 12 anni mostravano benefici dal trattamento intensivo mentre quelli con più lunga durata di malattia non avevano beneficio dal trattamento intensivo. Altre subanalisi suggerivano che un episodio di grave ipoglicemia nei 90 giorni precedenti l'evento fosse un forte predittore di eventi cardiovascolari fatali e non fatali.

I risultati inattesi degli studi ACCORD, ADVANCE e VADT pongono dei problemi interpretativi. È bene sottolineare che i tre studi presentano alcune differenze di disegno sperimentale. Rispetto agli studi ACCORD e VADT, i partecipanti allo studio ADVANCE avevano una più breve storia di malattia diabetica e i livelli di HbA_{1c} all'ingresso dello studio inferiori. Negli studi ACCORD e VADT si è avuta in generale una terapia più aggressiva che ha consentito di ridurre i valori di HbA_{1c} dell'1,4% in 4 mesi nell'ACCORD e del 2,4% nel VADT, mentre nello studio ADVANCE si è conseguita una riduzione dei livelli di HbA_{1c} dello 0,5% dopo 6 mesi. Nello studio ACCORD, il trattamento intensivo ha fatto ricorso alla combinazione di più ipoglicemizzanti orali, a un maggior uso di glitazoni e di terapia insulinica multiniettiva. Questa maggiore aggressività terapeutica dello studio ACCORD si è associata a un incremento ponderale medio di 3,5 kg, verosimilmente imputabile al maggior impiego di glitazoni e di insulina, rispetto all'assenza di incremento ponderale osservato nel braccio intensivo dello studio ADVANCE. Inoltre, sia nello studio ACCORD sia nel VADT sono state registrate un maggior numero di ipoglicemie severe nel gruppo in trattamento

intensivo (circa 16% nell'ACCORD e 21% nel VADT) rispetto al 3% osservato nello studio ADVANCE. È possibile, pertanto, ipotizzare che la maggiore frequenza di mortalità totale nello studio ACCORD sia attribuibile a un complessivo trattamento troppo aggressivo, piuttosto che al valore di HbA_{1c} raggiunto, che ha condotto, insieme a un aumento ponderale, a un maggior rischio ipoglicemico in pazienti più fragili perché già portatori di danno cardiovascolare.

Subanalisi dei tre studi convergono nel suggerire che un trattamento intensivo ($HbA_{1c} \leq 6,5\%$) può portare significativi benefici a soggetti con età < 65 anni, ridotta durata del diabete (< 12 anni), discreto controllo metabolico (valori di $HbA_{1c} \leq 8\%$), senza precedenti anamnestici di malattie cardiovascolari. Inoltre, gli studi DCCT-EDIC e il follow-up dello studio UKPDS suggeriscono che un trattamento intensivo iniziato subito dopo la diagnosi di diabete può ridurre l'insorgenza a lungo termine di eventi micro- e macrovascolari. Pertanto, obiettivi glicemici più stringenti ($HbA_{1c} \leq 6,5\%$) possono essere perseguiti in soggetti che presentano queste caratteristiche cliniche purché siano ottenuti senza gravi ipoglicemie o altri effetti collaterali. Non sono, tuttavia, disponibili dati in grado di identificare i diabetici a più elevato rischio di ipoglicemia grave, la cui frequenza è aumentata dal trattamento insulinico intensivo. Ipoglicemie gravi e frequenti sono un'indicazione a modificare i regimi di trattamento, innalzando gli obiettivi glicemici.

L'aumentata mortalità osservata nello studio ACCORD suggerisce che il trattamento intensivo possa essere dannoso in alcuni soggetti con diabete in particolare nei soggetti anziani e fragili, con lunga durata della malattia, storia clinica di gravi ipoglicemie e anamnesi positiva per malattie cardiovascolari. In questi casi, obiettivi di trattamento meno rigidi potrebbero essere più appropriati. Le linee-guida europee indicano per i diabetici tipo 2 anziani e fragili non autonomi, con patologia multisistemica, residenti in case di riposo, affetti da demenza un obiettivo di HbA_{1c} compreso tra 7,5 e 8,5%. Parimenti, non è definito il livello ottimale di compenso glicemico nei bambini di età < 13 anni.

In alcuni studi epidemiologici un'elevata glicemia dopo carico (2-h OGTT) è stata associata ad aumentato rischio cardiovascolare indipendentemente dalla glicemia basale (17-22). Tali studi condotti su popolazioni non diabetiche sono basati sul presupposto che la glicemia dopo carico orale di glucosio è un indice di controllo metabolico paragonabile alla glicemia dopo un pasto. Una glicemia post-prandiale > 140 mg/dl è inusuale in soggetti non diabetici, anche se abbondanti pasti serali possono essere seguiti da valori glicemici fino a 180 mg/dl. Esistono pochissimi studi che hanno analizzato la relazione tra glicemia dopo un pasto ed eventi cardiovascolari. Nel *Diabetes Intervention Study* (DIS), condotto in Germania su 1139 soggetti con diabete e follow-up di 11 anni, la glicemia post-prandiale, misurata un'ora dopo la prima colazione, è risultata essere un predittore indipendente di mortalità totale a differenza della glicemia a digiuno (23). Queste osservazioni sono state confermate nel *San Luigi Gonzaga Diabetes Study*, condotto a Torino su 529 soggetti con diabete e follow-up di 5 anni (24). In tale studio, la glicemia post-prandiale era un predittore migliore di eventi cardiovascolari rispetto ai livelli di glicemia a digiuno e di HbA_{1c}. Per quanto riguarda gli studi di intervento, una metanalisi ha preso in considerazione 7 studi randomizzati, in doppio cieco, della durata di almeno 52 settimane, volti a confrontare gli effetti sugli eventi cardiovascolari dell'acarbosio, un inibitore della α-glucosidasi che agendo sull'assorbimento intestinale del glucosio induce prevalentemente una riduzione della glicemia post-prandiale, rispetto al placebo (25). I soggetti diabetici tipo 2 in trattamento con acarbosio erano 1248 mentre quelli in trattamento con placebo erano 932. I risultati della metanalisi dimostravano che la terapia con acarbosio era in grado di ridurre del 35% il rischio di eventi cardiovascolari (HR = 0,65 IC 95% 0,48-0,88; $p = 0,0061$). È evidente che l'iperglicemia post-prandiale al pari della glicemia a digiuno e pre-prandiale contribuisce a determinare i livelli di HbA_{1c} in particolare quando di quest'ultimi si avvicinano al valore di 7%. Infatti, è stato dimostrato che nei soggetti con livelli di $HbA_{1c} < 7,3\%$, il contributo del glucosio plasmatico postprandiale al valore di HbA_{1c} è ≈ 70%, mentre il contributo postprandiale risulta ≈ 40%, con livelli di $HbA_{1c} > 9,3\%$ (26). È bene comunque sottolineare che non esistono a tutt'oggi studi randomizzati controllati di intervento che abbiano esaminato specificamente l'effetto del controllo della glicemia post-prandiale sulle complicanze micro- e macrovascolari come pure non è definitivamente chiarito l'obiettivo glicemico post-prandiale ottimale i fini della prevenzione delle complicanze. Pertanto, è ragionevole raccomandare che nei soggetti diabetici con valori ottimali di glicemia pre-prandiale, ma non di HbA_{1c}, il monitoraggio della glicemia post-prandiale (1-2 ore dopo l'inizio del pasto) e il trattamento mirante a raggiungere valori di glicemia post-prandiale compresi tra 140 e 180 mg/dl possano contribuire a ridurre l'HbA_{1c}. Anche l'aumentata variabilità della glicemia a digiuno a lungo termine aumenta la mortalità generale e, in particolare, la mortalità cardiovascolare nei diabetici tipo 2, come documentato nell'ambito del *Verona Diabetes Study* (27,28).

Il raggiungimento degli obiettivi glicemici è dipendente non solo dal paziente, ma anche dalle convinzioni del medico, come evidenziato dallo studio QuED (29). Lo studio – condotto su un campione di 342 medici distribuiti su tutto il territorio nazionale – ha indicato come esista una netta correlazione tra livello di HbA_{1c} considerato come obiettivo terapeutico e il livello raggiunto dai propri pazienti. Il dato sottolinea quanto importante sia la consapevolezza del medico sulla importanza di raggiungere valori glicemici tendenti alla normalità per ottenere un'adeguata prevenzione primaria e secondaria delle complicanze micro e macroangiopatiche. In Italia, i dati degli *Annali* AMD 2008, mostrano che il 29,8% dei soggetti con diabete tipo 1 e il 48,2% dei diabetici tipo 2 ha valori di $HbA_{1c} < 7\%$ mentre il 17% dei soggetti con diabete tipo 1 e il 32% di quelli con diabete tipo 2 presentano livelli di $HbA_{1c} < 6,5\%$ (30). Il *Casale Monferrato Study*, tuttavia, ha mostrato come il compenso medio sia decisamente migliorato nel tempo: mentre nel 1991 solo il 36,8% dei diabetici presentava valori di $HbA_{1c} < 7\%$, nel 2000 la proporzione era salita al 54,6% (31).

Bibliografia

1. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group: The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993;329:977-986.
2. Ohkubo Y, Kishikawa H, Araki E, Miyata T, Isami S, Motoyoshi S, Kojima Y, Furuyoshi N, Shichiri M: Intensive insulin therapy prevents the progression of diabetic microvascular complications in Japanese patients with non-insulindependent diabetes mel-

litus: a randomized prospective 6-year study. *Diabetes Res Clin Pract* 1995;28:103-117.
3. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group: Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998;352:837-853.
4. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group: Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet* 1998;352:854-865.
5. The Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group: Retinopathy and nephropathy in patients with type 1 diabetes four years after a trial of intensive therapy. *N Engl J Med* 2000;342:381-389.
6. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HA:10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;359:1577-1589.
7. Stratton IM, Adler AI, Neil HA, Matthews DR, Manley SE, Cull CA, Hadden D, Turner RC, Holman RR: Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ* 2000;321:405-412.
8. Selvin E, Marinopoulos S, Berkenblit G, Rami T, Brancati FL, Powe NR, Golden SH: Meta-analysis: glycosylated hemoglobin and cardiovascular disease in diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 2004;141:421-431.
9. Stettler C, Allemann S, Juni P, Cull CA, Holman RR, Egger M, Krahenbuhl S, Diem P: Glycemic control and macrovascular disease in types 1 and 2 diabetes mellitus: meta-analysis of randomized trials. *Am Heart J* 2006;152:27-38.
10. Lawson ML, Gerstein HC, Tsui E, Zinman B: Effect of intensive therapy on early macrovascular disease in young individuals with type 1 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Care* 1999;22(Suppl 2):B35-B39.
11. Nathan DM, Cleary PA, Backlund JY, Genuth SM, Lachin JM, Orchard TJ, RaskinP, Zinman B; Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Study Research Group. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2005;353:2643-2653.
12. Gaede P, Vedel P, Larsen N, Jensen GV, Parving HH, Pedersen O Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2003;348:383-393.
13. Gaede P, Lund-Andersen H, Parving HH, Pedersen O. Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:580-591.
14. The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group. Effects of Intensive Glucose Lowering in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:2545-2559.
15. The ADVANCE Collaborative Group. Intensive Blood Glucose Control and Vascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:2560-2572.
16. Duckworth W, Abraira C, Moritz T, Reda D, Emanuele N, Reaven PD, Zieve FJ, Marks J, Davis SN, Hayward R, Warren SR, Goldman S, McCarren M, Vitek ME, Henderson WG, Huang GD; the VADT Investigators. Glucose Control and Vascular Complications in Veterans with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2009;360 (10.1056/NEJMoa0808431).
17. DECODE Study Group, European Diabetes Epidemiology Group. Is the current definition for diabetes relevant to mortality risk from all causes and cardiovascular and noncardiovascular diseases? *Diabetes Care* 2003;26:688-696.
18. DECODE Study Group: Glucose tolerance and mortality: comparison of WHO and American Diabetes Association diagnostic criteria. The DECODE study group. European Diabetes Epidemiology Group. Diabetes epidemiology: collaborative analysis of diagnostic criteria in Europe. *Lancet* 1999;354:617-621.
19. Nakagami T; DECODA Study Group. Hyperglycaemia and mortality from all causes and from cardiovascular disease in five populations of Asian origin. *Diabetologia* 2004;47:385-394.
20. Barrett-Connor E, Ferrara A. Isolated postchallenge hyperglycemia and the risk of fatal cardiovascular disease in older women and men. The Rancho Bernardo Study. *Diabetes Care* 1998;21:1236-1239.
21. Sorkin JD, Muller DC, Fleg JL, Andres R. The relation of fasting and 2-h postchallenge plasma glucose concentrations to mortality: data from the Baltimore Longitudinal Study of Aging with a critical review of the literature. *Diabetes Care* 2005;28:2626-2632.
22. Levitan EB, Song Y, Ford ES, Liu S. Is nondiabetic hyperglycemia a risk factor for cardiovascular disease? A meta-analysis of prospective studies. *Arch Intern Med* 2004;164:2147-2155
23. Hanefeld M, Fischer S, Julius U, Schulze J, Schwanebeck U, Schmechel H, Ziegelasch HJ, Lindner J. Risk factors for myocardial infarction and death in newly detected NIDDM: the Diabetes Intervention Study, 11-year follow-up. *Diabetologia* 1996;39:1577-1583.
24. Cavalot F, Petrelli A, Traversa M, Bonomo K, Fiora E, Conti M, Anfossi G, Costa G, Trovati M. Postprandial blood glucose is a stronger predictor of cardiovascular events than fasting blood glucose in type 2 diabetes mellitus, particularly in women: lessons from the San Luigi Gonzaga Diabetes Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:813-819.
25. Hanefeld M, Cagatay M, Petrowitsch T, Neuser D, Petzinna D, Rupp M. Acarbose reduces the risk for myocardial infarction in type 2 diabetic patients: meta-analysis of seven long-term studies. *Eur Heart J* 2004;25:10-16.
26. Monnier L, Lapinski H, Colette C. Contributions of fasting and postprandial plasma glucose increments to the overall diurnal hyperglycemia of type 2 diabetic patients: variations with increasing levels of HbA_{1c}. *Diabetes Care* 2003;6:881-885.
27. Muggeo M, Verlato G, Bonora E, Ciani F, Moghetti P, Eastman R, Crepaldi G, de Marco R. Long-term instability of fasting plasma glucose predicts mortality in elderly NIDDM patients: the Verona Diabetes Study. *Diabetologia* 1995;38:672-679.
28. Muggeo M, Verlato G, Bonora E, Zoppini G, Corbellini M, de Marco R. Long-term instability of fasting plasma glucose, a novel predictor of cardiovascular mortality in elderly patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus: the Verona Diabetes Study. *Circulation* 1997;96:1750-1754.
29. Belfiglio M, De Berardis G, Franciosi M, Cavaliere D, Di Nardo B, Greenfield S, Kaplan SH, Pellegrini F, Sacco M, Tognoni G, Valentini M, Nicolucci A, Caimi V, Capani F, Corsi A, Della Vedova R, Massi Benedetti M, Nicolucci A, Taboga C, Tombesi M, Vespasiani G; QuED Study Group – quality of care and outcomes in type 2 diabetes. The Relationship Between Physicians' Self-Reported Target Fasting Blood Glucose Levels and Metabolic Control in Type 2 Diabetes: The QuED Study Group - Quality of care and outcomes in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2001;24:423-429.
30. Cimino A, de Bigontina G, Fava D, Giorda C, Meloncelli I, Nicolucci A, Pellegrini F, Rossi MC, Vespasiani G. Annali AMD 2008. Indicatori di qualità dell'assistenza diabetologica in Italia. Accessibile al: http://www.infodiabetes.it/annali/pdf/2008_annali_AMD_ita.pdf (visitato il 07/12/2009).

31. Bruno G, Merletti F, Bargero G, Melis D, Masi I, Ianni A, Novelli G, Pagano G, Cavallo-Perin P. Changes over time in the prevalence and quality of care of type 2 diabetes in Italy: the Casale Monferrato Surveys, 1988 and 2000. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2008;18:39-45.

C. EDUCAZIONE TERAPEUTICA

RACCOMANDAZIONI

- Le persone affette da diabete devono ricevere un'educazione all'autogestione del diabete al momento della diagnosi, mantenuta in seguito per ottenere il maggior beneficio. (**Livello della prova I, Forza della raccomandazione A**)
- L'educazione è più efficace se pianificata e organizzata per piccoli gruppi di pazienti. (**Livello della prova I, Forza della raccomandazione A**)
- L'educazione all'autogestione del diabete va garantita, all'interno del team da parte delle diverse figure professionali (medico, infermiere, dietista, educatore sociosanitario) specificamente qualificate sulla base di una formazione professionale continua all'attività educativa. (**Livello della prova I, Forza della raccomandazione A**)
- Nel lavoro di team è importante che la pianificazione e la conduzione dell'attività educativa siano svolte mediante metodologie basate sui principi dell'educazione dell'adulto, che tengano conto dell'esperienza di vita della persona e della sua personale motivazione al cambiamento. (**Livello della prova IV, Forza della raccomandazione B**)
- L'educazione all'autogestione del diabete va rivolta anche ai problemi psicosociali, poiché il benessere emotivo è fortemente associato con gli esiti positivi per il diabete. (**Livello della prova III, Forza della raccomandazione B**)
- L'educazione all'autogestione del diabete deve essere adeguatamente riconosciuta e remunerata nell'ambito delle prestazioni fornite dal SSN, nell'ambito di un sistema integrato di interventi. (**Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B**)

COMMENTO

L'approccio didattico attuale è rivolto a potenziare le capacità delle persone con diabete a operare scelte informate di autogestione. La terminologia "educazione all'autogestione del diabete" (*Diabetes Self-Management Education*, DSME, adottata sia dall'ADA sia dall'IDF) riflette il riconoscimento che il 95% delle cure del diabete è fornita a se stesse dalle persone con diabete e dalle loro famiglie. L'educazione è stata una parte integrante della cura intensiva del diabete tipo 1 nel DCCT così come l'educazione alimentare ha avuto un impatto significativo nell'UKPDS (diabete tipo 2) prima della randomizzazione; come conseguenza di questi dati, l'educazione è considerata una parte essenziale della cura del diabete.

Le revisioni sistematiche sulla terapia educativa nel diabete rilevano l'eterogeneità nei metodi e nella modalità di riportare i risultati degli studi citati come aspetti critici per la valutazione degli studi stessi. La ricerca in campo educativo è di per sé complessa, sia per la numerosità delle variabili in gioco, sia per l'impossibilità di condurre studi controllati. Frequentemente gli interventi educativi realizzati non sono sufficientemente descritti, con conseguente difficile valutazione della trasferibilità. La maggior parte della letteratura esistente ha valutato esclusivamente outcome di conoscenza o relativi al controllo glicemico.

Molti studi hanno riscontrato che l'educazione all'autogestione del diabete è associata a: miglioramento della conoscenza del diabete (1), miglioramento nelle modalità di autocura (1), miglioramento negli esiti, come la riduzione dell'HbA_{1c} (2-5), calo ponderale riferito (1) e miglioramento della qualità della vita (5). I migliori esiti nel medio termine sono stati riferiti con l'educazione all'autogestione del diabete di più lunga durata, che includeva un rinforzo educativo nel follow-up (1), ed era adattata alle esigenze e preferenze individuali (6) e indirizzata ai problemi psicosociali (1,4,7). L'evidenza attualmente disponibile in merito a specifici modelli educativi, tecniche e frequenza degli incontri indicano nel modello educativo-terapeutico di gruppo di lunga durata un approccio che ha dimostrato per il diabete tipo 2 efficacia nel migliorare alcuni parametri di controllo come l'HbA_{1c} e la pressione arteriosa, oltre che le conoscenze sul diabete (8-12).

In uno studio clinico, randomizzato e controllato relativo alla terapia di gruppo o "Group Care", gli autori hanno ideato, sperimentato e costruito un modello assistenziale ed educativo che ha permesso di migliorare il compenso clinico-metabolico nel paziente con diabete tipo 2 e la qualità di vita. Il modello risulta essere costo-efficace (12).

Secondo la rassegna del NICE, il rapporto *cost-effectiveness* dipende dal tipo di programma educativo; nonostante la scarsità di evidenze riguardanti il costo dell'educazione in generale, si conclude che, dati i costi relativamente contenuti associati ai programmi, anche modesti miglioramenti in termini di morbilità o qualità della vita sono sufficienti a rendere *cost-effective* gli interventi educativi (13).

Gli interventi educativi sono più efficaci se strutturati in un sistema integrato di interventi diversificati di formazione degli operatori sanitari e sull'organizzazione (14,15), così come è avvenuto nel modello educativo-terapeutico della "Group Care" (16). La presenza di un'attività infermieristica nel coordinamento degli interventi educativi aumenta l'efficacia degli stessi a breve termine, vi sono inoltre studi che dimostrano come l'inserimento nell'attività clinica routinaria, coordinata da infermieri e dietisti di modelli educativo-terapeutici di gruppo sia efficace a medio termine (12,17,18). Un trial clinico controllato e randomizzato mostra i risultati dell'intervento educativo continuativo di gruppo anche in diabetici tipo 1 (19).

Il Gruppo Italiano di Studio per l'Educazione e Diabete (GISED) equivalente italiano del Gruppo di Studio europeo DESG (Diabetes Education Study Group), è attivo in ambito di ricerca e formazione per l'educazione terapeutica della persona con diabete. In ambito di formazione continua sono attive la Scuola di Formazione permanente dell'Associazione Medici

Diabetologi (AMD), la Scuola di Formazione Permanente dell'associazione infermieristica OSDI (Associazione Operatori Sanitari di Diabetologia Italiani) e il Gruppo di Lavoro Educazione Terapeutica Strutturata. Secondo l'indagine conoscitiva promossa dal GISED nel 2004 (20), le strutture diabetologiche che hanno risposto al questionario loro inviato forniscono le seguenti informazioni:

- affermano di fare educazione terapeutica circa 200 delle 650 strutture censite dall'AMD; l'applicazione nella realtà clinica presenta ancora grosse difficoltà;
- il tempo dedicato dai diversi operatori sanitari all'attività educativa copre una parte minima dell'orario settimanale;
- l'educazione viene svolta in molti casi in maniera non strutturata;
- solo poco più della metà dei centri che fanno educazione terapeutica attua interventi di gruppo, e non sempre dispone di orari e/o spazi dedicati;
- appare una carenza di formazione degli operatori sanitari e, quindi, di conoscenza e utilizzo di tecniche metodologicamente adeguate;
- spesso non viene eseguita la valutazione e la registrazione dell'attività educativa.

Considerando questa realtà, le strutture che ancora non dedicano spazi e tempi strutturati all'educazione terapeutica dovrebbero cercare di perseguire la formazione degli operatori sanitari e gli strumenti (metodi, strategie ecc.) ricorrendo al supporto e alle competenze del GISED, della Scuola di Formazione AMD e dell'OSDI.

Alcuni strumenti di formazione degli operatori sanitari all'educazione terapeutica sono messi a disposizione dal GISED:

a) Pacchetti educativi per equipe diabetologiche (primo pacchetto: Prevenzione delle lesioni al piede).
b) Corsi di formazione per operatori sanitari di diabetologia basati sul Curriculum del DESG (Diabetes Education Study Group dell'EASD).
c) Corsi di formazione per equipe diabetologiche per l'educazione del paziente alla terapia con microinfusore.

Da notare che le prestazioni "terapia educazionale collettiva" e "terapia educazionale individuale", pur previste nel nomenclatore-tariffario, in molte regioni non sono esenti dal pagamento del ticket, oppure sono remunerate con tariffe irrisorie. Questi aspetti amministrativi richiedono un intervento correttivo urgente da parte delle Istituzioni preposte (Ministero della Salute, Regioni).

Bibliografia

1. Norris SL, Engelgau MM, Narayan KM. Effectiveness of self-management training in type 2 diabetes: a systematic review of randomized controlled trial. *Diabetes Care* 2001;24:561-587.
2. Norris SL, Lau J, Smith SJ, Schmid CH, Engelgau MM. Self-management education for adults with type 2 diabetes: a metanalysis of the effect on glycemic control. *Diabetes Care* 2002;25:1159-11571.
3. Gary TL, Genkinger JM, Guallar E, Peyrot M, Brancati FL. Metanalysis of randomized educational and behavioral interventions in type 2 diabetes. *Diabetes Educ* 2003;29:488-501.
4. Ellis SE, Speroff T, Dittus RS, Brown A, Pichert JW, Elasy TA. Diabetes patient education: a metanalysis and meta-regression. *Patient Educ Couns* 2004;52:97-105.
5. Warsi A, Wang PS, LaValley MP, Avorn J, Solomon DH. Self-management education programs in chronic disease: a systematic review and methodological critique of the literature. *Arch Intern Med* 2004;164:1641-1649.
6. Steed L, Cooke D, Newman S. A systematic review of psychosocial outcomes following education, self-management and psychological interventions in diabetes mellitus. *Patient Educ Couns* 2003;51:5-15.
7. Piette JD, Glasgow RE. Strategies for improving behavioral and health outcomes among people with diabetes: self management education. In Evidence-Based Diabetes Care. Gerstein HC, Hayes RB, Eds. Ontario, Canada, BC Decker, 2000.
8. Deakin T, McShane CE, Cade JE, Williams RDRR. Group based training for self-management strategies in people with type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2005, Issue 2. Art. No.:CD003417.pub2.
9. Jaber R, Braksmajer A, Trilling JS. Group visits: a qualitative review of current research. *J Am Board Fam Med* 2006;19:276-290.
10. Davies MJ, Heller S, Skinner TC, Campbell MJ, Carey ME, Cradock S, Dallosso HM, Daly H, Doherty Y, Eaton S, Fox C, Oliver L, Rantell K, Rayman G, Khunti K; Diabetes Education and Self Management for Ongoing and Newly Diagnosed Collaborative. Effectiveness of the Diabetes Education and self management for ongoing and newly diagnosed (DESMOND) programme for people with newly diagnosed type 2 diabetes: cluster randomised controlled trial. *BMJ* 2008;336:491-495.
11. Trento M, Passera P, Borgo E, Tomalino M, Bajardi M, Cavallo F, Porta M. A 5-year randomized controlled study of learning, problem solving ability, and quality of life modifications in people with type 2 diabetes managed by group care. *Diabetes Care* 2004;27:670-675.
12. Trento M, Passera P, Bajardi M, Tomalino M, Grassi G, Borgo E, Donnola C, Cavallo F, Bondonio PV, Porta M. Lifestyle intervention by group care prevents deterioration of type 2 diabetes: a 4-year randomized controlled clinical trial. *Diabetologia* 2002;45:1231-1239
13. NICE. Technology Appraisal 60. Guidance on the use of patient-education models for diabetes. London, National Institute for Clinical Excellence, 2003. Accessibile al: http://www.nice.org.uk (visitato il 07/12/2009).
14. WHO Working Group Report. Therapeutic Patient Education: Continuing education programmes for healthcare providers in the field of prevention of chronic diseases. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe,1998.
15. Diabetes Education Study Group of the European Association for the Study of Diabetes. Basic Curriculum for Health Professionals on Diabetes 64-Therapeutic Education, 2001. Accessibile al: http://www.desg.org (visitato il 07/12/2009).
16. Trento M, Tomelini M, Basile M, Borgo E, Passera P, Grassi G, Gamba S, Gentile L, Miselli V, Morone G, Tonutti L, Bondonio P, Cavallo F, Porta M. Il modello assistenziale della Group Care ed i Corsi Residenziali su: Management del diabete tipo 2 mediante Group Care del Dipartimento di Medicina Interna, Laboratorio di Pedagogia Clinica, Università di Torino. *Giornale Italiano di Diabetologia e Metabolismo* 2007;27:47-53.
17. Renders CM, Valk GD, Griffin SJ, Wagner EH, et al. Interventions to improve the management of diabetes in primary care, outpatient, and community settings: A systematic review. *Diabetes Care* 2001;24:1821-833.
18. Trento M, Basile M, Borgo E, Grassi G, Scuntero P, Trinetta A, Cavallo F, Porta M. A randomised controlled clinical trial of nurse-, dietitian- and pedagogist-led Group Care for the management of Type 2 diabetes. *J Endocrinol Invest* 2008;31:1038-1042.

19. Trento M, Passera P, Borgo E, Tomalino M, Bajardi M, Brescianini A, Tomelini M, Giuliano S, Cavallo F, Miselli V, Bondonio P, Porta M. A 3-year prospective randomized controlled clinical trial of group care in type 1 diabetes, *Nutrition Metabolism Cardiovascular Disease* 205;15:293-301.
20. Corsi A, Bruttomesso D, Clementi L, Girelli A, Orsi E, Richini D. GISED (Gruppo Italiano per lo Studio sull'Educazione al Diabete) Organizzazione dell'attività educativa nei Centri di Diabetologia in Italia: indagine conoscitiva del GISED. AMD, XV Congresso Nazionale, Contributi Scientifici. *MeDia* 2005;5,2(Suppl):30.

D. ATTIVITÀ FISICA

RACCOMANDAZIONI

- Al fine di migliorare il controllo glicemico, favorire il mantenimento di un peso corporeo ottimale e ridurre il rischio di malattia cardiovascolare, sono consigliati almeno 150 minuti/settimana di attività fisica aerobica di intensità moderata (50-70% della frequenza cardiaca massima) e/o almeno 90 minuti/settimana di esercizio fisico intenso (> 70% della frequenza cardiaca massima). L'attività fisica deve essere distribuita in almeno 3 giorni/settimana e non ci devono essere più di 2 giorni consecutivi senza attività. (**Livello della prova I, Forza della raccomandazione A**)
- Nei diabetici tipo 2 l'esercizio fisico contro resistenza ha dimostrato di essere efficace nel migliorare il controllo glicemico così come la combinazione di attività aerobica e contro resistenza. I diabetici tipo 2 devono essere incoraggiati a eseguire esercizio fisico contro resistenza secondo un programma definito con il diabetologo per tutti i maggiori gruppi muscolari, 3 volte/settimana. (**Livello della prova I, Forza della raccomandazione A**)
- L'introduzione di un programma di attività fisica in soggetti non allenati, gravemente obesi e con vario grado di sarcopenia relativa tramite esercizi graduali contro resistenza quali piccoli pesi, può consentire l'avvio di attività aerobiche, favorendo il potenziamento muscolare, l'aumento della capacità aerobica e il calo ponderale. (**Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B**)
- L'utilizzo del test da sforzo in soggetti asintomatici a basso rischio di coronaropatia, intenzionati a intraprendere un programma di attività fisica, non è raccomandato (rischio di evento cardiaco a 10 anni < 10%). (**Livello della prova VI, Forza della raccomandazione D**)
- È opportuno intensificare l'automonitoraggio glicemico prima, eventualmente durante (esercizio di durata > 1 ora), e dopo l'esercizio fisico. Devono essere fornite indicazioni relative alla necessità di integrazione con carboidrati e alla gestione della terapia ipoglicemizzante. La presenza di chetosi sconsiglia l'attività fisica. Devono inoltre essere fornite indicazioni relative al rischio di ipoglicemia in corso di attività e in riferimento al rischio di ipoglicemia tardiva post-esercizio fisico. (**Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B**)

COMMENTO

Le raccomandazioni sono supportate principalmente da metanalisi di studi condotti in diabetici tipo 2 sul ruolo dell'esercizio fisico aerobico e di resistenza sul compenso glicemico, indipendentemente dalle variazioni del peso corporeo (1,2).

Studi di coorte hanno confermato che l'attività fisica continuativa e di grado elevato è associata con una riduzione significativa della mortalità cardiovascolare e generale (3-5).

L'efficacia a lungo termine dell'attività di *counselling* sull'esercizio fisico e dell'esercizio fisico stesso sul rischio cardiovascolare è stata dimostrata in diversi studi, così come una parallela riduzione dei costi per il trattamento (6).

Nel diabete tipo 2, l'esercizio fisico contro resistenza, associato a moderato calo ponderale, si è dimostrato efficace nel migliorare il controllo glicemico e alcuni parametri della sindrome metabolica e nel contrastare la perdita di massa muscolare (7-9).

Diversi trial condotti in diabetici tipo 2 hanno confermato il miglioramento del controllo glicemico durante programmi di attività fisica aerobica, contro resistenza e in associazione. I dati sono raccolti in metanalisi e in una recente revisione della letteratura (10,11). Un recente trial ha confermato come programmi misti conferiscano un beneficio addizionale sul controllo glicemico e su alcuni fattori di rischio nei diabetici tipo 2 nei confronti dei programmi di sola attività aerobica o contro resistenza (12). Un'indagine condotta su un campione di diabetici tipo 2 ha evidenziato il peso dei fattori sociali e psicologici sulla pratica dell'attività fisica, documentando come la giovane età, un livello culturale elevato, l'assenza di barriere motivazionali, un buon grado di salute percepita e di prestazioni attese siano correlate positivamente con il grado di attività fisica praticata (13).

Prima dell'avvio di un'attività fisica di intensità superiore alla camminata veloce, è necessario escludere condizioni a elevato rischio cardiovascolare (in particolare l'ipertensione non controllata) e la presenza di complicanze che controindicano la pratica di alcuni esercizi, per l'elevato rischio di evoluzione della patologia stessa (neuropatia vegetativa grave, neuropatia periferica grave, retinopatia pre-proliferante o proliferante ed edema maculare, piede diabetico) (14).

Il Gruppo di Studio Diabete Attività Fisica (GAF) porta avanti un programma di ricerca, di formazione (diabetologi e operatori fitness metabolica) e attività rivolte ai pazienti. Una recente indagine del GAF in diabetici afferenti ai Centri di Diabetologia ha evidenziato come la pressoché totalità dei diabetici di tipo 2 (89,8%) ritenga possibile migliorare la propria salute con l'attività fisica, soprattutto se di sesso maschile, giovane età ed elevato grado di scolarità (15). L'attività fisica è praticata > 3 volte/settimana nei soggetti che la ritengono utile per la propria salute (53% vs. 25%). Le barriere percepite alla pratica regolare dell'attività fisica sono il senso di inadeguatezza fisica, la

mancanza di tempo, la pigrizia e la presenza di problemi respiratori. La maggior parte dei pazienti (77%), tuttavia, ritiene utile la figura dell'operatore di fitness metabolica nell'ambito dei Servizi di Diabetologia mentre il 94% userebbe strumenti per praticare l'attività fisica se il servizio ne fosse provvisto.

I documenti principali di riferimento per la frequenza dell'attività fisica si riferiscono alla popolazione generale e sono stati prodotti dell'American College of Sports e dell'US Department of Health and Human Services (16,17) e più recentemente dall'American Heart Association (18).

Attività fisica: definizioni

Le definizioni si basano sul rapporto della Surgeon General "Attività fisica e salute" del 1996 (16).

Attività fisica	Movimento corporeo prodotto dalla contrazione di muscoli scheletrici che richieda una spesa energetica in eccesso rispetto alla spesa energetica a riposo
Esercizio fisico	Movimento corporeo programmato, strutturato e ripetuto, eseguito allo scopo di migliorare o mantenere una o più componenti in buona forma fisica
Esercizio aerobico	Movimenti ritmici, ripetuti e continui degli stessi grandi gruppi muscolari per almeno 10 minuti ciascuno. Gli esempi comprendono camminare, andare in bicicletta, corsa lenta, nuoto, esercizi aerobici acquatici e molti sport
Esercizio contro resistenza	Attività che utilizzano la forza muscolare per muovere un peso o lavorare contro un carico che offre resistenza

Bibliografia

1. Boulé NG, Haddad E, Kenny GP, Wells GA, Sigal RJ. Effects of exercise on glycemic control and body mass in type 2 diabetes mellitus: a metanalysis of controlled clinical trial. *JAMA* 2001;286:1218-227.
2. Boulé NG, Kenny GP, Haddad E, Wells GA, Sigal RJ. Metanalysis of the effect of structured exercise training on cardiorespiratory fitness in type 2 diabetes mellitus. *Diabetologia* 2003;46:1071-1081.
3. Church TS, Cheng YJ, Earnest CP, Barlow CE, Gibbons LW, Priest EL, Blair SN. Exercise capacity and body composition as predictors of mortality among men with diabetes. *Diabetes Care* 2004;27:83-88.
4. Wei M, Gibbons LW, Kampert JB, Nichaman MZ, Blair SN. Low cardiorespiratory fitness and physical inactivity as predictors of mortality in men with type 2 diabetes. *Ann Intern Med* 2000;132:605-611.
5. Hu FB, Stampfer MJ, Solomon C, Liu S, Colditz GA, Speizer FE, Willett WC, Manson JE. Physical activity and risk for cardiovascular events in diabetic women. *Ann Intern Med* 2001;134:96-105.
6. Di Loreto C, Fanelli C, Lucidi P, Murdolo G, De Cicco A, Parlanti N, Ranchelli A, Fatone C, Taglioni C, Santeusanio F, De Feo P. Make your diabetic patients walk: long-term impact of different amounts of physical activity on type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2005;28:1295-1302.
7. Ivy JL. Role of exercise training in the prevention and treatment of insulin resistance and non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Sports Med* 1997;24:321-336.
8. Dunstan DW, Daly RM, Owen N, Jolley D, de Courten M, Shaw J, Zimmet P. High-intensity resistance training improves glycemic control in older patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2002;25:1729-1736.
9. Castaneda C, Layne JE, Munoz-Orians L, Gordon PL, Walsmith J, Foldvari M, Roubenoff R, Tucker KL, Nelson ME. A randomized controlled trial of resistance exercise training to improve glycemic control in older adults with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2002;25:2335-2341.
10. Snowling NJ, Hopkins WG. Effects of different modes of exercise training on glucose control and risk factors for complications in type 2 diabetic patients: a meta-analysis. *Diabetes Care* 2006;29:2518-2527.
11. Zanuso S, Jimenez A, Pugliese G, Corigliano G, Balducci S. Exercise for the management of type 2 diabetes: a review of the evidence. *Acta Diabetol* 2009;Jun 3. Pubblicato online.
12. Sigal RJ, Kenny GP, Boule NG, Wells GA, Prud'homme D, Fortier M, Reid RD, Tulloch H, Coyle D, Phillips P, Jennings A, Jaffey J: Effects of aerobic training, resistance training, or both on glycemic control in type 2 diabetes: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2007;147:357-369.
13. Hays LM, Clark DO. Correlates of physical activity in a sample of older adults with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 1999;22:706-712.
14. Zinman B, Ruderman N, Campaigne BN, Devlin JT, Schneider SH. American Diabetes Association. Physical activity/exercise and diabetes. *Diabetes Care* 2004;27(Suppl 1):S58-S62.
15. Gruppo di Studio Attività Fisica, Indagine conoscitiva sulle cause di ridotta attività fisica in NIDDM in Italia. 3° Convegno Centro studi e ricerche AMD, Ancona 2006. Accessibile al: http://www.infodiabetes.it/congressi_nazionali/2006/ancona/pdf/14/attiv-ita_motoria/corigliano.pdf (visitato il 07/12/2009).
16. US Department of Health and Human Services: Physical Activity and Health. A Report of the Surgeon General. Atlanta, GA, U.S. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, 1996.
17. Albright A, Franz M, Hornsby G, Kriska A, Marrero D, Ullrich I, Verity LS. American College of Sports Medicine position stand: exercise and type 2 diabetes. *Med Sci Sports Exerc* 2000; 32:1345-360.
18. Marwich TH, Horden MD, Miller T, et al. On behalf of the American Heart Association Exercise, Cardiac Rehabilitation, and Prevention Committee of the Council on Clinical Cardiology; Council on Cardiovascular Disease in the Young; Council on Cardiovascular Nursing; Council on Nutrition, Physical, *Circulation* 2009;119:3244-3262.

E. TERAPIA MEDICA NUTRIZIONALE

RACCOMANDAZIONI

Le persone affette da alterazioni glicemiche o diabete devono ricevere, preferibilmente da un dietologo o da un dietista, esperti in terapia medica nutrizionale (MNT) del diabete e quindi inseriti nel

team diabetologico, una terapia medica nutrizionale individualizzata al fine di raggiungere gli obiettivi terapeutici. (**Livello della prova III, Forza della raccomandazione B**)

- La consulenza dietologica deve tenere in considerazione le esigenze personali, la disponibilità ai cambiamenti delle persone con alterazioni glicemiche o diabete. (**Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B**)

- Un approccio multispecialistico è necessario per integrare la terapia medica nutrizionale in un più complessivo programma terapeutico. (**Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B**)

Raccomandazioni nutrizionali per la prevenzione primaria del diabete

- Le persone ad alto rischio di diabete devono essere incoraggiate all'introduzione di un'alimentazione ricca di fibre provenienti da ortaggi, frutta e cereali non raffinati e povera di grassi di origine animale (dieta mediterranea). (**Livello della prova I, Forza della raccomandazione A**)

Raccomandazione nutrizionali per il trattamento del diabete

Bilancio energetico e peso corporeo

- Un calo ponderale è raccomandato per tutti i soggetti adulti in sovrappeso (BMI 25,0-29,9 kg/m^2) od obesi (BMI $\geq$ 30 kg/m^2). (**Livello della prova I, Forza della raccomandazione A**)

- L'approccio principale per ottenere e mantenere il calo ponderale è la modificazione dello stile di vita, che include una riduzione dell'apporto calorico e un aumento dell'attività fisica. Una moderata riduzione dell'apporto calorico (300-500 kcal/die) e un modesto incremento del dispendio energetico (200-300 kcal/die) permettono un lento ma progressivo calo ponderale (0,45-0,90 kg/settimana). (**Livello della prova I, Forza della raccomandazione A**)

- Nel breve periodo sia una dieta naturalmente ricca in fibre vegetali sia una dieta a basso contenuto di grassi, sia una dieta a basso contenuto di carboidrati possono essere efficaci nel determinare un calo ponderale. (**Livello della prova I, Forza della raccomandazione A**)

- L'attività fisica e la terapia comportamentale sono componenti fondamentali per un programma di calo ponderale e sono di grande utilità nel mantenimento dei risultati ottenuti. (**Livello della prova III, Forza della raccomandazione B**)

- L'utilizzo di terapie farmacologiche contro l'obesità può essere considerato nei diabetici in sovrappeso od obesi e può consentire un calo ponderale pari al 5-10% se associato a una terapia comportamentale; la sospensione dei farmaci si associa abitualmente a ripresa del peso perduto. (**Livello della prova III, Forza della raccomandazione B**)

Carboidrati

- I cereali, la frutta, i vegetali e il latte magro sono componenti importanti di una dieta sana e devono essere compresi nella dieta delle persone con diabete tipo 1 e con diabete tipo 2. (**Livello della prova III, Forza della raccomandazione A**)

- Al momento non esistono evidenze per suggerire l'uso di diete a basso contenuto di carboidrati (ovvero con una restrizione al di sotto dei 130 g/die) nelle persone con il diabete. (**Livello della prova II, Forza della raccomandazione D**)

- Sia la quantità sia la qualità dei carboidrati dei cibi possono influenzare la risposta glicemica. Controllare la quantità totale dei carboidrati, attraverso l'uso delle diete a scambio o con il conteggio dei carboidrati, è una strategia chiave per l'ottenimento del controllo glicemico nel paziente insulino-trattato con uno schema multidose giornaliero (basal bolus). (**Livello della prova I, Forza della raccomandazione A**)

Saccarosio e altri zuccheri aggiunti

- Se assunti, gli alimenti contenenti saccarosio e altri zuccheri aggiunti devono sostituirne altri contenenti carboidrati. Se aggiunti al piano nutrizionale, devono essere gestiti attraverso l'aumento del bolo insulinico o con altri agenti ipoglicemizzanti. In chi ha necessità di un apporto calorico controllato deve essere, inoltre, posta attenzione a non superare l'apporto calorico complessivo. L'eccessivo consumo abituale di saccarosio e altri zuccheri aggiunti può comportare incremento ponderale, insulino-resistenza e ipertrigliceridemia. (**Livello della prova I, Forza della raccomandazione A**)

Indice glicemico

- L'indice glicemico deve essere considerato nella scelta degli alimenti da introdurre nella dieta della persona con il diabete. Una dieta ricca di cibi a basso indice glicemico può, infatti, determinare un miglioramento del controllo glicemico, riducendo anche il rischio di ipoglicemia. (**Livello della prova I, Forza della raccomandazione A**)

Proteine

- Nei pazienti senza evidenza di nefropatia le proteine dovrebbero fornire il 10-20% dell'energia totale giornaliera. (**Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B**)

- Nei soggetti con qualsiasi grado di malattia renale cronica, per ridurre il rischio di evoluzione verso l'insufficienza renale terminale l'apporto proteico deve essere limitato alla razione dietetica raccomandata (0,8 g/kg). (**Livello della prova II, Forza della raccomandazione A**)
- Nelle persone con diabete tipo 2, l'introduzione di proteine può condizionare un aumento della risposta insulinica post-prandiale, senza aumentare la concentrazione del glucosio. Per questa ragione le proteine non devono essere utilizzate per trattare un episodio acuto ipoglicemico o prevenire un'ipoglicemia notturna. (**Livello della prova I, Forza della raccomandazione A**)
- Al momento non è possibile raccomandare, nelle persone con diabete, diete ad alto contenuto proteico per favorire il calo ponderale. L'effetto, nel lungo periodo, di una dieta con un contenuto protidico > 20% negli individui con diabete non è noto. (**Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B**)

Grassi

- L'apporto giornaliero di grassi saturi deve essere inferiore al 7-8%. (**Livello della prova I, Forza della raccomandazione A**)
- L'uso di acidi grassi trans deve essere drasticamente ridotto. (**Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B**)
- L'apporto di grassi deve contribuire per non più del 35% all'energia totale giornaliera. (**Livello della prova III, Forza della raccomandazione B**)
- Il colesterolo introdotto con la dieta non deve superare i 200 mg/die. (**Livello della prova III, Forza della raccomandazione B**)
- L'introduzione di almeno 2 porzioni alla settimana di pesce deve essere raccomandata, poiché fornisce acidi grassi n-3 polinsaturi. (**Livello della prova II, Forza della raccomandazione B**)

Alcol

- Una moderata introduzione di alcol, fino a 10 g/die nelle femmine (una porzione) e 20 g/die nei maschi (due porzioni), è accettabile se il paziente desidera bere alcolici. L'assunzione di alcol dovrebbe essere limitata nei soggetti obesi o con ipertrigliceridemia e sconsigliata nelle donne in gravidanza e nei pazienti con storia di pancreatite. (**Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B**)
- L'assunzione di alcol nei pazienti che sono trattati con insulina deve avvenire nel contesto di pasti che comprendono cibi contenenti glucidi, per prevenire, soprattutto durante la notte, il rischio di pericolose prolungate ipoglicemie. (**Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B**)
- Nelle persone con diabete un'introduzione moderata di alcol non ha effetti acuti sulla glicemia, ma i carboidrati contenuti nella bevanda alcolica possono avere un effetto negativo sul compenso glicemico. (**Livello della prova III, Forza della raccomandazione B**)

Dolcificanti

- I dolcificanti acalorici (saccarina, aspartame, acesulfame K, sucralosio) non nutritivi, sono sicuri quando consumati in quantità giornaliere moderate. (**Livello della prova I, Forza della raccomandazione A**)

Supplementi

- La supplementazione routinaria con antiossidanti, come la vitamina E e C e β-carotene non è consigliata in mancanza di prove di efficacia e di sicurezza a lungo termine. (**Livello della prova I, Forza della raccomandazione D**)
- L'introduzione di cibi naturalmente ricchi di antiossidanti, microelementi e altre vitamine deve essere incoraggiata. Per questo l'introduzione giornaliera di frutta e vegetali deve essere promossa nelle persone con il diabete. (**Livello della prova III, Forza della raccomandazione B**)

Alimenti "dietetici"

- Non esistono evidenze per raccomandare l'uso di alimenti "dietetici" per diabetici. (**Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B**)

Interventi nutrizionali specifici nelle persone con diabete tipo 1

- Nelle persone con diabete tipo 1 la terapia insulinica deve essere integrata in un programma nutrizionale e di attività fisica individuale. (**Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B**)
- I pazienti trattati con analoghi ad azione rapida dell'insulina o con microinfusori devono modificare i boli di insulina preprandiali sulla base dei carboidrati contenuti nei pasti. (**Livello della prova I, Forza della raccomandazione A**)
- Nei pazienti trattati con dosi costanti di insulina l'introduzione dei carboidrati con i pasti deve essere mantenuta costante nelle quantità e nei tempi. (**Livello della prova III, Forza della raccomandazione B**)
- In corso di esercizio fisico programmato, si raccomanda l'aggiustamento della terapia insulinica. Qualora invece l'esercizio fisico non sia programmato, è opportuno prevedere l'introduzione di supplementi glicidici. (**Livello della prova II, Forza della raccomandazione B**)

Interventi nutrizionali a supporto della gravidanza e dell'allattamento nelle persone con diabete

- È raccomandata un'adeguata introduzione energetica tale da garantire un appropriato aumento ponderale in gravidanza. Il calo ponderale non è raccomandato in questo periodo. Comunque, per donne sovrappeso od obese con diabete gravidico (GDM) può essere raccomandata una modesta restrizione calorica e glucidica. (**Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B**) (1)
- Considerato che il GDM è un fattore di rischio per lo sviluppo successivo di diabete tipo 2, dopo il parto, sono raccomandate modifiche dello stile di vita finalizzate al calo ponderale e all'aumento dell'attività fisica. (**Livello della prova II, Forza della raccomandazione B**) (1)

Raccomandazioni nutrizionali nei diabetici con comorbilità acute e croniche

- L'introduzione di adeguati quantitativi di liquidi e carboidrati, il controllo della glicemia e della chetonuria, devono essere raccomandati nel corso di malattie acute intercorrenti. (**Livello della prova III, Forza della raccomandazione B**)
- Le strutture di ricovero dovrebbero valutare l'implementazione di un sistema di programmazione dei pasti per i diabetici tale da garantire un contenuto glucidico adeguato e l'appropriato intervallo di tempo rispetto alla terapia ipoglicemizzante. (**Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B**)

Raccomandazioni nutrizionali per i diabetici ricoverati in strutture di lungodegenza

- Non è raccomandata l'imposizione di una dieta restrittiva nei diabetici ricoverati in strutture di lungodegenza. Deve essere invece garantito un programma alimentare basato su un menù regolare in termini di intervallo temporale e contenuto glucidico. (**Livello della prova III, Forza della raccomandazione B**)

COMMENTO

La terapia medica nutrizionale (MNT) è una componente fondamentale della gestione del diabete e dell'educazione all'autogestione. Oltre al suo ruolo nel controllo del diabete, sia l'EASD sia l'ADA riconoscono l'importanza della nutrizione come componente essenziale di uno stile di vita salutare complessivo. L'ADA, inoltre, nel 2008 ha pubblicato un *position statement* sulla terapia medica nutrizionale, riproposto integralmente nelle *Clinical Practice Recommendations* del 2009 (1), incentrato sulla prevenzione primaria, secondaria e terziaria del diabete; la terapia medica nutrizionale, infatti, riduce il rischio di diabete nelle persone sovrappeso e obese o con alterazioni glicemiche; favorisce il raggiungimento e il mantenimento di un appropriato controllo metabolico, glucidico, lipidico e pressorio; previene o ritarda lo sviluppo delle complicanze croniche del diabete (2).

Già nella prima edizione degli *Standard italiani per la cura del diabete mellito* (3) era stato evidenziato come esistessero posizioni differenti fra l'ADA e la comunità diabetologica europea relativamente al grado d'evidenza proposto per le raccomandazioni espresse sui carboidrati. Tali differenze si sono probabilmente accentuate negli ultimi 2 anni.

Tabella 10
Indicazioni generali per la composizione ottimale della dieta nel paziente diabetico

COMPONENTI DELLA DIETA	QUANTITÀ COMPLESSIVA CONSIGLIATA	QUANTITÀ CONSIGLIATA DEI SINGOLI COMPONENTI	CONSIGLI PRATICI
Carboidrati	45-60% kcal tot (III, B)	Saccarosio e altri zuccheri aggiunti < 10% (I, A)	Vegetali, legumi, frutta, cereali preferibilmente integrali, alimenti della dieta mediterranea (III, B)
Fibre	> 40 g/die (o 20 g/1000 kcal/die), soprattutto solubili (I, A)		5 porzioni a settimana di vegetali o frutta e 4 porzioni a settimana di legumi (I, A)
Proteine	10-20% kcal tot (VI, B)		
Grassi	35% kcal tot (III, B)	Saturi < 7-8% (I, A) MUFA 10-20% (III, B) PUFA < 10% (III, B) Evitare ac. grassi trans (VI, B) Colesterolo < 200 mg/die (III, B)	Tra i grassi da condimento preferire quelli vegetali (tranne olio di palma e di cocco)
Sale	< 6 g/die (I, A)		Limitare il consumo di sale e di alimenti conservati sotto sale (insaccati, formaggi, scatolame)

L'ADA propone ancora oggi una raccomandazione centrata sul modesto beneficio aggiuntivo derivato all'uso dell'indice glicemico (IG) rispetto alla valutazione dell'apporto calorico totale. D'altro canto, nel corso del 2008 sia uno studio randomizzato controllato, sia alcune revisioni sistemiche sull'indice glicemico avevano confermato l'utilità di una dieta a basso indice glicemico (4-8). Inoltre, nel gennaio 2009 la Cochrane Collaboration Library ha pubblicato una rassegna (9) in cui si riconferma il ruolo di una dieta a basso indice glicemico al fine di migliorare il controllo glicemico evidenziando, in particolare come tale strategia non sia associata a un aumentato rischio di ipoglicemie (10).

Il *file dati* AMD 2009 fornisce informazioni prospettiche (2004-2007) su alcuni indicatori di processo e di risultato valutati su un campione molto ampio, oltre 190.000 soggetti con diabete seguiti in 124 centri, nel 2007 (11). Le informazioni disponibili sullo stato ponderale dei pazienti in cura presso i centri specialistici dimostrano come il BMI medio sia pari a 29 kg/m^2, stabile nel periodo di osservazione 2004-2007. Lo studio Mind.it, promosso dalla SID e condotto in alcuni centri ambulatoriali per il trattamento del diabete, ha dimostrato che l'adesione alle raccomandazioni nutrizionali nei pazienti di tali centri è abbastanza inadeguata sia in termini di apporto energetico (eccessivo, specie in considerazione dell'elevato BMI della maggior parte dei pazienti) che di composizione della dieta, in particolare per quanto riguarda l'apporto di grassi saturi e di fibre vegetali (12). Gli *Annali* AMD 2009 forniscono, inoltre, informazioni sul BMI nei pazienti al primo accesso ai Servizi di Diabetologia del nostro paese (11). Tale dato risulta esattamente sovrapponibile a quello dei pazienti già assistiti presso le strutture di diabetologia, a sottolineare la difficoltà nella pratica clinica quotidiana, di un efficace intervento sul sovrappeso e sull'obesità. Nel 2008 e nel 2009, infatti, si è fatto acceso il dibattito sulle strategie nutrizionali e terapeutiche per il raggiungimento del controllo del peso e del buon controllo metabolico, nelle persone con diabete tipo 2. In particolare, rispetto al documento pubblicato nel 2007, si è considerato il ruolo nei diabetici sia della chirurgia bariatrica (al proposito si veda capitolo dedicato), sia delle diete a basso contenuto di carboidrati. In studi effettuati in soggetti in sovrappeso od obesi non diabetici, era stato dimostrato come nel breve periodo il calo ponderale e il controllo dei fattori di rischio cardiovascolari non fossero diversamente influenzati da una dieta a basso contenuto glucidico o lipidico. Tale dato è stato confermata anche nei diabetici. Si deve però sottolineare ed enfatizzare come sia necessario agire con cautela in diabetici che seguano una diete a basso contenuto di carboidrati, modificando il trattamento ipoglicemizzante e monitorando attentamente la funzione renale. Alla luce di quanto detto, considerato come nelle persone con diabete siano disponibili dati solo nel breve periodo (10), e come sia necessario da parte delle società scientifiche e dei sanitari traslare le raccomandazioni in linee-guida appropriate alle diverse realtà locali (13), si ritiene opportuno, al momento, non proporre ai diabetici tipo 2 una dieta con apporto glucidico inferiore al 45% delle calorie totali giornaliere.

Bibliografia

1. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes-2009. *Diabetes Care* 2009;32(Suppl 1):S13-S61
2. American Diabetes Association. Nutrition Recommendations and Interventions for Diabetes - 2006. A Position Statement of the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2008;31(Suppl 1):S61-S78.
3. AMD, Diabete Italia, SID. Standard italiani per la cura del diabete mellito. Ed. Infomedica, Torino 2007. Accessibile al: http://www.infodiabetes.it (visitato il 09/12/2009).
4. Giugliano D, Ceriello A, Esposito K. The Effects of Diet on Inflammation: Emphasis on the Metabolic Sindrome. *J Am Coll Cardiol* 2006;48;677-685.
5. Esposito K, Ciotola M, Giugliano D. Mediterranean diet and the metabolic syndrome. *Mol Nutr Food Res* 2007;51:1268-1274.
6. Bazzano LA, Li TY, Joshipura KJ, Hu FB. Intake of Fruit, Vegetables, and Fruit Juices and Risk of Diabetes in Women. *Diabetes Care* 2008;1:1311-1317.
7. Riccardi G, Rivellese AA, Giacco R. Role of glycemic index and glycemic load in the healthy state, in prediabetes, and in diabetes. *Am J Clin Nutr* 2008;87(Suppl):269S-74S.
8. Jenkins DJ, Kendall CW, McKeown-Eyssen G, Josse RG, Silverberg J, Booth GL, Vidgen E, Josse AR, Nguyen TH, Corrigan S, Banach MS, Ares S, Mitchell S, Emam A, Augustin LS, Parker TL, Leiter LA. Effect of a Low-Glycemic Index or a High-Cereal Fiber Diet on Type 2 Diabetes. A Randomized Trial. *JAMA* 2008;300:2742-2753.
9. Thomas D, Elliott EJ. The Cochrane Collaboration. Low glycaemic index, or low glycaemic load, diets for diabetes mellitus (Review). 2009 The Cochrane Collaboration. Published by JohnWiley & Sons, Ltd.
10. Davis NJ, Tomuta N, Schechter C, Isasi CR, Segal-Isaacson CJ, Stein D, Zonszein J, Wylie-Rosett J. Comparative Study of the Effects of a 1-Year Dietary Intervention of a Low-Carbohydrate Diet Versus a Low-Fat Diet on Weight and Glycemic Control in Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* 2009;32:1147-1152.
11. AMD Annals 2009: longitudinal analysis of quality indicators of diabetes care in Italy (2004-2007). The AMD Annals 2009 Working Group and Cimino A, de Bigontina G, Fava D, Giorda CB, Meloncelli I, Nicolucci A, Pellegrini F, Rossi MC, Vespasiani G. Printed by Stamperia Artistica Nazionale – Torino, Italy. Accessibile al: http://www.infodiabetes.it (visitato il 30/12/2009).
12. Rivellese et al. Dietary habits in type 2 diabetes mellitus: how is adherence to dietary recommendations? *Eur J Clin Nutr* 2008;62:660-664.
13. Mann JI, Riccardi G. Evidence-based European guidelines on diet and diabetes. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2004:14:332-333.

F. TERAPIA FARMACOLOGICA DEL DIABETE

1. Diabete tipo 1

RACCOMANDAZIONI

- Perseguire lo stretto controllo della glicemia al fine di ridurre il rischio di complicanze croniche. (**Livello della prova I, Forza della raccomandazione A**)
- Lo schema di terapia di prima scelta è il basal-bolus, preferibilmente utilizzando analoghi rapidi e analoghi lenti. (**Livello della prova I, Forza della raccomandazione B**)

- La prescrizione di algoritmi di autogestione della terapia insulina può facilitare il raggiungimento degli obiettivi glicemici. (**Livello della prova IV, Forza della raccomandazione B**)
- In presenza di valori di HbA_{1c} superiori all'obiettivo glicemico è necessario mettere tempestivamente in atto le opportune variazioni della terapia finalizzate a raggiungere rapidamente e mantenere nel tempo il buon controllo glicemico. (**Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B**)
- Tenere in considerazione la possibile scarsa adesione alla terapia prescritta. (**Livello della prova I, Forza della raccomandazione A**)
- In soggetti selezionati che, malgrado un regime basal-bolus ottimale, presentino scarso controllo glicemico e/o ipoglicemie ricorrenti, può essere considerata l'indicazione all'uso del microinfusore da parte di un team esperto nel suo utilizzo. (**Livello della prova II, Forza della raccomandazione B**)

COMMENTO

Evidenze fondamentali

Esistono alcune evidenze cliniche fondamentali che ogni medico dovrebbe seguire nel proprio approccio prescrittivo; in particolare, nel diabete tipo 1, lo stretto controllo della glicemia riduce il rischio di insorgenza e/o la progressione della retinopatia e della nefropatia diabetica (1,2), anche dopo la sospensione del periodo di stretto controllo, con una riduzione anche del rischio cardiovascolare (3), tuttavia, ciò comporta un aumento del rischio di ipoglicemia; nel DCCT, infatti, il gruppo trattato intensivamente ha avuto un numero di episodi di ipoglicemia grave triplicato (4).

Dal DCCT in poi è universalmente riconosciuto che la terapia multiniettiva è l'approccio terapeutico di scelta (1,3) per la riduzione del rischio di complicanze sia micro- (5) che macrovascolari (4) anche dopo 8 anni dalla sospensione dello studio. Lo schema di terapia di prima scelta è il basal-bolus che è possibile attuare con insulina umana, analoghi o microinfusore. Attualmente in Italia sono disponibili tre tipi di analoghi rapidi (lispro, aspart, glulisine, sostanzialmente sovrapponibili nella farmacocinetica e farmacodinamica), due tipi di analogo lento (glargine e detemir), un analogo lispro isofano, oltre all'insulina umana regolare e isofano. Nonostante un discreto numero di trial abbiano dimostrato una maggiore flessibilità nell'uso degli analoghi rapidi, la metanalisi della Cochrane Library, che ha incluso studi pubblicati fino al 2005 (6) non ha rilevato differenze sul controllo glicemico rispetto all'insulina umana regolare. Un recente trial multicentrico condotto in Italia ha confermato, in pazienti con diabete tipo 1, una sostanziale non inferiorità del trattamento basal-bolus con glargine/umana rispetto a glargine/lispro, sia in termini di HbA_{1c} (6,95 e 7,1%) sia di episodi di ipoglicemia notturna severa (7). Una revisione sistematica del 2002 (che tuttavia accomuna diabete tipo 1 e 2) ha dimostrato come in diversi studi la glargine riduca notevolmente il rischio di ipoglicemia nei confronti della NPH (8). Anche per l'insulina detemir gli studi sembrano dimostrare una riduzione del rischio di ipoglicemia notturna (in confronto con NPH) (9). La durata di azione dell'insulina detemir, almeno nel diabete tipo 1, sembra essere proporzionale alla dose somministrata e comunque inferiore alle 24 ore (10). Sebbene il costo degli analoghi sia superiore rispetto alla NPH, un modesto miglioramento del controllo della glicemia (11), ma soprattutto il calcolo del rapporto costo/beneficio (che includa anche la riduzione delle ipoglicemie e il conseguente miglioramento della qualità della vita) depone a favore del loro utilizzo (12). La riduzione di episodi di ipoglicemia notturna usando glargine anziché NPH come insulina basale in uno schema basal-bolus con lispro è confermata anche in un trial multicentrico italiano (13). Una recente metanalisi, di studi pubblicati fino al 2007 – tra loro molto eterogenei e di bassa qualità metodologica – nega un vantaggio in termini di compenso glicemico degli analoghi, sia basali che rapidi (14).

Nei diabetici tipo 1 che, per vari motivi, presentano scarso controllo glicemico e/o ipoglicemie ricorrenti, l'uso della terapia con microinfusore (CSII, *Continuos Subcutaneous Insulin Infusion*) può rappresentare una valida alternativa (15,16). Uno studio multicentrico in aperto ha paragonato l'uso del CSII con la terapia multiniettiva basata su NPH, riscontrando una riduzione di emoglobina glicata, variabilità glicemica, episodi ipoglicemici e la percezione dei pazienti di un miglioramento nella qualità di vita (17). In una metanalisi aggiornata al 2006 che ha incluso 22 trial, molto eterogenei tra loro, condotti in diabetici tipo 1 con pregressi episodi di ipoglicemia severa in corso di terapia multiniettiva con NPH e che sono stati randomizzati in aperto a CSII o multiniettiva con NPH, è stato riscontrata una riduzione nel rischio di ipoglicemia severa pari a 2,9 volte nei diabetici trattati con CSII (18). Sia in bambini sia in giovani adulti il trattamento con CSII con analogo aspart ha consentito un miglioramento del controllo glicemico rispetto alla terapia multiniettiva con aspart + glargine (19,20). Un recente trial italiano in diabetici tipo 1 adulti, in precedenza trattati con terapia multiniettiva con NPH – limitato tuttavia dalla breve durata (6 mesi) – ha evidenziato la non inferiorità di uno schema basal-bolus con glargine e lispro rispetto alla CSII con lispro, sia in termini di riduzione di emoglobina glicata che di numero di ipoglicemie (18) Ulteriori studi, di adeguata numerosità, durata di follow-up e selezione dei partecipanti, sono tuttavia necessari per identificare il sottogruppo di diabetici tipo 1 che può maggiormente giovarsi di questo approccio terapeutico. Linee-guida internazionali come quelle dell'ADA non forniscono al momento una raccomandazione con livello di evidenza, pur indicando la CSII tra gli approcci terapeutici suggeriti nel diabete tipo 1. Il NICE raccomanda l'utilizzo della CSII quale opzione terapeutica in adulti e bambini di età > 12 anni con frequenti episodi di ipoglicemia o inadeguato compenso glicemico (HbA_{1c} > 8,5%). È tuttavia raccomandato che i pazienti siano seguiti da un team esperto nell'utilizzo della CSII e che il trattamento sia continuato nel tempo solo a fronte di un miglioramento del compenso glicemico e del numero di episodi ipoglicemici (21).

2. Diabete tipo 2

RACCOMANDAZIONI

- Perseguire lo stretto controllo della glicemia al fine di ridurre il rischio di insorgenza o peggioramento delle

complicanze microvascolari. (**Livello della prova I, Forza della raccomandazione A**)

- Perseguire lo stretto controllo della glicemia sin dalla diagnosi al fine di ridurre le complicanze cardiovascolari a lungo termine. (**Livello della prova II, Forza della raccomandazione A**)
- In presenza di valori di HbA_{1c} superiori all'obiettivo glicemico è necessario mettere tempestivamente in atto le opportune variazioni della terapia finalizzate a raggiungere e mantenere nel tempo il buon controllo glicemico. (**Livello della prova II, Forza della raccomandazione B**)
- Il farmaco di prima scelta per il trattamento dei diabetici tipo 2 è la metformina: in presenza di sovrappeso (**Livello della prova II, Forza della raccomandazione A**) e di normopeso (**Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B**)
- Metformina, glitazoni, sulfoniluree, repaglinide, inibitori DPP-4 e analoghi del GLP-1 sono parimenti efficaci nel ridurre l'emoglobina glicosilata, ma meno efficaci rispetto all'insulina. (**Livello della prova I, Forza della raccomandazione A**)
- In molti pazienti, non in buon controllo in monoterapia, è necessario associare due o più farmaci. (**Livello della prova I, Forza della raccomandazione A**)
- Quando il controllo della glicemia non è soddisfacente, anche in politerapia, è necessario iniziare la terapia insulinica mono- o multiniettiva. (**Livello della prova I, Forza della raccomandazione A**)
- Tenere in considerazione la possibile scarsa adesione alla terapia prescritta. (**Livello della prova I, Forza della raccomandazione A**)

COMMENTO

Evidenze fondamentali

Esistono alcune evidenze cliniche fondamentali che ogni medico dovrebbe seguire nel proprio approccio prescrittivo e che vengono qui di seguito elencate.

Lo stretto controllo della glicemia riduce il rischio di insorgenza e/o la progressione della retinopatia (22,23) e della nefropatia diabetica (22,23) anche nel diabete tipo 2 (24). Nel classico studio UKPDS, gli endpoint relativi alla microangiopatia diabetica (inclusa la retinopatia e la nefropatia) si riducevano del 37% per ogni punto percentuale di riduzione della HbA_{1c}, senza alcuna soglia minima (25). L'assenza di soglia suggerisce che qualsiasi riduzione della HbA_{1c} è in grado di ridurre il rischio di complicanze microvascolari. Si conclude pertanto nel raccomandare lo stretto controllo della glicemia al fine di ridurre il rischio di insorgenza o peggioramento delle complicanze microvascolari.

Le evidenze sulle complicanze macrovascolari sono, purtroppo, meno forti. Al fine di rispondere a questo fondamentale quesito clinico sono stai recentemente pubblicati tre importanti studi multicentrici; ADVANCE (23), ACCORD (24) e VADT (26). Se nell'ADVANCE è stata confermata la riduzione del peggioramento delle complicanze microvascolari (soprattutto nefropatia) per effetto di una terapia intensiva, in nessun caso si è ottenuta una riduzione degli eventi cardiovascolari; anzi, nell'ACCORD il gruppo trattato in modo intensivo (con obiettivo di emoglobina glicosilata inferiore al 6,5%) era presente un significativo aumento della mortalità per tutte le cause (27). Nelle successive subanalisi l'effetto sull'aumento della mortalità era particolarmente evidente nei pazienti in prevenzione secondaria (ovvero che avevano già avuto un evento cardiovascolare); al contrario nei pazienti in prevenzione primaria la terapia aggressiva sembrava confermare il suo ruolo protettivo. Nessuno di questi studi era stato disegnato per confrontare l'utilizzo dei diversi approcci farmacologici, con esclusione dell'ADVANCE (gliclazide contro altre terapie) che tuttavia non ha mostrato differenze significative sugli eventi cardiovascolari. Nei primi dati provenienti dallo UKPDS la riduzione di ogni punto percentuale della HbA_{1c} aveva dimostrato di ridurre del 14% il rischio di infarto del miocardio, del 12% di ictus cerebri, del 16% di scompenso cardiaco e del 21% delle morti legate al diabete (28), senza tuttavia una significativa differenza fra i pazienti trattati in modo intensivo (con qualunque terapia, esclusa la metformina) e i pazienti trattati in modo non intensivo. Dopo il termine dello studio tutti i pazienti arruolati, indipendentemente dal gruppo di provenienza, sono stati trattati in modo intensivo, raggiungendo un controllo metabolico simile, per i successivi 10 anni. Il riesame dei tassi di infarto del miocardio e di mortalità ha dimostrato che il trattamento intensivo precoce (alla diagnosi) riduce il successivo rischio per eventi cardiovascolari (29). Si conclude pertanto nel raccomandare lo stretto controllo della glicemia soprattutto alla diagnosi per ridurre le complicanze cardiovascolari a lungo termine.

Lo stretto controllo della glicemia comporta un aumento del rischio di ipoglicemia. Nell'UKPDS il gruppo trattato intensivamente riportava episodi di ipoglicemia nell'1-2% dei casi (22).

Lo stretto controllo della glicemia comporta un aumento del peso corporeo, più evidente con la terapia insulinica che con la terapia orale (22). Nell'UKPDS, i pazienti assegnati alla terapia intensiva dimostravano un maggiore aumento di peso in 10 anni (3,1 kg), ulteriormente accresciuto in quelli trattati con insulina (4,0 kg), questo, tuttavia, non avviene con la metformina (30-32).

L'adesione alla terapia è troppo spesso scarsa (più spesso con la metformina) e, in generale, i farmaci assunti una sola volta al giorno migliorano l'adesione alla terapia (33-36).

Dopo alcuni anni, la politerapia è spesso inevitabile. Nell'UKPDS, dopo circa 3 anni la metà dei pazienti aveva bisogno di un secondo farmaco per il controllo della glicemia e, dopo 9 anni, il 75% dei pazienti con HbA_{1c} pari a 7% era in politerapia (37,38).

Non esistono evidenze che un farmaco o una terapia sia preferibile ad altri, con la sola esclusione della metformina nei pazienti diabetici in sovrappeso (39); le evidenze relative ai singoli farmaci o eventualmente alle classi saranno pertanto riportate singolarmente.

Biguanidi

Nei diabetici in sovrappeso o obesi il farmaco di prima scelta è la metformina (37-39). Nell'UKPDS, infatti, la metformina

ha determinato, a parità di controllo glicemico, un minor rischio di complicanze (eventi legati al diabete), accompagnato da un ridotto numero di ipoglicemie e assenza di aumento di peso. Tale evidenza è preceduta e confermata da vaste metanalisi (30-32). L'efficacia della metformina viene mantenuta anche in combinazione con secretagoghi (40,41) e con i glitazoni (42,43) ed è dose-dipendente, raggiungendo il massimo con 2 g/die (44), dose peraltro non raggiungibile con le associazioni sulfoniluree-metformina attualmente disponibili. La metformina si dimostra parimenti efficace anche in assenza di sovrappeso e, in questi pazienti, può essere comunque considerata come prima scelta (30,31). La terapia con metformina deve sempre accompagnare tutte le scelte terapeutiche successive, inclusa l'insulina (45), senza scendere al di sotto del dosaggio di 2 g/die. Nello studio HOME (*Hyperinsulinemia: the Outcome of its Metabolic Effects*), la terapia combinata metformina + insulina, confrontata con solo insulina, ha determinato, dopo un follow-up di 4,3 anni, un minore incremento ponderale, una riduzione dei valori di HbA_{1c}, del fabbisogno insulinico e degli eventi macrovascolari (45).

All'inizio della terapia circa il 10% dei pazienti riferisce diarrea e altri disturbi gastrointestinali (30,31), ma la percentuale si riduce se la terapia viene iniziata a basso dosaggio per 4-6 settimane. È stata descritta la comparsa di episodi di acidosi lattica grave con un incidenza stimata in 3 casi per 100.000 pazienti-anno (46), che ne controindica l'utilizzo in pazienti a rischio di insufficienza renale acuta (intervento chirurgico, utilizzo di mezzo di contrasto iodato) o con insufficienza renale cronica (GFR stimato < 60 ml·min^{-1}·1,73m^{-2}). Il farmaco è utilizzabile, secondo alcuni, con cautela fino a 30 ml·min^{-1}·1,73m^{-2}, purché siano attentamente considerati i fattori di rischio di peggioramento della funzione renale. Alcuni dati indicano, tuttavia, che l'incremento dell'acido lattico nei pazienti in terapia con metformina non differisce significativamente rispetto ai pazienti che assumono altre terapie (47). Ad oggi, non è ancora del tutto chiaro il meccanismo alla base dell'azione ipoglicemizzante della metformina (48). In considerazione della confermata efficacia in monoterapia, del basso profilo di rischio per effetti collaterali e del bassissimo costo, la metformina resta il farmaco di prima scelta per il diabete tipo 2 (49). La fenformina è un'altra biguanide con efficacia ipoglicemizzante pari alla metformina ma con ben più elevato rischio di acidosi lattica fatale (50), che ha comportato il suo ritiro dalla farmacopea in molti stati. In Italia è ancora disponibile in associazione, ma se ne sconsiglia l'uso.

Acarbosio

Gli inibitori dell'α-glucosidasi, agendo sull'enzima che scinde i carboidrati complessi e i disaccaridi trasformandoli in monosaccaridi, ritardano l'assorbimento dei carboidrati dal tratto gastrointestinale riducendo conseguentemente le escursioni glicemiche post-prandiali. L'acarbosio è un'alternativa efficace nella terapia orale del diabete tipo 2, sebbene la riduzione dell'emoglobina glicosilata sia inferiore (0,6-0,7%), rispetto ad altri farmaci orali (51); in particolare, aggiunto a metformina, determina una riduzione dell'emoglobina glicosilata dello 0,6% (52). Uno studio in monoterapia, tuttavia, dimostra efficacia pari al vildagliptin (53). Come la metformina, e al contrario di altre terapie farmacologiche, non ha effetti negativi sul peso corporeo e, se usato da solo, non causa ipoglicemie. Può essere utilizzato in pazienti con insufficienza epatica e con insufficienza renale sino a un GFR stimato > 25 ml·min^{-1}·1,73 m^{-2}. Può provocare effetti collaterali gastrointestinali (diarrea, flatulenza) che spesso interferiscono sull'adesione alla terapia. È efficace nella prevenzione del diabete nei pazienti a rischio (54) con probabili effetti anche sulla riduzione del rischio cardiovascolare (55). Tali evidenze, tuttavia, sono state da alcuni criticate (56).

Tiazolidinedioni (glitazoni)

I tiazolidinedioni, più comunemente definiti glitazoni, sono agonisti del recettore PPAR-γ (alcuni debolmente anche del PPAR-α), recettore nucleare presente in molti tessuti ma prevalentemente negli adipociti. Attualmente sono disponibili il rosiglitazone (disponibile anche in associazione con metformina 500 o 1000 mg o glimepiride) e il pioglitazone (disponibile anche in associazione con metformina 850 mg o glimepiride). Un discreto numero di studi randomizzati e controllati (57-64) ha ampliamente dimostrato che la loro efficacia è almeno simile alle altre terapie orali, sia in monoterapia sia in combinazione con metformina o secretagoghi; l'efficacia massima, tuttavia, viene raggiunta in un tempo più lungo (4-6 settimane); l'elevato costo ha determinato in Italia la loro prescrivibilità in monoterapia solo dopo dimostrata intolleranza a metformina (65,66). Il rischio di sviluppare scompenso cardiaco, probabilmente secondario a ritenzione idrica (67), ne controindica l'uso nei pazienti a rischio per tale complicanza (68). È probabile che il rischio possa essere aumentato nei pazienti in terapia insulinica: l'uso dei glitazoni è autorizzato solamente nei pazienti che non raggiungono un sufficiente controllo glicemico con insulina e per i quali l'uso della metformina è inappropriato a causa di controindicazioni o intolleranza. I glitazoni, per il parziale effetto sul recettore PPAR-α, possono avere un effetto benefico sul colesterolo HDL, meno chiari sono gli effetti sul colesterolo LDL (69). Non esiste ad oggi evidenza clinica, per quanto sia presumibile, che i glitazoni siano in grado di ridurre le complicanze microvascolari del diabete a lungo termine; tuttavia alcuni studi a breve riportano una riduzione della microalbuminuria con rosiglitazone (71,78). Vari studi clinici hanno evidenziato che la terapia con glitazoni è in grado di ridurre numerosi fattori di rischio cardiovascolare nel diabete (72); ad oggi, un solo studio sul pioglitazone (PROACTIVE) (73) condotto in diabetici tipo 2 in prevenzione secondaria ha dimostrato una riduzione di alcuni eventi cardiovascolari (mortalità generale, infarto miocardico non fatale, ictus), come endpoint composito secondario dello studio (HR: 0,84, IC 95% 0,72-0,98) in un follow-up medio di 3 anni; in tale studio, il 6% dei pazienti trattati con pioglitazone e il 4% di quelli trattati con placebo ($p = 0,007$) erano stati ricoverati per scompenso cardiaco, senza tuttavia differenze di mortalità per scompenso cardiaco tra i due gruppi. Lo studio multicentrico ADOPT (*A Diabetes Outcome Progression Trial*) (74), ha valutato la durata di efficacia di rosiglitazone, glibenclamide e metformina come monoterapia di prima scelta nei pazienti con recente diagnosi di diabete tipo 2. Come outcome primario dello studio è stato scelto il tempo di fallimento della monoterapia, intendendo come fallimento una glicemia a digiuno, confermata, maggiore di 180 mg/dl. L'incidenza cumulativa di fallimento terapeutico dopo 5 anni di follow-up era pari a 15% nel gruppo trattato con rosiglitazone, 21% nel gruppo trattato con metformina e il 34% in quello trattato con glibenclamide; la riduzione del rischio relativo di fallimento secondario nei pazienti trattati con rosiglitazone era, pertanto, del 32% se confrontata ai pazienti trattati con metformina e del 63% se confrontata ai pazienti trattati con glibenclamide ($p < 0,001$). Nonostante la riduzione nell'outcome primario,

tuttavia, i risultati relativi all'HbA_{1c} suggerivano un effetto clinico meno potente: il rosiglitazone dimostrava infatti solo una riduzione di 0,13% rispetto alla metformina. Numerose metanalisi hanno recentemente suggerito (75-79), e altre negato (80-82) un possibile aumento di rischio di infarto del miocardio nei pazienti in terapia con rosiglitazone, non segnalato invece in un'analoga metanalisi che includeva pazienti in terapia con pioglitazone (83). Limiti metodologici nelle metanalisi disponibili (utilizzo di dati rilevati in modo non standardizzato, ampia eterogeneità clinica e statistica degli studi inclusi), nonché l'assenza di dati conclusivi di trial disegnati ad hoc per dirimere tale quesito, non consentono al momento l'estrapolazioni di tale segnalazione alla pratica clinica.

Lo studio RECORD, disegnato per valutare l'effetto del rosiglitazone sugli eventi cardiovascolari, pur inconclusivo, a motivo del basso numero di eventi, rispetto al rischio di infarto del miocardio, ha dimostrato la non inferiorità (HR 0,99, IC 95% 0,85-1,16) del rosiglitazone in termini di ospedalizzazione per malattia cardiovascolare o morte cardiovascolare nei confronti delle altre comuni terapie ipoglicemizzanti orali. Lo studio, inoltre, ha confermato il rischio di ospedalizzazione per scompenso cardiaco (un evento ogni 385 persone/anno trattate) e di fratture distali prevalentemente nel sesso femminile; il rischio di fratture è comune a entrambi i glitazoni disponibili (84). Simili risultati sono stati ottenuti, come endpoint secondario, anche nel BARI-2D (85), in cui erano poste a confronto terapie insulinizzanti (secretagoghi e insulina) e sensibilizzanti (metformina e glitazoni), dove non è risultata alcuna differenza di mortalità o eventi cardiovascolari maggiori fra i due bracci di trattamento.

Sulfoniluree e glinidi

Solo le molecole di più recente introduzione hanno in supporto la pubblicazione di studi randomizzati e controllati che ne dimostrino l'efficacia. Scarse sono anche le metanalisi di confronto fra le varie molecole. È possibile comunque affermare che tutte le molecole sono in grado di ridurre l'HbA_{1c} di circa 1-1,5% (22,86) e conseguentemente il rischio di complicanze microvascolari (87) e cardiovascolari (25). Sono disponibili vari studi di confronto solo fra glimepiride e glibenclamide (detta anche gliburide) che tuttavia concludono per una sostanziale pari efficacia (88), salvo una minore incidenza di ipoglicemie con gliclazide (89,90). Da alcuni anni sono inoltre disponibili altri secretagoghi (repaglinide e nateglinide, quest'ultimo non in commercio in Italia) con farmacodinamica più rapida in grado di stimolare più rapidamente la secrezione insulinica (91,92). La repaglinide ha efficacia almeno simile alle sulfoniluree (93) con un maggiore effetto sull'iperglicemia post-prandiale e un minore rischio di ipoglicemia (94); ha eliminazione prevalentemente epatica ed è pertanto indicata in pazienti con insufficienza renale (fino a 20-30 $ml \cdot min^{-1} \cdot 1{,}73\ m^{-2}$) (95). La rapida farmacocinetica ne suggerirebbe la scelta in pazienti con iperglicemia prevalentemente postprandiale, ma non esistono studi in tal senso. L'efficacia della repaglinide è mantenuta anche in associazione con glitazoni (96). Uno studio retrospettivo (97) e una metanalisi (98) sembrano suggerire che la glibenclamide si associ a un maggior rischio di ipoglicemia rispetto alle altre sulfoniluree; tuttavia, per chiarire questo aspetto, sarebbero necessari studi di intervento randomizzati e controllati. Tutte le sulfoniluree e le glinidi esercitano la loro azione di stimolo della secrezione di insulina legandosi a un recettore specifico presente sulle β-cellule (*SulphonylUrea Receptor 1*) ma con isoforme presenti anche sulla muscolatura liscia delle arterie e del muscolo cardiaco (99). I diversi secretagoghi legano con diversa affinità il recettore cardiaco (massima: glibenclamide; minima: gliclazide [100]); un solo studio retrospettivo (101), tuttavia, ha dimostrato un aumento della mortalità in pazienti trattati con glibenclamide.

Incretine

Il termine incretina si riferisce a una sostanza ormonale peptidica, prodotta dal tratto gastroenterico, che attraverso diversi meccanismi regola l'omeostasi glicidica in risposta a un pasto (102). Il GIP è prodotto nella parte prossimale del piccolo intestino (cellule K), mentre il GLP1 in quella distale (cellule L); entrambi hanno un proprio recettore e vengono rapidamente degradate dall'enzima Dipeptidil-Peptidasi IV. Evidenze sperimentali mostrano che le incretine possono stimolare la biosintesi e la secrezione di insulina solo se glucosio indotta (riducendo pertanto il rischio di ipoglicemia) e inibiscono la secrezione di glucagone, lo svuotamento gastrico e la secrezione acida. Interessante è che tali ormoni ridurrebbero l'introito alimentare e soprattutto mostrerebbero un effetto trofico sulla massa β-cellulare (103,104) dimostrato tuttavia solo in modelli sperimentali. Sono stati sviluppati due approcci terapeutici: mimetici dell'incretina o analoghi del GLP-1 (exenatide, già disponibile in Italia, e liraglutide recentemente approvata dall'EMEA, European Medicines Agency) somministrabili solo sottocute, e inibitori del DDP-IV o gliptine (sitagliptin, vildagliptin e saxagliptin, non disponibile in Italia ma recentemente approvata dall'EMEA), che inibiscono l'enzima DPP-IV, responsabile della degradazione delle incretine) (105). L'exenatide è un peptide di 39 aminoacidi, derivato di exendin-4. Alcuni trial clinici ne hanno dimostrato la sua efficacia in aggiunta a metformina (106-108) sulfoniluree (109) o combinata (110,111) con pari efficacia (nel ridurre l'emoglobina glicosilata) rispetto alla glargine (112) o a analoghi rapidi premiscelati (113) sempre con significativa riduzione del peso corporeo ma anche aumento di effetti collaterali gastrointestinali. La liraglutide è un analogo del GLP1 cui è legata una molecola di acido grasso che ne permette il legame con l'albumina a livello del sito di iniezione e quindi un lento rilascio (emivita di 11-15 ore) (114), anch'essa efficace nel ridurre la glicemia (115-119). Per gli analoghi esiste un solo modesto aumento di rischio di ipoglicemia iatrogena (106,109,110,113) probabilmente solo legato al farmaco cui sono associati. Exenatide è al momento sotto osservazione per un possibile, al momento non dimostrato, aumentato rischio di pancreatite. Al momento non sono disponibili dati clinici pubblicati a lungo termine, se non di studi non controllati a soli 3 anni (120).

Le gliptine vildagliptin e sitagliptin rappresentano l'altra via per aumentare le concentrazioni di GLP1, ossia l'inibizione dell'azione dell'enzima DPP-IV. I farmaci, somministrati a pazienti con diabete tipo 2, si associano a un significativo miglioramento del controllo glicemico in monoterapia (121-127) in aggiunta a metformina (128-133) o glitazoni (134-136) e terapia combinata metformina/glimepiride (solo per sitagliptin) (137); nei pochi studi di confronto le gliptine sembrano avere efficacia comparabile a secretagoghi e glitazoni, almeno a breve termine (138-143). Anche per le gliptine non esistono dati a lungo termine. Un solo studio (144) ha confrontato una gliptina (vildagliptin) con un glitazone (rosiglitazone) in termini di durata del controllo metabolico (2 anni), confermando la maggiore durata del glitazone. Vildagliptin è efficace anche in associazione con insulina (145,146), ma tale associazione non è al momento utilizzabile in Italia. Rispetto agli analoghi

Tabella 11
Terapia ipoglicemizzante

1. Iniziare una terapia farmacologica orale quando gli interventi sullo stile di vita non sono più in grado di mantenere il controllo della glicemia ai valori desiderati ($HbA_{1c} < 7\%$). Mantenere e rinforzare sempre l'orientamento del paziente verso un corretto stile di vita. Valutare l'eventuale inizio o aumento della dose del farmaco orale ogni 2-6 mesi, con il fine di raggiungere e mantenere nel tempo valori di $HbA_{1c} < 7\%$.
2. Iniziare con la metformina (prima scelta) partendo con basse dosi da incrementare nel tempo al fine di evitare intolleranza gastrointestinale. Controllare periodicamente la funzione renale, Utilizzare particolare cautela per filtrato glomerulare < 60 ml/min/1,73m^2 e sospendere per filtrato glomerulare < 30 ml/min/1,73m^2 o in pazienti a rischio di insufficienza renale acuta; in caso di controindicazioni o di intolleranza, passare direttamente al paragrafo successivo.
3. Aggiungere (o, in caso di intolleranza/controindicazione alla metformina, sostituire con) un secondo farmaco (sulfonilurea/repaglinide/glitazone/gliptina/analogo GLP1/insulina) quando a) la metformina da sola non riesce a mantenere il buon controllo della glicemia o b) non è tollerata o è controindicata o c) si ritiene che il valore di emoglobina glicosilata prima di iniziare il farmaco sia troppo elevato per raggiungere, con la sola metformina, il target terapeutico. Sulfoniluree e repaglinide raggiungono più velocemente l'obiettivo ma comportano un rischio di ipoglicemia con possibile riduzione della compliance; le sulfoniluree conducono più velocemente al fallimento secondario; i glitazoni inducono ritenzione idrica e comportano un aumentato rischio di fratture e di scompenso cardiaco nei pazienti già a rischio per tale patologia, ma consentono il mantenimento di un buon controllo della glicemia nel tempo. Se aggiunti a sola metformina, sia gliptine che exenatide inducono un buon controllo della glicemia, in assenza di ipoglicemia iatrogena. Exenatide ha il vantaggio di un'importante calo ponderale ma lo svantaggio di frequenti, sebbene temporanei, effetti collaterali gastrointestinali e di essere iniettiva (valutare la compliance del paziente). La terapia insulinica è la più efficace, ma può indurre ipoglicemia, aumento ponderale e riduzione della compliance; tenere comunque in considerazione la terapia insulinica, almeno temporaneamente. Iniziare un percorso di educazione terapeutica; se vengono prescritti secretagoghi o insulina, educare al rischio di ipoglicemia (e all'uso del sistema di iniezione in caso di insulina); se vengono prescritti glitazoni, educare al rischio di ritenzione idrica; se viene prescritta exenatide, educare alla gestione degli effetti collaterali e all'uso del sistema di iniezione. Se appropriato, prescrivere l'uso di presìdi per l'automonitoraggio. Quando la compliance può essere un problema, prediligere farmaci in monosomministrazione.
4. Usare la triplice terapia quando le associazioni precedentemente prescritte non sono in grado di mantenere il controllo dell'emoglobina glicosilata ($HbA_{1c} < 7\%$); non esistono studi di confronto che mostrino la superiorità di uno schema rispetto a un altro. Le associazioni riportate nella Figura 2 sono tutte consentite sulla base degli studi registrativi; tuttavia, si deve tener conto che allorquando le incretine sono associate alle sulfoniluree esiste il rischio di ipoglicemia. Considerare comunque la possibilità di iniziare direttamente una terapia insulinica.
5. L'acarbosio può rappresentare una ulteriore opzione, in particolare in pazienti intolleranti ad altri farmaci.
6. Aumentare le dosi o aggiungere altre classi di farmaci verificando il controllo metabolico a intervalli frequenti (massimo 3-6 mesi) fino al raggiungimento dell'obiettivo.
7. In ogni passaggio valutare la possibilità di un inizio precoce della terapia insulinica.

del GLP-1 le gliptine hanno l'indubbio vantaggio della somministrazione orale, ma mancano dell'effetto sulla riduzione del peso corporeo (105). Anche per le gliptine esiste il vantaggio del minor rischio di ipoglicemia iatrogena, nei vari studi risultata praticamente paragonabile al placebo (122,128-30). Recentemente è stata approvata dall'EMEA l'introduzione nel mercato della nuova gliptina saxagliptin; il nuovo farmaco risulta efficace in monoterapia (147,148), in aggiunta a metformina (149,150) o a glitazone (151). L'unico studio di confronto diretto al momento presente in letteratura (152) è in pazienti già in terapia submassimale con glibenclamide (7,5 mg) dove l'aggiunta di saxagliptin si è dimostrata più efficace di un aumento della glibenclamide a 10 mg. Recentemente l'FDA ha segnalato casi di pancreatite anche in pazienti trattati con sitagliptin. Non esistono tuttavia dati o studi che confermino o neghino il possibile aumento di rischio di tale patologia (già aumentato nel diabete) nei pazienti trattati con sitagliptin.

Insulina

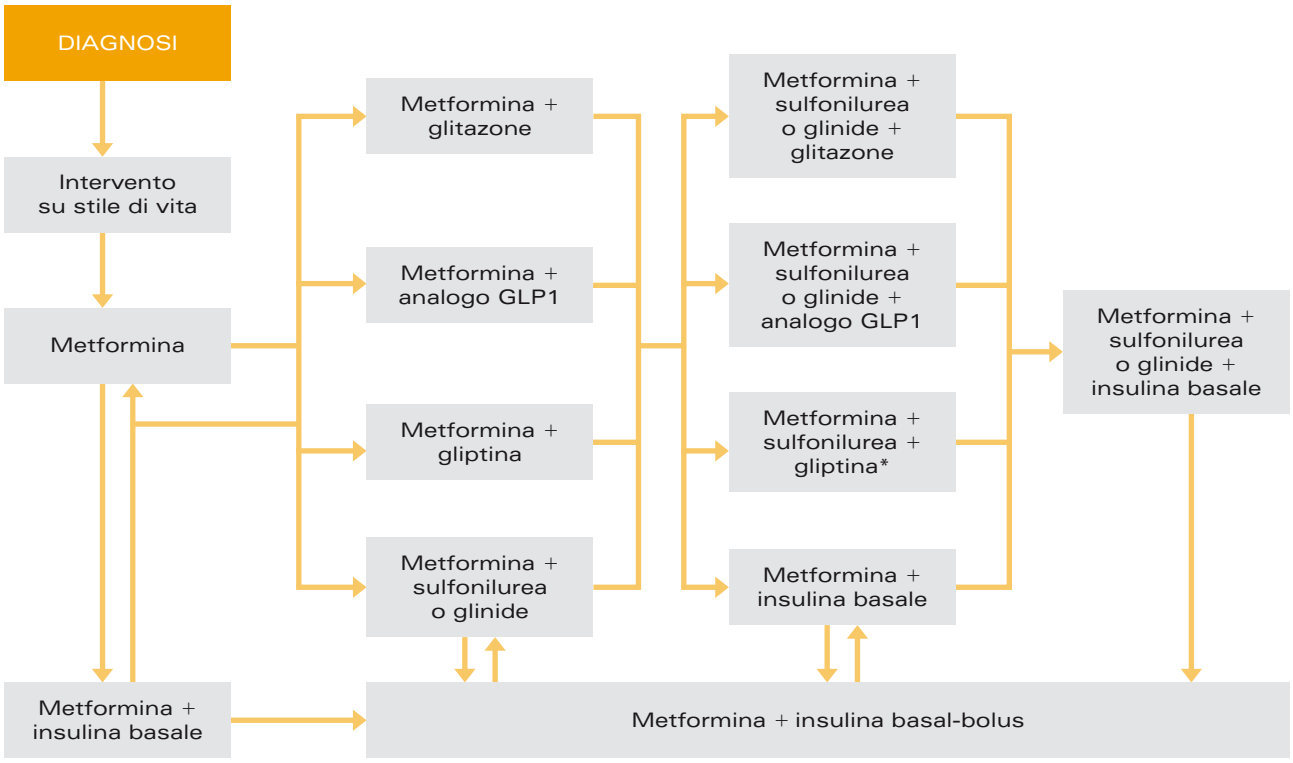
La terapia insulinica è una delle terapie "intensive" nello studio UKPDS (22), e ha pertanto la stessa efficacia delle altre terapie nel prevenire le complicanze, anche se al costo di un maggior numero di ipoglicemie. È comunque la terapia più efficace nel ridurre l'emoglobina glicosilata (153). È difficile stabilire quale insulina sia in grado ottenere un buon controllo della glicemia con un minore rischio di ipoglicemia; almeno una metanalisi, tuttavia, ha suggerito che la glargine riduce notevolmente il rischio di ipoglicemia nei confronti della NPH nel diabete

Tabella 12
Terapia con insulina nel diabete tipo 2

1. Iniziare la terapia con insulina quando la terapia ipoglicemizzante non insulinica e l'intervento sullo stile di vita non sono in grado di ottenere il controllo della glicemia. Mantenere tuttavia sempre il supporto per il mantenimento dello stile di vita. Considerare l'inizio o l'aumento dell'insulina ogni 2-6 mesi, con l'obiettivo di raggiungere e mantenere nel tempo valori di $HbA_{1c} < 7\%$
2. Spiegare al paziente affetto da diabete sin dal momento della diagnosi che l'insulina è comunque una delle possibili terapie e che può rivelarsi la migliore, oppure l'unica, per raggiungere o mantenere il controllo della glicemia.
3. Iniziare un percorso di educazione terapeutica e prescrivere l'uso di presìdi per l'automonitoraggio. Spiegare che all'inizio le dosi prescritte possono essere basse ma che in alcuni casi si può giungere a 50-100 Unità die.
4. Iniziare la terapia insulinica prima della comparsa dello scompenso metabolico, in particolare iniziare quando, nonostante una terapia massimale, l'HbA_{1c} (dosaggio standardizzato con lo studio DCCT) supera 7,5%. Continuare comunque la metformina. L'uso dei secretagoghi può essere continuato, almeno temporaneamente, durante la terapia insulinica. Anche l'acarbosio può essere continuato. Prestare attenzione all'associazione con glitazonici per l'aumentata ritenzione di liquidi. Al momento exenatide e gliptine non sono prescrivibili insieme a insulina.
5. Quando si avvia la terapia insulinica: 5.1. Utilizzare un'insulina basale come detemir, glargine, umana NPH o lispro protamina (con umana NPH il rischio di ipoglicemia è tuttavia maggiore, non vi sono evidenze che l'insulina lispro protamina sia diversa dall'umana NPH), tenendo comunque in considerazione le diverse farmacocinetiche *oppure* 5.2. Utilizzare un analogo rapido ai pasti *oppure* 5.3. Utilizzare direttamente uno schema basal-bolus *oppure* 5.4. In presenza di gravi ed evidenti problemi di compliance, utilizzare una doppia somministrazione di insulina premiscelata (bifasica), tentando comunque di educare il paziente verso uno schema basal-bolus.
6. Iniziare l'insulina prescrivendo un regime di autotitolazione (aumento di 2 unità ogni 3 giorni fino all'obiettivo) oppure attraverso contatti settimanali (usando comunque uno schema simile). Controllare la glicemia anche negli altri momenti per identificare possibili altre cause di cattivo controllo.
7. Continuare il supporto al paziente, anche attraverso contatti telefonici, fino al raggiungimento dell'obiettivo glicemico.
8. Incoraggiare la somministrazione dell'insulina nel tessuto sottocutaneo della regione addominale (assorbimento veloce) e coscia (lento), considerando comunque braccio e glutei come valide alternative. Ricordarsi sempre che alcuni pazienti potrebbero non prediligere la somministrazione dell'insulina nella regione addominale per motivi culturali.

tipo 2 (154). Anche l'insulina detemir ha dimostrato nel confronto con la NPH una riduzione del rischio di ipoglicemia notturna (9), ma anche una minore variabilità di azione rispetto a glargine (155) e l'assenza del tipico aumento di peso che accompagna quasi ineluttabilmente il miglioramento del controllo della glicemia (156); le cause di questa differenza sull'aumento di peso, tuttavia, non sono note. Gli studi che hanno confrontato l'uso di insulina umana regolare con analoghi rapidi nel diabete tipo 2 in particolare (157-159) hanno rilevato un miglioramento dell'iperglicemia post-prandiale con l'uso dell'analogo, senza, tuttavia, sensibili vantaggi sulla emoglobina glicosilata. Il reale ruolo dell'iperglicemia post-prandiale come causa di eventi non ha, al momento, particolare supporto scientifico (160), se non come outcome secondario in uno studio condotto con ipoglicemizzanti orali (161) o come dato osservazionale prospettico in una coorte clinica (162). Al contrario, nello studio *Heart2D* (163), effettuato su pazienti con diabete tipo 2 e recente infarto acuto del miocardio, il controllo della sola glicemia postprandiale con analogo rapido, confrontata con un approccio con sola insulina basale, non ha dimostrato alcun vantaggio né in termini di emoglobina glicosilata né in termini di eventi cardiovascolari. Non esistono differenze sostanziali in termini clinici fra i tre diversi analoghi rapidi attualmente disponibili (164). Nel diabete tipo 2 la terapia insulinica è inizialmente associata alla terapia orale (aggiungendo glargine, o detemir, o umana NPH, o lispro protamina [165] la sera, oppure piccoli boli di analogo rapido ai pasti) per poi, se necessario, essere adattata o intensificata secondo lo schema basal-bolus o, in rari casi selezionati, con premiscelate (166). Per il diabete tipo 2 è stata recentemente resa disponibile come insulina basale un analogo lispro protamina con farmacocinetica e

Figura 2
Flow-chart per la terapia del diabete mellito di tipo 2.



In presenza di un fallimento della terapia iniziale volta a modificare lo stile di vita, prescrivere metformina, che dovrà accompagnare sempre, se tollerata e non controindicata, ogni altro farmaco, alla dose di almeno 2 g/die. Se fallisce la metformina, aggiungere un secondo o anche un terzo farmaco secondo lo schema indicato, valutando comunque la possibilità di inserire una terapia insulinica, anche temporaneamente. Il sitagliptin è l'unica gliptina attualmente autorizzata dall'AIFA all'utilizzo in triplice terapia di associazione a metformina e sulfonilurea. Sebbene un approccio fisiopatologico nella scelta del farmaco da associare alla metformina appaia il più razionale, non esiste alcuna evidenza che lo stesso sia maggiormente efficace o indicato. Al contrario, i possibili effetti collaterali dei farmaci sono noti e dimostrati e devono essere considerati nella scelta terapeutica. La presente flow chart è meramente indicativa e il suo utilizzo nella pratica clinica è possibile solo dopo attenta valutazione di quanto indicato nel testo, nella Tabella 11 e nel rapporto costo/beneficio delle diverse scelte, anche in rapporto al singolo paziente.

*Al momento è autorizzato solo il sitagliptin.

farmacodinamica sovrapponibili all'insulina umana NPH (167); l'esperienza clinica con tale insulina è tuttavia limitata a un solo studio monocentrico, in aperto, con un campione insufficiente per valutare differenze per episodi ipoglicemici rispetto al gruppo di controllo trattato con glargine (168). Un recente studio ha evidenziato il minor rischio di ipoglicemie aggiungendo alla terapia precedente la sola terapia basale con glargine rispetto all'aggiunta del solo analogo rapido ai pasti (169). La resistenza dei pazienti, ma anche dei medici, nell'iniziare una terapia insulinica (170), eventualmente multiniettiva, ha portato allo sviluppo di vie alternative di somministrazione dell'ormone. Fra queste, la prima resa disponibile è l'insulina polmonare, che tuttavia è stata recentemente tolta dal mercato per un possibile aumento di neoplasie polmonari. La rivista *Diabetologia* ha recentemente pubblicato alcuni studi osservazionali condotti in Germania (171), Svezia (172), Scozia (173) e Inghilterra (174) al fine di approfondire la possibile relazione fra l'uso di insulina glargine e il rischio di insorgenza di cancro. I risultati derivano esclusivamente da studi osservazionali, basati quindi sulla raccolta di dati estratti dalle cartelle cliniche anziché da trial clinici disegnati ad hoc. Tre di questi studi sembrerebbero suggerire che l'uso dell'insulina glargine sia associato a un aumento di rischio di cancro e, in particolare, del cancro della mammella; tuttavia, lo studio effettuato in Inghilterra non ha confermato alcuna relazione tra l'uso di questa insulina e lo sviluppo di cancro. Inoltre, differenze nelle caratteristiche cliniche dei pazienti trattati con glargine e di quelli trattati con altre insuline non consentono di stabilire un rapporto di causa-effetto tra la terapia con glargine e il rischio di cancro. Una più recente pubblicazione ha analizzato il database di farmacovigilanza di 31 trial, non evidenziando alcuna associazione tra uso di glargine e neoplasia (175). D'altra parte la presenza di diabete (come anche di insulino-resistenza) determina di per sé un aumento del rischio di cancro (176). AMD e SID, congiuntamente con la Società Italiana di Endocrinologia e Diabetologia Pediatrica (SIEDP) e concordemente con quanto dichiarato anche dalle principali

società internazionali di diabetologia ed EMEA, hanno pertanto raccomandato, in attesa di ulteriori studi, di non modificare in alcun modo l'attuale approccio terapeutico.

Bibliografia

1. DCCT. Early worsening of diabetic retinopathy in the Diabetes Control and Complications Trial. *Arch Ophthalmol* 1998;116: a874-886.
2. Wang PH, Lau J, and Chalmers TC. Metanalysis of effects of intensive blood-glucose control on late complications of type I diabetes. *Lancet* 1993;341:1306-1309.
3. DCCT. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus, Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *N Engl J Med* 1993;329:977-986.
4. Nathan DM, Cleary PA, Backlund JY, Genuth SM, Lachin JM, Orchard TJ, Raskin P, Zinman B. Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Study Research Group: Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2005;Dec 22;353:2643-1653.
5. Martin CL, Albers J, Herman WH, Cleary P, Waberski B, Greene DA, Stevens MJ, Feldman EL. DCCT/EDIC Research Group, Neuropathy among the diabetes control and complications trial cohort 8 years after trial completion. *Diabetes Care* 2006;29:340-344.
6. Siebenhofer A, Plank J, Berghold A, Jeitler K, Horvath K, Narath M, Gfrerer R, Pieber TR. Short acting insulin analogues versus regular human insulin in patients with diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2006 Apr 19;(2):CD003287.
7. Brunetti P, Muggeo M, Cattin L, Arcangeli A, Pozzilli P, Provenzano V, Francesconi A, Calatola P, Santeusanio F. Incidence of severe nocturnal hypoglycemia in patients with type 1 diabetes treated with insulin lispro or regular human insulin in addition to basal insulin glargine. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2009 Aug 22. [Epub ahead of print].
8. Levien TL, Baker DE, White JR Jr, Campbell RK. Insulin glargine: a new basal insulin. *Ann Pharmacother* 2002;36:1019-1027.
9. Kolendorf K, Ross GP, Pavlic-Renar I, Perriello G, Philotheou A, Jendle J, Gall MA, Heller SR. Insulin detemir lowers the risk of hypoglycaemia and provides more consistent plasma glucose levels compared with NPH insulin in Type 1 diabetes. *Diabet Med* 2006;23:729-35.
10. Plank J, Bodenlenz M, Sinner F, Magnes C, Gorzer E, Regittnig W, Endahl LA, Draeger E, Zdravkovic M, Pieber TR. A double-blind, randomized, dose-response study investigating the pharmacodynamic and pharmacokinetic properties of the long-acting insulin analog detemir. *Diabetes Care* 2005;28:1107-1112.
11. Hermansen K, Fontaine P, Kukolja KK, Peterkova V, Leth G, Gall MA. Insulin analogues (insulin detemir and insulin aspart) versus traditional human insulins (NPH insulin and regular human insulin) in basal-bolus therapy for patients with type 1 diabetes. *Diabetologia* 2004;47:622-629.
12. Palmer AJ, Roze S, Valentine WJ, Smith I, Wittrup-Jensen KU. Cost-effectiveness of detemir-based basal/bolus therapy versus NPH-based basal/bolus therapy for type 1 diabetes in a UK setting: an economic analysis based on metanalysis results of four clinical trial. *Curr Med Res Opin* 2004;20:1729-1746.
13. Bolli GB, Songini M, Trovati M, Del Prato S, Ghirlanda G, Cordera R, Trevisan R, Riccardi G, Noacco C. Lower fasting blood glucose, glucose variability and nocturnal hypoglycaemia with glargine vs NPH basal insulin in subjects with Type 1 diabetes. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2009;19:571-9.
14. Singh SR, Ahmad F, Lal A, Yu C, Bai Z, Bennett H. Efficacy and safety of insulin analogues for the management of diabetes mellitus: a meta-analysis. *CMAJ* 2009;180:385-97.
15. Bode BW, Steed RD, and Davidson PC. Reduction in severe hypoglycemia with longterm continuous subcutaneous insulin infusion in type I diabetes. *Diabetes Care* 1996;19:324-327.
16. Eichner HL, Selam JL, Holleman CB, Worcester BR, Turner DS, Charles MA. Reduction of severe hypoglycemic events in type I (insulin dependent) diabetic patients using continuous subcutaneous insulin infusion. *Diabetes Res* 1988;8:189-193.
17. Hoogma RP, Hammond PJ, Gomis R, Kerr D, Bruttomesso D, Bouter KP, Wiefel KJ, de la Calle H, Schweitzer DH, Pfohl M, Torlone E, Krinelke LG, Bolli GB; 5-Nations Study Group. Comparison of the effects of continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) and NPH-based multiple daily insulin injections (MDI) on glycaemic control and quality of life: results of the 5-nations trial. *Diabet Med* 2006;23:141-147.
18. Bolli GB, Kerr D, Thomas R, Torlone E, Sola-Gazagnes A, Vitacolonna E, Selam JL, Home PD. Comparison of a multiple daily insulin injection regimen (basal once-daily glargine plus mealtime lispro) and continuous subcutaneous insulin infusion (lispro) in type 1 diabetes: a randomized open parallel multicenter study. *Diabetes Care* 2009;32(7):1170-6.
19. Hirsch IB, Bode BW, Garg S, Lane WS, Sussman A, Hu P, Santiago OM, Kolaczynski JW; Insulin Aspart CSII/MDI Comparison Study Group. Continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) of insulin aspart versus multiple daily injection of insulin aspart/insulin glargine in type 1 diabetic patients previously treated with CSII. *Diabetes Care* 2005;28:533-8.
20. Doyle EA, Weinzimer SA, Steffen AT, Ahern JA, Vincent M, Tamborlane WV. A randomized, prospective trial comparing the efficacy of continuous subcutaneous insulin infusion with multiple daily injections using insulin glargine. *Diabetes Care* 2004;27:1554-8.
21. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Continuous subcutaneous insulin infusion for the treatment of diabetes mellitus. London (UK): National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE); 2008 Jul. 30 p. (Technology appraisal guidance; no. 151).
22. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet* 1998;352:837-853.
23. Shichiri M, Kishikawa H, Ohkubo Y, Wake N. Long-term results of the Kumamoto Study on optimal diabetes control in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2000;23(Suppl 2):B21-B29.
24. Ohkubo Y, Kishikawa H, Araki E, Miyata T, Isami S, Motoyoshi S, Kojima Y, Furuyoshi N, Shichiri M. Intensive insulin therapy prevents the progression of diabetic microvascular complications in Japanese patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus: a randomized prospective 6-year study. *Diabetes Res Clin Pract* 1995;28:103-117.
25. Stratton IM, Adler AI, Neil HA, Matthews DR, Manley SE, Cull CA, Hadden D, Turner RC, Holman RR. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ* 2000;21:405-412.
26. The ADVANCE Collaborative Group Intensive Blood Glucose Control and Vascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes *N Engl J Med* 2005;358:2560-2572.
27. The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group Effects of Intensive Glucose Lowering in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:2545-2559.

28. Duckworth W, Abraira C, Moritz T, Reda D, Emanuele N, Reaven PD et al. Glucose Control and Vascular Complications in Veterans with Type 2 Diabetes *N Engl J Med* 2005;360:129-139.
29. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HA. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;15:1577-1589.
30. Johansen K. Efficacy of metformin in the treatment of NIDDM. Metanalysis. *Diabetes Care* 1999;22(1):33-37.
31. Campbell IW and Howlett HCS. Worldwide experience of metformin as an effective glucose lowering agent: a metanalysis. *Diabetes Metab Rev* 1995;11(Suppl 1):S57-S62.
32. Melchior WR and Jaber LA. Metformin: an antihyperglycemic agent for treatment of type II diabetes. *Ann Pharmacother* 1996;30:158-164.
33. Donnan PT, MacDonald TM, Morris AD. Adherence to prescribed oral hypoglycaemic medication in a population of patients with Type 2 diabetes: a retrospective cohort study. *Diabet Med* 2002;4:279-284.
34. Sclar DA, Robison LM, Skaer TL, Dickson WM, Kozma CM, Reeder CE. Sulfonylurea pharmacotherapy regimen adherence in a Medicaid population: influence of age, gender, and race. *Diabetes Educ* 1999;4:531-532,535,537-538.
35. Venturini F, Nichol MB, Sung JC, Bailey KL, Cody M, McCombs JS. Compliance with sulfonylureas in a health maintenance organization: a pharmacy record-based study. *Ann Pharmacother* 1999;3:281-288.
36. Evans JM, Donnan PT, Morris AD. Adherence to oral hypoglycaemic agents prior to insulin therapy in Type 2 diabetes. *Diabet Med* 2002;8:685-688.
37. Turner RC, Cull CA, Frighi V, Holman RR. Glycemic control with diet, sulfonylurea, metformin, or insulin in patients with type 2 diabetes mellitus: progressive requirement for multiple therapies (UKPDS 49). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *JAMA* 1999;281:2005-2012.
38. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. UKPDS 28: A randomised trial of efficacy of early addition of metformin in sulfonylurea treated type 2 diabetes. *Diabetes Care* 1998;1:87-92.
39. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet*1998;Sep 12 352(9131):854-865.
40. Hermann LS, Schersten B, and Melander A, Antihyperglycaemic efficacy, response prediction and dose-response relations of treatment with metformin and sulphonylurea, alone and in primary combination. *Diabetic Medicine* 1994;11:953-960.
41. Moses R, Slobodniuk R, Boyages S, Colagiuri S, Kidson W, Carter J, Donnelly T, Moffitt P, Hopkins H. Effect of repaglinide addition to metformin monotherapy on glycemic control in patients with Type 2 diabetes. *Diabetes Care* 1999;1:119-124.
42. Patwardhan R, Salzman A. Effect of metformin and rosiglitazone combination therapy in patients with type 2 diabetes mellitus: a randomized controlled trial. *JAMA* 2000;283:1695-1702.
43. Van Gaal LF, Jones NP. Addition of rosiglitazone to metformin is most effective in obese, insulin-resistant patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2003;5):163-170.
44. Garber AJ, Theodore D, Goodman A, Mills DJ, and Rohlf JL, Efficacy of metformin in Type II diabetes: results of a double-blind, placebo-controlled, dose response trial. *Am J Med* 1997;103:491-497.
45. Kooy A, de Jager J, Lehert P, Bets D, Wulffele´ MG, Donker AJM, Stehouwer CDA Long-term Effects of Metformin on Metabolism and Microvascular and Macrovascular Disease in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. *Arch Intern Med* 2009;6:616-625.
46. Chan NN, Brain HP, Feher MD, Metformin-associated lactic acidosis: a rare or very rare clinical entity? *Diabet Med* 1999;4:273-281.
47. Salpeter SR, Greyber E, Pasternak GA, Salpeter EE, Risk of fatal and nonfatal lactic acidosis with metformin use in type 2 diabetes mellitus: systematic review and metanalysis. *Arch Intern Med* 2003;21:2594-2602.
48. Leverve XM, Guigas B, Detaille D, Batandier C, Koceir EA, Chauvin C, Fontaine E, Wiernsperger NF, Mitochondrial metabolism and type-2 diabetes: a specific target of metformin. *Diabetes Metab* 2003;4:S88-S94.
49. Nathan DM. Thiazolidinediones for initial treatment of type 2 diabetes? *N Engl J Med* 2006;23:2477-2480.
50. Kwong SC, Brubacher J, Phenformin and lactic acidosis: a case report and review. *J Emerg Med* 1998;6:881-886.
51. van de Laar FA, Lucassen PL, Akkermans RP, van de Lisdonk EH, Rutten GE, van Weel C. Alpha-glucosidase inhibitors for patients with type 2 diabetes: results from a Cochrane systematic review and metanalysis. *Diabetes Care* 2005;1:154-163.
52. Rosenstock J, Brown A, Fischer J, Jain A, Littlejohn T, Nadeau D, Sussman A, Taylor T, Krol A, Magner J. Efficacy and safety of acarbose in metformin-treated patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 1998;21:2050-2055.
53. Pan C, Yang W, Barona JP, Wang Y, Niggli M, Mohideen P, Wang Y, Foley JE. Comparison of vildagliptin and acarbose monotherapy in patients with Type 2 diabetes: a 24-week, double-blind, randomized trial. *Diabet Med* 2008;25:435-441.
54. Chiasson JL, Josse RG, Gomis R, Hanefeld M, Karasik A, Laakso M; STOP-NIDDM Trail Research Group. Acarbose for prevention of type 2 diabetes mellitus: the STOP-NIDDM randomised trial. *Lancet* 2002;359:2072-2077.
55. Chiasson JL, Josse RG, Gomis R, Hanefeld M, Karasik A, Laakso M; STOP-NIDDM Trial Research Group. Acarbose treatment and the risk of cardiovascular disease and hypertension in patients with impaired glucose tolerance: the STOP-NIDDM trial. *JAMA* 2003;290:486-494.
56. Kaiser T, Sawicki PT; STOP-IDDM. Acarbose for prevention of diabetes, hypertension and cardiovascular events? A critical analysis of the STOP-NIDDM data. *Diabetologia* 2004;3:575-580.
57. Aronoff S, Rosenblatt S, Braithwaite S, Egan JW, Mathisen AL, Schneider RL. Pioglitazone hydrochloride monotherapy improves glycemic control in the treatment of patients with type 2 diabetes: a 6-month randomized placebo-controlled dose-response study. *Diabetes Care* 2000;11:1605-1611.
58. Raskin P, Rappaport EB, Cole ST, Yan Y, Patwardhan R, Freed MI. Rosiglitazone shortterm monotherapy lowers fasting and postprandial glucose in patients with type II diabetes. *Diabetologia* 2000;3:278-284.
59. Nolan JJ, Jones NP, Patwardhan R, Deacon LF. Rosiglitazone taken once daily provides effective glycaemic control in patients with Type 2 diabetes mellitus. *Diabet Med* 2000;4:287-294.
60. Lebovitz HE, Dole JF, Patwardhan R, Rappaport EB, Freed MI; Rosiglitazone Clinical Trials Study Group. Rosiglitazone monotherapy is effective in patients with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;1:280-288.
61. Fonseca V, Rosenstock J, Patwardhan R, Salzman A. Effect of metformin and rosiglitazone combination therapy in patients with type 2 diabetes mellitus: a randomized controlled trial. *JAMA* 2000;283:1695-1702.
62. Kipnes MS, Krosnick A, Rendell MS, Egan JW, Mathisen AL, Schneider RL. Pioglitazone hydrochloride in combination with sulfonylurea therapy improves glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus: a randomized, placebo-controlled study. *Am J Med* 2001;1:10-17.

63. Einhorn D, Rendell M, Rosenzweig J, Egan JW, Mathisen AL, Schneider RL. Pioglitazone hydrochloride in combination with metformin in the treatment of type 2 diabetes mellitus: a randomized, placebo-controlled study. The Pioglitazone 027 Study Group. *Clin Ther* 2000;12:1395-1409.
64. Yale JF, Valiquett TR, Ghazzi MN, Owens-Grillo JK, Whitcomb RW, Foyt HL. The effect of a thiazolidinedione drug, troglitazone, on glycemia in patients with type 2 diabetes mellitus poorly controlled with sulfonylurea and metformin. A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 2001;1134:737-745.
65. Czoski-Murray C, Warren E, Chilcott J, Beverley C, Psyllaki MA, Cowan J. Clinical effectiveness and cost-effectiveness of pioglitazone and rosiglitazone in the treatment of type 2 diabetes: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2004;13:iii, ix-x, 1-91.
66. Lord J, Paisley S, and Taylor R. The clinical effectiveness and cost-effectiveness of rosiglitazone for type 2 diabetes mellitus. 2000, National Institute for Clinical Excellence: London.
67. Patel C, Wyne KL, McGuire DK. Thiazolidinediones, peripheral oedema and congestive heart failure: what is the evidence? *Diab Vasc Dis Res* 2005;2:61-66.
68. American Heart Association and American Diabetes Association, Thiazolidinedione use, fluid retention, and congestive heart failure: a consensus statement from the American Heart Association and American Diabetes Association. *Circulation* 2003;23:2941-2948.
69. Roberts AW, Thomas A, Rees A, Evans M. Peroxisome proliferator-activated receptor-gamma agonists in atherosclerosis: current evidence and future directions. *Curr Opin Lipidol* 2003;Dec14(6):567-573.
70. Bakris GL, Ruilope LM, McMorn SO, Weston WM, Heise MA, Freed MI, Porter LE. Rosiglitazone reduces microalbuminuria and blood pressure independently of glycemia in type 2 diabetes patients with microalbuminuria. *J Hypertens* 2006;24:2047-55.
71. Miyazaki Y, Cersosimo E, Triplitt C, DeFronzo RA. Rosiglitazone decreases albuminuria in type 2 diabetic patients. *Kidney Int* 2007;72:1367-73.
72. Chiquette E, Ramirez G, Defronzo R. A metanalysis comparing the effect of thiazolidinediones on cardiovascular risk factors. *Arch Intern Med* 2004;19:2097-2104.
73. PROactive investigators, Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomised controlled trial. *Lancet* 2005;366:1279-1289.
74. Kahn SE, Haffner SM, Heise MA, Herman WH, Holman RR, Jones NP, Kravitz BG, Lachin JM, O'Neill MC, Zinman B, Viberti G; ADOPT Study Group. Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy. *N Engl J Med* 2006;23:2427-2443.
75. Dahabreh IJ, Economopoulos K. Meta-analysis of rare events: an update and sensitivity analysis of cardiovascular events in randomized trials of rosiglitazone. *Clin Trials* 2008;5:116-120.
76. Lago RM, Singh PP, Nesto RW. Congestive heart failure and cardiovascular death in patients with prediabetes and type 2 diabetes given thiazolidinediones: a meta-analysis of randomised clinical trials. *Lancet* 2007;370:1129-1136.
77. Singh S, Loke YK, Furberg CD. Long-term risk of cardiovascular events with rosiglitazone: a meta-analysis. *JAMA* 2007;298: 1189-1195.
78. Nissen SE, Wolski K. Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes. *N Engl J Med* 2007;356:2457-2471.
79. Chiquette E, Ramirez G, Defronzo R. A meta-analysis comparing the effect of thiazolidinediones on cardiovascular risk factors. *Arch Intern Med* 2004;164:2097-2104.
80. Mannucci E, Monami M, Di Bari M, Lamanna C, Gori F, Gensini GF, Marchionni N. Cardiac safety profile of rosiglitazone A comprehensive meta-analysis of randomized clinical trials. *Int J Cardiol* 2009 Mar 26. [Epub ahead of print].
81. Ebrahim SH. Rosiglitazone for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2007 Jul 18;(3):CD006063.
82. Diamond GA, Bax L, Kaul S. Uncertain effects of rosiglitazone on the risk for myocardial infarction and cardiovascular death. *Ann Intern Med* 2007;1478:578-581.
83. Lincoff AM, Wolski K, Nicholls SJ, Nissen SE. Pioglitazone and risk of cardiovascular events in patients with type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of randomized trials. *JAMA* 2007;298:1180-1188.
84. Loke YK, Singh S, Furberg CD. Long-term use of thiazolidinediones and fractures in type 2 diabetes: a meta-analysis. *CMAJ* 2009;1:32-39. Epub 2008 Dec 10.
85. BARI 2D Study Group, Frye RL, August P, Brooks MM, Hardison RM, Kelsey SF, MacGregor JM, Orchard TJ, Chaitman BR, Genuth SM, Goldberg SH, Hlatky MA, Jones TL, Molitch ME, Nesto RW, Sako EY, Sobel BE. A randomized trial of therapies for type 2 diabetes and coronary artery disease. *N Engl J Med* 2009;360:2503-2515.
86. Harrower AD. Comparison of diabetic control in type 2 (non-insulin dependent) diabetic patients treated with different sulphonylureas. *Curr Med Res Opin* 1985;10:676-680.
87. Zoungas S, de Galan BE, Ninomiya T, Grobbee D, Hamet P, Heller S, MacMahon S, Marre M, Neal B, Patel A, Woodward M, Chalmers J; ADVANCE Collaborative Group, Cass A, Glasziou P, Harrap S, Lisheng L, Mancia G, Pillai A, Poulter N, Perkovic V, Travert F. Combined effects of routine blood pressure lowering and intensive glucose control on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes: New results from the ADVANCE trial. *Diabetes Care* 2009;32:2068-2074.
88. Campbell RK, Glimepiride: role of a new sulfonylurea in the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Ann Pharmacother* 1998;10:1044-1052.
89. Tessier D, Dawson K, Tétrault JP, Bravo G, Meneilly GS. Glibenclamide vs gliclazide in type 2 diabetes of the elderly. *Diabet Med* 1994;11:974-980.
90. Schernthaner G, Grimaldi A, Di Mario U, Drzewoski J, Kempler P, Kvapil M, Novials A, Rottiers R, Rutten GE, Shaw KM. GUIDE study: double-blind comparison of once-daily gliclazide MR and glimepiride in type 2 diabetic patients. *Eur J Clin Invest* 2004;348:535-542.
91. Hanefeld M, Bouter KP, Dickinson S, Guitard C. Rapid and short-acting mealtime insulin secretion with nateglinide controls both prandial and mean glycemia. *Diabetes Care* 2000; Feb 23(2):202-207.
92. Hollingdal M, Sturis J, Gall MA, Damsbo P, Pincus S, Veldhuis JD, Porksen N, Schmitz O, Juhl CB. Repaglinide treatment amplifies first-phase insulin secretion and high-frequency pulsatile insulin release in Type 2 diabetes. *Diabet Med* 2005;10:1408-1413.
93. Derosa G, Mugellini A, Ciccarelli L, Crescenzi G, Fogari R. Comparison between repaglinide and glimepiride in patients with type 2 diabetes mellitus: a one-year, randomized, double-blind assessment of metabolic parameters and cardiovascular risk factors. *Clin Ther* 2003;2:472-484.
94. Holstein A, Egberts EH. Risk of hypoglycaemia with oral antidiabetic agents in patients with Type 2 diabetes. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2003;7:405-414.

95. Hasslacher C; Multinational Repaglinide Renal Study Group. Safety and efficacy of repaglinide in type 2 diabetic patients with and without impaired renal function. *Diabetes Care* 2003; 26:886-891.
96. Jovanovic L, Hassman DR, Gooch B, Jain R, Greco S, Khutoryansky N, Hale PM, Treatment of type 2 diabetes with a combination regimen of repaglinide plus pioglitazone. *Diabetes Res Clin Pract* 2004;Feb 63(2):127-134.
97. Holstein A, Plaschke A, Egberts EH. Lower incidence of severe hypoglycaemia in patients with type 2 diabetes treated with glimepiride versus glibenclamide. *Diabetes Metab Res Rev* 2001;17:467-473.
98. Gangji AS, Cukierman T, Gerstein HC, Goldsmith CH, Clase CM. A systematic review and meta-analysis of hypoglycemia and cardiovascular events: a comparison of glyburide with other secretagogues and with insulin. *Diabetes Care* 2007;30:389-394.
99. Proks P, Reimann F, Green N, Gribble F, Ashcroft F. Sulfonylurea stimulation of insulin secretion. *Diabetes* 2002;51(Suppl 3): S368-S376.
100. Quast U, Stephan D, Bieger S, Russ U, The impact of ATP-sensitive K+ channel subtype selectivity of insulin secretagogues for the coronary vasculature and the myocardium. *Diabetes* 2004;53(Suppl 3):S156-S164.
101. Monami M, Luzzi C, Lamanna C, Chiasserini V, Addante F, Desideri CM, Casotti G, Marchionni N, Mannucci E, Three-year mortality in diabetic patients treated with different combinations of insulin secretagogues and metformin. *Diabetes Metab Res Rev* 2006;6:477-482.
102. Holst JJ. Glucagon-like peptide-1: from extract to agent. The Claude Bernard Lecture, 2005. *Diabetologia* 2006;2:253-260.
103. Mu J, Woods J, Zhou YP, Roy RS, Li Z, Zycband E, Feng Y, Zhu L, Li C, Howard AD, Moller DE, Thornberry NA, Zhang BB. Chronic inhibition of Dipeptidyl Peptidase-4 with a sitagliptin analog preserves pancreatic β-cell mass and function in a rodent model of type 2 diabetes. *Diabetes* 2006;6:1695-1704.
104. Gallwitz B. Glucagon-like peptide-1 as a treatment option for type 2 diabetes and its role in restoring β-cell mass. *Diabetes Technol Ther* 2005;4:651-657.
105. Drucker DJ, Nauck MA. The incretin system: glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl-peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes. *Lancet* 2006;368:1696-1705.
106. DeFronzo RA, Ratner RE, Han J, Kim DD, Fineman MS, Baron AD. Effects of exenatide (exendin-4) on glycemic control and weight over 30 weeks in metformin-treated patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2005;5:1092-1100.
107. Fineman MS, Bicsak TA, Shen LZ, Taylor K, Gaines E, Varns A, Kim D, Baron AD. Effect on glycemic control of exenatide (synthetic exendin-4) additive to existing metformin and/or sulfonylurea treatment in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2003;8:2370-2377.
108. Ratner RE, Maggs D, Nielsen LL, Stonehouse AH, Poon T, Zhang B, Bicsak TA, Brodows RG, Kim DD. Long-term effects of exenatide therapy over 82 weeks on glycaemic control and weight in over-weight metformin-treated patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Obes Metab* 2006;4:419-428.
109. Buse JB, Henry RR, Han J, Kim DD, Fineman MS, Baron AD; Exenatide-113 Clinical Study Group. Effects of exenatide (exendin-4) on glycemic control over 30 weeks in sulfonylurea-treated patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2004;11: 2628-2635.
110. Kendall DM, Riddle MC, Rosenstock J, Zhuang D, Kim DD, Fineman MS, Baron AD. Effects of exenatide (exendin-4) on glycemic control over 30 weeks in patients with type 2 diabetes treated with metformin and a sulfonylurea. *Diabetes Care* 2005;5:1083-1091.
111. Riddle MC, Henry RR, Poon TH, Zhang B, Mac SM, Holcombe JH, Kim DD, Maggs DG. Exenatide elicits sustained glycaemic control and progressive reduction of body weight in patients with type 2 diabetes inadequately controlled by sulphonylureas with or without metformin. *Diabetes Metab Res Rev* 2006;6:483-491.
112. Heine RJ, Van Gaal LF, Johns D, Mihm MJ, Widel MH, Brodows RG; GWAA Study Group. Exenatide versus insulin glargine in patients with suboptimally controlled type 2 diabetes: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2005;8:559-569.
113. Nauck MA, Duran S, Kim D, Johns D, Northrup J, Festa A, Brodows R, Trautmann M. A comparison of twice-daily exenatide and biphasic insulin aspart in patients with type 2 diabetes who were suboptimally controlled with sulfonylurea and metformin: a non-inferiority study. *Diabetologia* 2007;2:259-267.
114. Agerso H, Jensen LB, Elbrond B, Rolan P, Zdravkovic M. The pharmacokinetics, pharmacodynamics, safety and tolerability of NN2211, a new long-acting GLP-1 derivative, in healthy men. *Diabetologia* 2002;2:195-202.
115. Madsbad S, Schmitz O, Ranstam J, Jakobsen G, Matthews DR; NN2211-1310 International Study Group. Improved glycemic control with no weight increase in patients with type 2 diabetes after once-daily treatment with the long-acting glucagon-like peptide 1 analog liraglutide (NN2211): a 12-week, double-blind, randomized, controlled trial. *Diabetes Care* 2004;6:1335-1342.
116. Vilsbøll T, Zdravkovic M, Le-Thi T, Krarup T, Schmitz O, Courrèges JP, Verhoeven R, Bugánová I, Madsbad S. Liraglutide, a long-acting human glucagon-like peptide-1 analog, given as monotherapy significantly improves glycemic control and lowers body weight without risk of hypoglycemia in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2007;6:1608-1610.
117. Nauck MA, Hompesch M, Filipczak R, Le TD, Zdravkovic M, Gumprecht J; NN2211-1499 Study Group. Five weeks of treatment with the GLP-1 analogue liraglutide improves glycaemic control and lowers body weight in subjects with type 2 diabetes. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2006;9:417-423.
118. Feinglos MN, Saad MF, Pi-Sunyer FX, An B, Santiago O; Liraglutide Dose-Response Study Group. Effects of liraglutide (NN2211), a long-acting GLP-1 analogue, on glycaemic control and bodyweight in subjects with Type 2 diabetes. *Diabet Med* 2005;8:1016-1023.
119. Garber A, Henry R, Ratner R, Garcia-Hernandez PA, Rodriguez-Pattzi H, Olvera-Alvarez I, Hale PM, Zdravkovic M, Bode B; LEAD-3 (Mono) Study Group. Liraglutide versus glimepiride monotherapy for type 2 diabetes (LEAD-3 Mono): a randomised, 52-week, phase III, double-blind, parallel-treatment trial. *Lancet* 2009;373:473-481.
120. Klonoff DC, Buse JB, Nielsen LL, Guan X, Bowlus CL, Holcombe JH, Wintle ME, Maggs DG. Exenatide effects on diabetes, obesity, cardiovascular risk factors and hepatic biomarkers in patients with type 2 diabetes treated for at least 3 years. *Curr Med Res Opin* 2008 Jan;24(1):275-86.
121. Pratley RE, Jauffret-Kamel S, Galbreath E, Holmes D. Twelve-week monotherapy with the DPP-4 inhibitor vildagliptin improves glycemic control in subjects with type 2 diabetes. *Horm Metab Res* 2006;6:423-428.
122. Aschner P, Kipnes MS, Lunceford JK, Sanchez M, Mickel C, Williams-Herman DE; Sitagliptin Study 021 Group. Effect of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin as monotherapy on glycemic control in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2006;12:2632-2637.

123. Pi-Sunyer FX, Schweizer A, Mills D, Dejager S. Efficacy and tolerability of vildagliptin monotherapy in drug-naïve patients with type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2007;1:132-138.
124. Dejager S, Razac S, Foley JE, Schweizer A. Vildagliptin in drug-naïve patients with type 2 diabetes: a 24-week, double-blind, randomized, placebo-controlled, multiple-dose study. *Horm Metab Res* 2007;3:218-223.
125. Scherbaum WA, Schweizer A, Mari A, Nilsson PM, Lalanne G, Jauffret S, Foley JE. Efficacy and tolerability of vildagliptin in drug-naïve patients with type 2 diabetes and mild hyperglycaemia. *Diabetes Obes Metab* 2008;8:675-682.
126. Scott R, Wu M, Sanchez M, Stein P. Efficacy and tolerability of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin as monotherapy over 12 weeks in patients with type 2 diabetes. *Int J Clin Pract* 2007;1:171-180.
127. Hanefeld M, Herman GA, Wu M, Mickel C, Sanchez M, Stein PP; Sitagliptin Study 014 Investigators. Once-daily sitagliptin, a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, for the treatment of patients with type 2 diabetes. *Curr Med Res Opin* 2007;6:1329-1339.
128. Ahren B, Gomis R, Standl E, Mills D, Schweizer A. Twelve- and 52-week efficacy of the dipeptidyl peptidase IV inhibitor LAF237 in metformin-treated patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2004;12:2874-2880.
129. Charbonnel B, Karasik A, Liu J, Wu M, Meininger G; Sitagliptin Study 020 Group. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin added to ongoing metformin therapy in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin alone. *Diabetes Care* 2006;12:2638-2643.
130. Bosi E, Camisasca RP, Collober C, Rochotte E, Garber AJ. Effects of vildagliptin on glucose control over 24 weeks in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin. *Diabetes Care* 2007;4:890-895.
131. Raz I, Chen Y, Wu M, Hussain S, Kaufman KD, Amatruda JM, Langdon RB, Stein PP, Alba M. Efficacy and safety of sitagliptin added to ongoing metformin therapy in patients with type 2 diabetes. *Curr Med Res Opin* 2008;2:537-550.
132. Goldstein BJ, Feinglos MN, Lunceford JK, Johnson J, Williams-Herman DE; Sitagliptin 036 Study Group. Effect of initial combination therapy with sitagliptin, a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, and metformin on glycemic control in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2007;8:1979-1987.
133. Brazg R, Xu L, Dalla Man C, Cobelli C, Thomas K, Stein PP. Effect of adding sitagliptin, a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, to metformin on 24-h glycaemic control and β-cell function in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2007;2:186-193.
134. Rosenstock J, Brazg R, Andryuk PJ, Lu K, Stein P; Sitagliptin Study 019 Group. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin added to ongoing pioglitazone therapy in patients with type 2 diabetes: a 24-week, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study. *Clin Ther* 2006;10:1556-1568.
135. Garber AJ, Schweizer A, Baron MA, Rochotte E, Dejager S. Vildagliptin in combination with pioglitazone improves glycaemic control in patients with type 2 diabetes failing thiazolidinedione monotherapy: a randomized, placebo-controlled study. *Diabetes Obes Metab* 2007;2:166-174.
136. Rosenstock J, Kim SW, Baron MA, Camisasca RP, Cressier F, Couturier A, Dejager S. Efficacy and tolerability of initial combination therapy with vildagliptin and pioglitazone compared with component monotherapy in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2007;2:175-185.
137. Hermansen K, Kipnes M, Luo E, Fanurik D, Khatami H, Stein P. Sitagliptin Study 035 Group. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, sitagliptin, in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on glimepiride alone or on glimepiride and metformin. *Diabetes Obes Metab* 2007;5:733-745.
138. Bolli G, Dotta F, Rochotte E, Cohen SE. Efficacy and tolerability of vildagliptin vs. pioglitazone when added to metformin: a 24-week, randomized, double-blind study. *Diabetes Obes Metab* 2008;1:82-90.
139. Nauck MA, Meininger G, Sheng D, Terranella L, Stein PP; Sitagliptin Study 024 Group. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, sitagliptin, compared with the sulfonylurea, glipizide, in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin alone: a randomized, double-blind, non-inferiority trial. *Diabetes Obes Metab* 2007;2:194-205.
140. Göke B, Hershon K, Kerr D, Calle Pascual A, Schweizer A, Foley J, Shao Q, Dejager S. Efficacy and safety of vildagliptin monotherapy during 2-year treatment of drug-naïve patients with type 2 diabetes: comparison with metformin. *Horm Metab Res* 2008;12:892-895.
141. Schweizer A, Couturier A, Foley JE, Dejager S. Comparison between vildagliptin and metformin to sustain reductions in HbA_{1c} over 1 year in drug-naïve patients with Type 2 diabetes. *Diabet Med* 2007;9:955-961.
142. Rosenstock J, Baron MA, Dejager S, Mills D, Schweizer A. Comparison of vildagliptin and rosiglitazone monotherapy in patients with type 2 diabetes: a 24-week, double-blind, randomized trial. *Diabetes Care* 2007;2:217-223.
143. Pan C, Yang W, Barona JP, Wang Y, Niggli M, Mohideen P, Wang Y, Foley JE. Comparison of vildagliptin and acarbose monotherapy in patients with Type 2 diabetes: a 24-week, double-blind, randomized trial. *Diabet Med* 2008;4:435-441.
144. Rosenstock J, Niggli M, Maldonado-Lutomirsky M. Long-term 2-year safety and efficacy of vildagliptin compared with rosiglitazone in drug-naïve patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Obes Metab* 2009;11:571-578.
145. Fonseca V, Baron M, Shao Q, Dejager S. Sustained efficacy and reduced hypoglycemia during one year of treatment with vildagliptin added to insulin in patients with type 2 diabetes mellitus. *Horm Metab Res* 2008;6:427-430.
146. Fonseca V, Schweizer A, Albrecht D, Baron MA, Chang I, Dejager S. Addition of vildagliptin to insulin improves glycaemic control in type 2 diabetes. *Diabetologia* 2007;6:1148-1155.
147. Rosenstock J, Aguilar-Salinas C, Klein E, Nepal S, List J, Chen R; CV181-011 Study Investigators. Effect of saxagliptin monotherapy in treatment-naïve patients with type 2 diabetes. *Curr Med Res Opin* 2009;25:2401-2411.
148. Rosenstock J, Sankoh S, List JF. Glucose-lowering activity of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor saxagliptin in drug-naive patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2008;10:376-386.
149. DeFronzo RA, Hissa MN, Garber AJ, Luiz Gross J, Yuyan Duan R, Ravichandran S, Chen RS; Saxagliptin 014 Study Group. The efficacy and safety of saxagliptin when added to metformin therapy in patients with inadequately controlled type 2 diabetes with metformin alone. *Diabetes Care* 2009;32:1649-1655.
150. Jadzinsky M, Pfützner A, Paz-Pacheco E, Xu Z, Allen E, Chen R; CV181-039 Investigators. Saxagliptin given in combination with metformin as initial therapy improves glycaemic control in patients with type 2 diabetes compared with either monotherapy: a randomized controlled trial. *Diabetes Obes Metab* 2009;11:611-622.

151. Hollander P, Li J, Allen E, Chen R; for the CV181-013 Investigators. Saxagliptin Added to a Thiazolidinedione Improves Glycemic Control in Patients with Type 2 Diabetes and Inadequate Control on Thiazolidinedione Alone. *J Clin Endocrinol Metab* 2009 Oct 28.
152. Chacra AR, Tan GH, Apanovitch A, Ravichandran S, List J, Chen R; CV181-040 Investigators. Saxagliptin added to a submaximal dose of sulphonylurea improves glycaemic control compared with uptitration of sulphonylurea in patients with type 2 diabetes: a randomised controlled trial. *Int J Clin Pract* 2009;63:1395-1406.
153. Inzucchi SE, McGuire DK. New drugs for the treatment of diabetes: part II: Incretin-based therapy and beyond. *Circulation* 2008;117:574-584.
154. Rosenstock J, Dailey G, Massi-Benedetti M, Fritsche A, Lin Z, Salzman A. Reduced hypoglycemia risk with insulin glargine. A meta-analysis comparing insulin glargine with human NPH insulin in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2005;28:950-955.
155. Klein O, Lynge J, Endahl L, Damholt B, Nosek L and Heise T. Albumin-bound basal insulin analogues (insulin detemir and NN344): comparable time-action profiles but less variabilità than insulin glargine in type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2007;9:290-299.
156. Raskin P, Gylvin T, Weng W, Chaykin L. Comparison of insulin detemir and insulin glargine using a basal-bolus regimen in a randomized, controlled clinical study in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Metab Res Rev* 2009;25:542-548.
157. Campbell RK, Campbell LK, White JR. Insulin lispro: its role in the treatment of diabetes mellitus. *Ann Pharmacother* 1996;30:1263-1271.
158. Anderson JH Jr, Brunelle RL, Keohane P, Koivisto VA, Trautmann ME, Vignati L, DiMarchi R. Mealtime treatment with insulin analog improves postprandial hyperglycemia and hypoglycemia in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. Multicenter Insulin Lispro Study Group. *Arch Intern Med* 1997;157:1249-1255.
159. Leiter LA, Ceriello A, Davidson JA, Hanefeld M, Monnier L, Owens DR, Tajima N, Tuomilehto J; International Prandial Glucose Regulation Study Group, Postprandial glucose regulation: new data and new implications. *Clin Ther* 2005;27(Suppl B):S42-56.
160. Hanefeld M, Schmechel H, Schwanebeck U, Lindner J. Predictors of coronary heart disease and death in NIDDM: the Diabetes Intervention Study experience. *Diabetologia* 1997;40(Suppl 2):S123-124.
161. Becker RH, Frick AD, Burger F, Potgieter JH, Scholtz H. Insulin glulisine, a new rapidacting insulin analogue, displays a rapid time-action profile in obese non-diabetic subjects. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2005;113:435-443.
162. F. Cavalot, A. Petrelli, M. Traversa, K. Bonomo, E. Fiora, M. Conti, G. Anfossi, G. Costa, and M. Trovati. Postprandial Blood Glucose Is a Stronger Predictor of Type 2 Diabetes Mellitus, Particularly in Women: Lessons from the San Luigi Gonzaga Diabetes Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;91:813-819
163. Raz I, Wilson PW, Strojek K, Kowalska I, Bozikov V, Gitt AK, Jermendy G, Campaigne BN, Kerr L, Milicevic Z, Jacober SJ. Effects of prandial versus fasting glycemia on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes: the HEART2D trial. *Diabetes Care* 2009;32:381-386.
164. Haak T, Tiengo A, Draeger E, Suntum M, Waldhausl W. Lower within-subject variability of fasting blood glucose and reduced weight gain with insulin detemir compared to NPH insulin in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2005;7:56-64.
165. Roach P, Woodworth JR. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of insulin lispro mixtures. *Clin Pharmacokinet* 2002;41:1043-1057.
166. Mooradian AD, Bernbaum M, Albert SG. Narrative review: a rational approach to starting insulin therapy. *Ann Intern Med* 2006;145:125-134.
167. Roach P, Woodworth JR. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of insulin lispro mixtures. *Clin Pharmacokinet* 2002;41:1043-1057.
168. Esposito K, Ciotola M, Maiorino MI, Gualdiero R, Schisano B, Ceriello A, Beneduce F, Feola G, Giugliano D. Addition of neutral protamine lispro insulin or insulin glargine to oral type 2 diabetes regimens for patients with suboptimal glycemic control: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2008;149:531-539.
169. Bretzel RG, Nuber U, Landgraf W, Owens DR, Bradley C, Linn T. Once-daily basal insulin glargine versus thrice-daily prandial insulin lispro in people with type 2 diabetes on oral hypoglycaemic agents (APOLLO): an open randomised controlled trial. *Lancet* 2008;371:1073-1084.
170. Peyrot M, Rubin RR, Lauritzen T, Skovlund SE, Snoek FJ, Matthews DR, Landgraf R, Kleinebreil L; The International DAWN Advisory Panel. Resistance to insulin therapy among patients and providers: results of the cross-national Diabetes Attitudes, Wishes, and Needs (DAWN) study. *Diabetes Care* 2005;28:2673-2679.
171. Hemkens LG, Grouven U, Bender R, Gunster C, Gutschmidt S, Selke GW, Sawicki PT. Risk of malignancies in patients with diabetes treated with human insulin or insulin analogues: a cohort study. *Diabetologia* 2009;52:1732-1744.
172. Jonasson JM, Ljung R, Talbäck M, Haglund B, Gudbjörnsdòttir S, Steineck G. Insulin glargine use and short-term incidence of malignancies-a population-based follow-up study in Sweden. *Diabetologia* 2009;52:1745-1754.
173. Colhoun HM; SDRN Epidemiology Group. Use of insulin glargine and cancer incidence in Scotland: a study from the Scottish Diabetes Research Network Epidemiology Group. *Diabetologia*. 2009;52:1755-1765.
174. Currie CJ, Poole CD, Gale EA. The influence of glucose-lowering therapies on cancer risk in type 2 diabetes. *Diabetologia* 2009;52:1766-1777.
175. Home PD, Lagarenne P. Combined randomised controlled trial experience of malignancies in studies using insulin glargine. *Diabetologia* 2009 Sep 15. [Epub ahead of print].
176. Vigneri P, Frasca F, Sciacca L, Pandini G, Vigneri R. Diabetes and cancer. *Endocr Relat Cancer* 2009 Jul 20. [Epub ahead of print].

G. CHIRURGIA BARIATRICA

RACCOMANDAZIONI

- Il ricorso alla chirurgia bariatrica può essere preso in considerazione per pazienti adulti (età 18-65 anni) con BMI ≥ 35 kg/m^2 e diabete tipo 2, in particolare se il controllo glicemico risulta insoddisfacente nonostante un'appropriata terapia medica. (**Livello della prova I, Forza della raccomandazione B**)
- Sebbene piccoli trial abbiano dimostrato un miglioramento del controllo glicemico dopo chirurgia bariatrica

nei pazienti con diabete tipo 2 con BMI < 35 kg/m^2, allo stato attuale non vi sono evidenze sufficientemente solide da raccomandare tali interventi nei pazienti diabetici con BMI < 35 kg/m^2. (**Livello della prova IV, Forza della raccomandazione C**)

- I pazienti diabetici sottoposti a interventi di chirurgia bariatrica necessitano di sorveglianza medico-nutrizionale per tutta la vita da parte del diabetologo, indipendentemente dall'eventuale risoluzione del diabete. (**Livello della prova IV, Forza della raccomandazione B**)
- I dati attuali non consentono di fornire specifiche indicazioni riguardo ai diversi tipi di intervento chirurgico. La scelta del tipo di intervento deve essere guidata dalla valutazione di:
  - età, grado di obesità, grado di scompenso glicemico del paziente, presenza di altre comorbilità,
  - rischio anestesiologico,
  - profilo psicologico del paziente,
  - esperienza del chirurgo e del centro che seguirà il paziente,
  - preferenza del paziente.

  (**Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B**)

COMMENTO

Gli interventi di chirurgia bariatrica rappresentano un valido trattamento dell'obesità grave (BMI ≥ 40 kg/m^2 oppure ≥ 35 in presenza di comorbilità) in quanto consentono di mantenere uno stabile calo ponderale e riducono le comorbilità e la mortalità a lungo termine (1). Una serie di dati clinici e sperimentali mostrano che la chirurgia bariatrica determina un calo ponderale che si mantiene nel tempo, sufficiente a produrre un sostanziale miglioramento o la risoluzione del diabete tipo 2 (2,3).

Il miglioramento o la normalizzazione dei livelli glicemici dipende dalla tecnica chirurgica utilizzata: è probabilmente minore, almeno nel breve periodo, dopo bendaggio gastrico rispetto a quanto può essere ottenuto con le procedure malassorbitive, anche se è sostanzialmente più elevato rispetto al trattamento medico tradizionale (2,3). Dai dati attualmente disponibili in letteratura è comunque difficile stabilire se si tratti di risoluzione, remissione o addirittura cura della malattia; inoltre, sebbene diversi studi indichino un significativo miglioramento o la remissione del diabete tipo 2, un diretto confronto tra i vari studi non è sempre possibile a causa della notevole eterogeneità delle casistiche, soprattutto in termini di gravità della malattia.

I meccanismi responsabili della remissione/miglioramento del diabete sono oggetto di un'intensa attività di ricerca. Le procedure bariatriche si associano a un notevole miglioramento sia della sensibilità insulinica sia della secrezione insulinica (4,5). Il calo ponderale gioca un ruolo fondamentale nel miglioramento della sensibilità insulinica, a cui contribuisce anche la restrizione calorica soprattutto nel breve termine, quando il calo ponderale conseguente all'intervento è ancora modesto. Particolarmente interessante è l'osservazione che il miglioramento/risoluzione del diabete si verifica rapidamente (nei primi giorni successivi alla chirurgia bariatrica) ancor prima che si realizzi un significativo calo ponderale, suggerendo l'intervento di meccanismi "intervento-specifici" e indipendenti dal calo ponderale. L'ipotesi più accreditata è che gli intervento bariatrici (bypass gastrico o diversione bilio-pancreatica) attraverso modifiche dell'anatomia dell'intestino e conseguente accelerazione del transito intestinale possano influenzare o la secrezione degli ormoni gastrointestinali (es. GLP-1 e GIP) con il risultato di aumentare il tono incretinico (6).

I dati di letteratura riportano che, in centri specializzati in chirurgia bariatrica, la mortalità postoperatoria a trenta giorni direttamente correlata all'intervento si è ridotta negli ultimi anni a valori dello 0,28%, sovrapponibile al dato di mortalità dopo intervento di colecistectomia. Le complicanze a lungo termine includono il deficit di vitamine e minerali, l'osteoporosi e raramente gravi ipoglicemie.

Dalle prime linee-guida NIH del 1991 alle ultime delle principali società scientifiche americane ed europee, l'indicazione alla chirurgia bariatrica è prevista per gli adulti con diabete tipo 2, specie se difficilmente controllabile, che abbiano un BMI ≥ 35 kg/m^2.

Sulla base dei dati clinici attualmente disponibili, la chirurgia bariatrica non è raccomandata in adolescenti e anziani se non in circostanze eccezionali. Il range di età entro il quale poter prendere in considerazione un intervento di chirurgia bariatrica è tra i 18 e i 65 anni.

Per quanto riguarda la durata del diabete i primi studi sottolineavano che pazienti con più lunga durata di malattia hanno minore probabilità di recuperare la tolleranza al glucosio rispetto a pazienti con minore durata e gravità di malattia. La conclusione di recenti metanalisi effettuate su una casistica di diabetici con ampia variabilità di durata e gravità di malattia, sottolinea la necessità di ulteriori studi che definiscano meglio la relazione tra età, sesso, etnia, durata, gravità della malattia e "remissione del diabete" (2,3).

Il follow-up a lungo termine nel paziente sottoposto a chirurgia bariatrica deve essere effettuato da un team multidisciplinare ed è indispensabile per monitorare il decremento ponderale, verificare l'evoluzione/remissione del diabete e di altre patologie coesistenti, monitorare le eventuali complicanze chirurgiche e metaboliche, correggere i deficit nutrizionali e fornire un supporto e una guida nel perseguire le modifiche dello stile di vita.

Le complicanze metaboliche a lungo termine, che includono il deficit di vitamine e minerali, l'osteoporosi e, anche se raramente, gravi ipoglicemie, si verificano maggiormente con gli interventi malassorbitivi (bypass gastrico, DBP) rispetto a quelli puramente restrittivi (bendaggio gastrico) (7). Il paziente deve essere sottoposto a controlli trimestrali nel primo anno dopo l'intervento e successivamente almeno 1 volta l'anno per tutta la vita.

Bibliografia

1. Sjöström L, Narbro K, Sjöström CD, et al. Effects of bariatric surgery on mortality in Swedish obese subjects. *N Engl J Med* 2007;357:741-752.
2. Vetter ML, Cardillo S, Rickels MR, Iqbal N. Narrative review: Effect of bariatric surgery on type 2 diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 2009;150:94-103.

3. Buckwald H., Estok R, Fahrbach K, Banel D, Jensen MD, Pories BJ, Bantle JP, Sledge I. Weight and type 2 diabetes after bariatric surgery: systematic review and meta-analysis. *AM J Med* 2009;122:248-256.
4. Ferrannini E., Mingrone G. Impact of different bariatric surgical procedures on insulin action and β-cell function in type 2. *Diabetes Care* 2009;32:514-520.
5. Thaler JP, Cummings DE. Minireview: hormonal and metabolic mechanisms of diabetes remission after gastrointestinal surgery. *Endocrinology* 2009;150:2518-2525.
6. Mingrone G. Role of the incretin system in the remission of type 2 diabetes following bariatric surgery. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2008;18:574-579.
7. Fujioka K. Follow-up of nutritional and metabolic problems after bariatric surgery. *Diabetes Care* 2005;28:481-484.

H. TRAPIANTO DI PANCREAS O DI ISOLE PANCREATICHE

RACCOMANDAZIONI

- Il trapianto di pancreas e rene è consigliabile, dopo esclusione della presenza di controindicazioni, nei pazienti diabetici di tipo 1 e insufficienza renale cronica (in fase di trattamento dialitico o in fase predialitica); tale trapianto ha effetti positivi sull'aspettativa di vita dei pazienti e può contribuire a rallentare la progressione delle complicanze vascolari croniche del diabete. (**Livello della prova III, Forza della Raccomandazione A**)

- Il trapianto di pancreas isolato può essere consigliabile, dopo esclusione della presenza di controindicazioni e verifica di una funzione renale adeguatamente conservata, nei pazienti diabetici di tipo 1 con grave instabilità glicemica e/o complicanze croniche in evoluzione; tale trapianto ha effetti positivi sulle complicanze acute del diabete e può contribuire a rallentare la progressione delle complicanze vascolari croniche della malattia. Il trapianto di pancreas dopo rene può essere consigliabile nei pazienti diabetici di tipo 1 portatori di trapianto di rene funzionante, in presenza delle indicazioni previste per il trapianto di pancreas isolato. (**Livello della prova III, Forza della raccomandazione B**)

- Il trapianto di isole pancreatiche può essere consigliabile in alternativa al trapianto di pancreas isolato quando questo non è fattibile. Le indicazioni cliniche rimangono pertanto le stesse del trapianto di pancreas. I casi in cui il trapianto di pancreas non è fattibile includono: complicanze cardiovascolari, pregressi multipli interventi chirurgici addominali, la volontà del paziente che rifiuta un intervento di chirurgia maggiore. (**Livello della prova V, Forza della Raccomandazione B**)

- Il trapianto di isole pancreatiche insieme o dopo un altro trapianto di organo (ad esempio trapianto di rene) può essere consigliabile in alternativa al trapianto di pancreas insieme o dopo un altro organo (più comunemente rene) quando il pancreas non è fattibile (trapianto combinato). Le indicazioni cliniche del trapianto combinato di isole rimangono pertanto le stesse del trapianto combinato di pancreas. I casi in cui il trapianto di pancreas non è fattibile includono: complicanze cardiovascolari, pregressi multipli interventi chirurgici addominali, la volontà del paziente che rifiuta un aggiuntivo intervento di chirurgia maggiore. (**Livello della prova V, Forza della Raccomandazione B**)

COMMENTO

Il trapianto di pancreas: generalità

I primi trapianti di pancreas sono stati eseguiti a metà degli anni '60 del secolo scorso e da allora, come risulta dai dati dell'IPTR (International Pancreas Transplant Registry), oltre 23.000 pazienti diabetici (quasi esclusivamente con diabete tipo 1) hanno usufruito di tale procedura (dato comunque sottostimato, in quanto l'aggiornamento del registro è fermo al 2004 e, inoltre, per i centri al di fuori degli Stati Uniti non c'è obbligo di segnalazione dei trapianti eseguiti) (1,2). La maggioranza (circa il 90%) di tali pazienti ha ricevuto, oltre al pancreas, proveniente da donatore cadavere, anche un rene, proveniente da donatore cadavere o donatore vivente, per la concomitante presenza di insufficienza renale cronica. In tali pazienti, il trapianto combinato pancreas e rene può così risolvere contemporaneamente il problema metabolico e quello renale, e quindi riscattare dall'insulino-dipendenza e dalla necessità del trattamento dialitico (o dalla sua incombenza, quando il trapianto venga eseguito prima dell'ingresso in dialisi). Il trapianto di pancreas può inoltre essere eseguito in pazienti che siano già portatori di un trapianto di rene funzionante (pancreas dopo rene) o anche in soggetti diabetici con funzione renale ancora ragionevolmente conservata (pancreas isolato) (1,2). In Italia, i primi casi di trapianto di pancreas sono stati segnalati al Centro Nazionale Trapianti nel 1992 e, al luglio 2009, tali trapianti risultano essere stati, nel complesso, circa 1000, di cui il 70-75% rappresentati da trapianto combinato pancreas e rene (3).

La sopravvivenza dei pazienti in caso di trapianto combinato pancreas e rene, pancreas dopo rene o pancreas isolato è rispettivamente 95, 95 e 98% a un anno dal trapianto, e 90, 89 e 94% a 3 anni (1). Nelle medesime categorie, la sopravvivenza del pancreas (che equivale a una condizione di normoglicemia in assenza di terapia insulinica) è risultata 85, 78 e 78% a un anno, e 80, 63 e 63% a 3 anni (1). Va altresì ricordato che nel caso di trapianto combinato pancreas e rene anche la sopravvivenza del rene è molto buona (91,6% a un anno) (1). Dati più recenti evidenziano che la sopravvivenza attuariale dei pazienti trapiantati di pancreas e rene, pancreas dopo rene e pancreas isolato è, a 15 anni dal trapianto, rispettivamente del 56, 42 e 59% (4). Al contempo, nelle suddette categorie di riceventi, l'emivita del pancreas trapiantato è risultata, nell'ordine, di 12, 7 e 9 anni (interventi eseguiti nel periodo 1998-1999) (5).

Il trapianto di pancreas: effetti sull'aspettativa di vita

Il trapianto combinato di pancreas e rene si associa, nei soggetti con diabete tipo 1, a miglior sopravvivenza rispetto a quella dei pazienti in lista di attesa (o comunque in trattamento dialitico) e al trapianto di rene da cadavere. In uno studio condotto su circa 13.000 pazienti, il rischio di mortalità a 5 anni (considerato pari a 1 negli individui in dialisi) è risultato significativamente più basso in caso di trapianto combinato di pancreas e rene (0,40) e di trapianto di solo rene da donatore cadavere (0,75) (6). A 10 anni, la sopravvivenza era del 67% nei soggetti riceventi pancreas e rene e del 46% in quelli trapiantati con rene da donatore cadavere. Gli effetti favorevoli del trapianto combinato dei due organi rispetto al mantenimento in dialisi o al trapianto di rene da cadavere è stato osservato in diversi altri studi (4,7-9). Tuttavia, in termini di sopravvivenza dei pazienti, il trapianto di pancreas e rene non sembra ottenere risultati migliori rispetto al trapianto di rene da donatore vivente (4,6). Per quanto riguarda il trapianto di pancreas dopo rene e quello di pancreas isolato, tali procedure sono state inizialmente associate a un impatto negativo sulla spettanza di vita dei pazienti, con un rischio di mortalità (calcolato a 4 anni dall'intervento) aumentato significativamente in caso di pancreas dopo rene ($p = 0,03$) e ai limiti della significatività statistica ($p = 0,06$) in caso di pancreas isolato (9). Tuttavia, dopo un'analisi più approfondita della casistica (con esclusione, ad esempio, dei pazienti iscritti in più di un centro), è stato dimostrato che il trapianto di pancreas dopo rene e quello di pancreas isolato hanno in realtà un effetto neutro sulla mortalità (4,10). In particolare, la sopravvivenza dei pazienti a 4 anni dall'inizio dell'osservazione è risultata del 90,5% in caso trapianto di pancreas isolato e 88,3% dopo trapianto di pancreas dopo rene, percentuali leggermente superiori a quelle dei pazienti rimasti in lista (87,3 e 81,7%, rispettivamente) (11).

Il trapianto di pancreas: effetti metabolici e sulle complicanze del diabete

Il trapianto di pancreas, nelle sue varie accezioni, ripristina la secrezione endogena di insulina e i meccanismi della sua regolazione, normalizzando stabilmente e nel lungo periodo i valori glicemici e l'emoglobina glicata, nonché eliminando il rischio di ipoglicemie (4,12). Vengono anche ripristinati la secrezione di glucagone e, almeno in parte, il sistema della controregolazione insulinica (4,12). La produzione epatica di glucosio si normalizza, il profilo lipidico migliora e si hanno effetti positivi sul metabolismo proteico (4).

L'effetto del trapianto di pancreas sulle complicanze croniche del diabete non è semplice da definire, in quanto nei pazienti sottoposti a trapianto il danno vascolare è spesso avanzato. Tuttavia, negli studi con follow-up sufficientemente prolungato, è stato osservato che la retinopatia tende a regredire o almeno a stabilizzarsi in una percentuale elevata di casi (fino a oltre l'80%), e comunque più frequentemente rispetto a quanto osservato nei gruppi di controllo (4,12-14). La terapia con steroidi, che fa parte delle strategie antirigetto, può peraltro accelerare la progressione della cataratta (15).

Le lesioni tipiche della nefropatia diabetica (alterazioni glomerulari, ispessimento delle membrane, proliferazione dell'interstizio) possono regredire a distanza di 5-10 anni dal trapianto di pancreas (16), e la proteinuria si reduce significativamente e in tempi brevi dopo il trapianto (17). È tuttavia da tener presente che alcuni farmaci immunosoppressori (in particolare gli inibitori della calcineurina), sono nefrotossici, e pertanto in caso di trapianto di pancreas dopo rene o trapianto isolato la funzione renale deve essere ragionevolmente ben conservata (filtrato glomerulare di almeno 60 ml/min nel trapianto di pancreas isolato) (4,12).

Anche la neuropatia autonomica e quella periferica possono migliorare dopo trapianto di pancreas (4,12), un effetto questo che, in caso di trapianto combinato con il rene, sembra comunque dipendere dalla funzione del pancreas (18).

Per quanto riguarda gli effetti sulle complicanze macrovascolari, il trapianto combinato di pancreas e rene è associato a riduzione dell'aterosclerosi coronarica e di quella carotidea, nonché a minor incidenza di infarto del miocardio ed edema polmonare (19-21). Sebbene pochi siano i dati attualmente disponibili al riguardo, tuttavia anche il trapianto di pancreas isolato sembra avere conseguenze favorevoli sull'apparato cardiocircolatorio, come dimostrato dal miglioramento di alcuni parametri funzionali miocardici (valutati mediante ecocardiografia) e dalla diminuzione della pressione arteriosa (22). Peraltro, l'arteriopatia periferica agli arti inferiori non viene favorevolmente influenzata dal trapianto di pancreas (23).

Il trapianto di pancreas: considerazioni sui rischi

Il trapianto di pancreas comporta rischi relativi alla procedura chirurgica in sé (soprattutto quanto eseguito nei pazienti con insufficienza renale cronica), nonché rischi dovuti all'uso della terapia antirigetto (in particolare infezioni e rischio neoplastico). Tuttavia, grazie al miglioramento delle procedure chirurgiche (1,4,12,24) e ai progressi del trattamento immunosoppressivo (1,4,12) tali rischi appaiono contenuti. In uno studio eseguito su oltre 9000 pazienti è stato osservato che la mortalità nei primi 90 giorni dal trapianto era pari a 3,6, 2,3 e 1,5% rispettivamente nel trapianto di pancreas e rene, pancreas dopo rene e pancreas isolato (11). Nel medesimo studio veniva riportato che nel periodo da uno a 4 anni dopo il trapianto la mortalità complessiva era del 4,4%: in tale gruppo, le infezioni e le neoplasie rappresentavano non trascurabili cause di morte (rispettivamente 24 e 7,8%) (11). Nel complesso, si ritiene che la mortalità per neoplasie nei pazienti trapiantati di pancreas sia di 0,6% (25). Tenendo ben presente tutto questo, va comunque sottolineato che, come visto nei precedenti paragrafi, la sopravvivenza è significativamente più elevata nei pazienti che ricevono trapianto combinato di pancreas e rene, rispetto a chi non è trapiantato (4,12); inoltre, nel trapianto di pancreas dopo rene e di rene isolato la sopravvivenza nei pazienti che hanno ricevuto il trapianto è simile a quella di coloro che sono in lista di attesa (4,12).

Il trapianto di pancreas: indicazioni e controindicazioni

Si ritiene pertanto che il trapianto combinato di pancreas e rene sia indicato nei pazienti con diabete tipo 1 e insufficienza renale cronica, in assenza delle controindicazioni assolute o relative più avanti riportate (4,12,26,27). Nel caso di trapianto di pancreas dopo rene, la scelta si basa sulla necessità di normalizzare la glicemia per meglio preservare il rene trapiantato, nonché sulle indicazioni valide in caso di trapianto di pancreas isolato. Quest'ultima tipologia di intervento può essere indicata nei pazienti con marcata instabilità metabolica, ipoglicemie gravi e inavvertite, complicanze croniche in evoluzione (4,12,26,27). In particolare, si ricorda che le indicazioni al trapianto di pancreas isolato, così come definite dall'ADA (26) e confermate dalla

SID (27), sono rappresentate dalla presenza di diabete mellito di tipo 1 instabile, con ripetuti episodi di ipoglicemia alternati a iperglicemia, difficilmente controllabili con la terapia insulinica esogena, oppure dalla presenza di problemi clinici e psicologici legati alla terapia insulinica esogena, tanto gravi da risultare invalidanti. Ovviamente, considerata, in particolare, la vaghezza della definizione di diabete instabile, si raccomanda che i pazienti con le caratteristiche sopra riportate debbano, prima del definitivo inserimento in lista, essere sottoposti a valutazione diagnostico-terapeutica estremamente attenta da parte dello specialista diabetologo. Peraltro, la SID (27) e vari autori (4,12) includono, tra le indicazioni per il trapianto di pancreas isolato, anche la presenza di complicanze croniche del diabete in evoluzione.

Le controindicazioni al trapianto di pancreas sono per molti aspetti simili a quelle da tener presenti in ogni tipologia di trapianto. Esse comprendono: positività per HIV (salvo protocolli specifici), neoplasie attive, infezioni attive o croniche resistenti al trattamento, insufficienza cardiaca grave e/o cardiopatie non correggibili, grave insufficienza respiratoria cronica, grave aterosclerosi polidistrettuale, anomalie congenite del tratto urinario gravi e non correggibili (valido per trapianto di rene), trombosi venosa iliaca bilaterale, coagulopatie persistenti e non trattabili, ritardo mentale severo in contesto sociale sfavorevole, problemi psicologici gravi, abuso di alcol, tossicodipendenza, obesità, età superiore a 60 anni. Infine, come ricordato in precedenza, nel caso di trapianto di pancreas dopo rene o pancreas isolato la funzione renale deve essere ragionevolmente conservata.

Il trapianto di isole pancreatiche: generalità

Il trapianto di isole pancreatiche è una procedura che viene eseguita in alcuni centri ormai da più di 20 anni, e più di 1000 sono i pazienti già trattati (28,29). Consiste generalmente in un'iniezione transepatica percutanea di isole pancreatiche estratte e purificate dalla componente esocrina, anche se in qualche caso si è usato un sito di impianto diverso (milza, muscolo scheletrico, cavità addominale) (28,29).

Il trapianto di isole si caratterizza per la sua semplicità. Viene infatti eseguito in anestesia locale ed è facilmente ripetibile nello stesso ricevente (30). Per tali motivi tale procedura potrebbe rappresentare un'alternativa al trapianto di pancreas. I costi, il tecnicismo della procedura, le caratteristiche variabili delle isole pancreatiche insieme alle numerose differenze nelle procedure e nei trattamenti tra i vari centri costituiscono tuttavia un fattore limitante al completamento di trial multicentrici controllati randomizzati (31). I dati disponibili sui risultati clinici sono perciò rappresentati per lo più da studi non controllati.

Il trapianto di isole pancreatiche: risultati e indicazioni

Il trapianto di isole è in grado di consentire il conseguimento di insulino-indipendenza (anche se per periodi relativamente brevi) nella maggioranza dei pazienti trapiantati, che pertanto mostrano diminuzione o scomparsa degli episodi di ipoglicemia e miglioramento dei profili glicemici (31,32). Tuttavia, ad oggi i risultati del trapianto di isole sono inferiori a quelli ottenuti con il trapianto di pancreas in toto. Infatti, anche ripetendo il trapianto di isole nello stesso ricevente, nonostante una buona funzione delle isole nei primi 2 anni post-infusione, la percentuale di pazienti che rimane insulino-indipendente diminuisce rapidamente nel tempo (32). Rimane però, per almeno alcuni anni, una funzione parziale delle isole che è in grado di stabilizzare in molti casi il compenso del diabete e che può esercitare una funzione protettiva nei confronti delle complicanze croniche, per lo meno nei pazienti che hanno ricevuto un trapianto combinato di isole e rene (33,34). Il trapianto di isole trova pertanto oggi indicazione in alternativa al trapianto di pancreas, isolato o combinato (ad esempio al rene), per quei pazienti che non possono ricevere un pancreas per controindicazioni chirurgiche o che pur avendo l'indicazione clinica, rifiutino l'intervento chirurgico. Come raccomandato dall'ADA (26), è opportuno che tale procedura venga eseguita nel contesto di studi clinici controllati.

Peraltro, molto promettenti sono alcuni nuovi protocolli di trattamento dei riceventi che utilizzano nuove strategie immunosoppressive (30-32) o farmaci attivi sul sistema delle incretine (35), che hanno permesso di prolungare nel tempo la funzione delle isole trapiantate. I risultati devono però ancora essere confermati in studi clinici adeguati.

Bibliografia

1. www.iptr.umn.edu.
2. Gruessner AC, Sutherland DE. Pancreas transplant outcomes for United States (US) and non-US cases as reported to the United Network for Organ Sharing (UNOS) and the International Pancreas Transplant Registry (IPTR) as of June 2004. *Clin Transplant* 2005;19:433-455.
3. www.trapianti.ministerosalute.it.
4. White SA, Shaw JA, Sutherland DER. Pancreas transplantation. *Lancet* 2009;373:1808-1817.
5. Sutherland DER, Gruessner AC. Long-term results after pancreas transplantation. *Transplant Proc* 2007;39:2323-2325
6. Ojo AO, Meier-Kriesche HU, Hanson JA, Leichtman A, Magee JC, Cibrik D, Wolfe RA, Port FK, Agodoa L, Kaufman DB, Kaplan B. The impact of simultaneous pancreas-kidney transplantation on long-term patient survival. *Transplantation* 2001;71:82-90.
7. Reddy KS, Stablein D, Taranto S, Stratta RJ, Johnston TD, Waid TH, McKeown JW, Lucas BA, Ranjan D. Long-term survival following simultaneous kidney-pancreas transplantation versus kidney transplantation alone in patients with type 1 diabetes mellitus and renal failure. *Am J Kidney Dis* 2003;41:464-470.
8. Tyden G, Bolinder J, Solder G, Brattstrom C, Tibell A, Groth CG. Improved survival in patients with insulin-dependent diabetes mellitus and end-stage diabetic nephropathy 10 years after combined pancreas and kidney transplantation. *Transplantation* 1999;67:645-648.
9. Venstrom JM, McBride MA, Rother KI, Hirshberg B, Orchard TJ, Harlan DM. Survival after pancreas transplantation in patients with diabetes and preserved kidney function. *JAMA* 2003;290:2817-2823.
10. Gruessner RW, Sutherland DE, Gruessner AC. Survival after pancreas transplantation. *JAMA* 2005;293:675-676.
11. Gruessner RWG, Sutherland DER, Gruessner AC. Mortality assessment for pancreas transplant. *Am J Transplant* 2004;4: 2018-2026.
12. Larsen JL. Pancreas transplantation: indications and consequences. *Endocr Rev* 2004;25:919-946.
13. Pearce IA, Ilango B, Sells RA, Wong D. Stabilisation of diabetic retinopathy following simultaneous pancreas and kidney transplant. *Br J Ophthalmol* 2000;84:736-740.
14. Giannarelli R, Coppelli A, Sartini M, Aragona M, Boggi U, Vistoli F, Rizzo G, Del Prato S, Mosca F, Marchetti P. E ffects of pancreas-kidney transplantation on diabetic retinopathy. *Transpl Int* 2005;18:619-622.
15. Pai RP, Mitchell P, Chow VC, Chapman JR, O'Connell PJ, Allen RD, Nankivell BJ. Posttransplant cataract: lessons from kidney pancreas transplantation. *Transplantation* 2000;69:1108-1114.

16. Fioretto P, Mauer SM, Bilous RW, Goetz FC, Sutherland DE, Steffes MW. Effects of pancreas transplantation on glomerular structure in insulin-dependent diabetic patiens with their own kidneys. *Lancet* 1993;342:1193-1196.
17. Coppelli A, Giannarelli R, Vistoli F, Del Prato S, Rizzo G, Mosca F, Boggi U, Marchetti P. The beneficial effects of pancreas transplant alone on diabetic nephropathy. *Diabetes Care* 2005;28:1366-1370.
18. Martinenghi S, Comi G, Galardi G, Di Carlo V, Pozza G, Secchi A. Amelioration of nerve conduction velocity following simultaneoous kidney/pancreas transplantation is due to the glycemic control provided by the pancreas. *Diabetologia* 1997;40:1110-1112.
19. Jukema JW, Smets YF, van der Pijl W et al. Impact of simultaneous pancreas and kidney transplantation on progression of coronary atherosclerosis in patients with end-stage renal failure due to type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2002;25:906-911.
20. La Rocca E, Fiorina P, Di Carlo V et al. Cardiovascular outcomes after kidney-pancreas and kidney alone transplantation. *Kidney Int* 2001;60:1964-1971.
21. Biesenbach G, Konigstrainer A, Gross C, Margreiter R. Progression of macrovascular diseases is reduced in type 1 diabetic patients after more than 5 years successful combined pancreas-kidney transplantation in comparison to kidney transplantation alone. *Transpl Int* 2005;18:1054-1060.
22. Coppelli A, Giannarelli R, Mariotti R, Rondinini L, Fossati V, Vistoli F, Aragona M, Rizzo G, Boggi U, Mosca F, Del Prato S, Marchetti P. Pancreas transplant alone determines early improvement of cardiovascular risk factors and cardiac function in type 1 diabetic patients. *Transplantation* 2003;76:974-976.
23. Woeste G, Wullstein C, Pridohl O Lübke P, Schwarz R, Kohlhaw K, Bechstein WO. Incidence of minor and major amputations after pancreas/kidney transplantation. *Transpl Int* 2003;16:128-132.
24. Boggi U, Vistoli F, Signori S, Del Chiaro M, Campatelli A, Amorese G, Marciano E, Coppelli A, Tregnaghi C, Rizzo G, Marchetti P, Mosca F. A technique for retroperitoneal pancreas transplantation with portal-enteric drainage. *Transplantation* 2005;79:1137-1142.
25. Gruessner AC, Sutherland DE. Pancreas transplant outcomes for United States (US) and non-US cases as reported to the United Network for Organ Sharing (UNOS) and the International Pancreas Transplant Registry (IPTR) as of October 2002. *Clin Transpl* 2002;16:41-77.
26. American Diabetes Association. Pancreas and islet transplantation. *Diabetes Care* 2006;29:935.
27. Società Italiana di Diabetologia. Il trapianto di pancreas e isole pancreatiche. *Il Diabete* 2002;14:113-116.
28. www.citregistry.org.
29. Bertuzzi F, Marzorati S, Secchi A. Islet cell transplantation. *Curr Mol Med* 2006;6:369-374.
30. Ichii H, Ricordi C. Current status of islet cell transplantation. *J Hepatobiiary Pancreat Surg* 2009;16:101-112.
31. Lakey JR, Mirbolooki M, Shapiro AM. Current status of clinical islet cell transplantation. *Methods Mol Biol* 2006;333:47-104.
32. Alejandro R, Barton FB, Hering BJ, Wease S; Collaborative Islet Transplant Registry Investigators. 2008 update from the Collaborative Islet Transplant Registry. *Transplantation* 2008:86:1783-1788.
33. Warnock GL, Thompson DM, Meloche RM, Shapiro RJ, Ao Z, Keown P, Johnson JD, Verchere CB, Partovi N, Begg IS, Fung M, Kozak SE, Tong SO, Alghofaili KM, Harris C. A multi-year analysis of islet transplantation compared with intensive medical therapy on progression of complications in type 1 diabetes. *Transplantation* 2008;86:1762-1766.
34. Fiorina P, Gremizzi C, Maffi P, Caldara R, Tavano D, Monti L, Socci C, Folli F, Fazio F, Astorri E, Del Maschio A, Secchi A. Islet transplantation is associated with an improvement of cardiovascular function in type 1 diabetic kidney transplant patients. *Diabetes Care* 2005;28:1358-1365.
35. Froud T, Faradji RN, Pileggi A, Messinger S, Baidal DA, Ponte GM, Cure PE, Monroy K, Mendez A, Selvaggi G, Ricordi C, Alejandro R. The use of exenatide in islet transplant recipients with chronic allograft dysfunction: safety, efficacy, and metabolic effects. *Transplantation* 2008;86:36-45.

I. VALUTAZIONE PSICOSOCIALE NELLA TERAPIA DEL DIABETE

RACCOMANDAZIONI

- Una valutazione psicologica e della condizione sociale deve essere effettuata alla prima visita diabetologica, durante le visite programmate, durante i ricoveri, o comunque, a discrezione del curante, qualora si identifichino problemi di controllo glicemico, qualità della vita o adesione alla cura. (**Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B**)
- La valutazione psicosociale dovrebbe includere un esame dell'atteggiamento e delle attese nei confronti della malattia, delle sue complicanze e della relativa gestione medica, della qualità della vita (in generale e in relazione al diabete), delle risorse economiche, sociali ed emozionali e della eventuale anamnesi psichiatrica. (**Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B**)
- È preferibile inserire il trattamento psicologico nell'ambito delle cure abituali piuttosto che attendere l'identificazione di uno specifico problema o il deterioramento del quadro psichico. (**Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B**)

COMMENTO

La situazione psicologica e la condizione sociale possono condizionare la capacità del paziente di seguire correttamente la terapia del diabete e di attuare uno stile di vita adeguato alla sua situazione di malattia (1-6). I conflitti familiari che si generano attorno alle necessità di cura sono frequenti e possono interferire con gli esiti del trattamento (7). Esiste quindi, in determinate situazioni, la necessità per il clinico di valutare la condizione psicosociale in modo tempestivo ed efficiente, per poter attuare un intervento di *counselling* diabetologico personalizzato e/o per chiedere una consulenza appropriata (8). A tal riguardo è possibile utilizzare protocolli biopsicosociali che possono affiancare lo screening diabetologico a quello psicologico nonché il monitoraggio di particolari aree psicologiche coinvolte nel processo di malattia (1-2).

I pazienti mostrano più facilmente la loro vulnerabilità psicosociale alla diagnosi e quando la condizione medica si modifica:

la fine del periodo di "luna di miele", quando si rende necessario un trattamento più intensivo e quando viene identificata una nuova complicanza (4,6).

Lo screening psicosociale deve includere, anche se non è limitato a ciò, la valutazione dell'atteggiamento nei confronti della malattia, delle attese nei confronti della gestione medica e delle complicanze, dell'affettività/umore, della qualità della vita (in generale e in relazione al diabete), delle risorse economiche, sociali ed emotive (9) e della storia psichiatrica (6-11). Deve essere posta una particolare attenzione ai casi di grossolane inadempienze terapeutiche (dovute a se stessi o ad altri) (1,6), depressione con possibilità di autolesionismo (2,3), sintomi indicativi di disturbi del comportamento alimentare (12) o di problemi che possano avere una natura organica, e comparsa di una condizione cognitiva che riduca significativamente le capacità di giudizio (3). In questi casi si rende necessaria una consulenza di uno specialista psichiatra con familiarità alle problematiche del diabete.

È preferibile inserire il trattamento psicologico nell'ambito delle cure abituali piuttosto che attendere l'identificazione di uno specifico problema o il deterioramento dello stato psicologico (13).

Per tale motivo è sempre più auspicabile mettere a disposizione del diabetologo non solo una consulenza psicologico-clinica facilmente accessibile, ma anche pensare a una formazione dell'operatore sanitario finalizzata possibilmente a tre obiettivi; il primo riguarda l'acquisizione di una competenza volta a saper riconoscere le modalità psicologico-relazionali con le quali il paziente si comporta nei confronti del diabete. Il secondo è quello di saper utilizzare adeguati strumenti di valutazione psicologica di alcune caratteristiche della persona con diabete (test psicometrici) in grado di rilevare l'ampio range di fenomeni psicologici presenti nel diabete. Il terzo obiettivo infine, è quello di saper attuare, nell'ambito della visita diabetologica, anche interventi di trattamento personalizzato (di counselling) per l'affiancamento sia iniziale che a lungo termine della persona con diabete (8-14).

Il Gruppo di lavoro italiano AMD "Psicologia e Diabete" è attivo in ambito di formazione per la valutazione psicosociale nella gestione della malattia diabetica: a tal riguardo, sono già presenti e verificati corsi di formazione all'intervento psicopedagogico in diabetologia che offrono al clinico un'adeguata conoscenza e abilità nell'utilizzo di strumenti e tecniche da attuare nell'ambito della visita diabetologica (15).

È importante stabilire che il benessere emotivo fa parte della gestione del diabete (10).

Bibliografia

1. Anderson RJ, Grigsby AB, Freedland KE, de Groot M, McGill JB, Clouse RE, Lustman PJ. Anxiety and poor glycemic control: a metanalytic review of the literature. *Int J Psychiatry Med* 2002;32:235-2347.
2. Jacobson AM. Depression and diabetes. *Diabetes Care* 1993;16: 1621-1623.
3. Lustman PJ, Griffith LS, Clouse RE, Cryer PE. Psychiatric illness in diabetes mellitus: relationship to symptoms and glucose control. *J Nerv Ment Dis* 1986;174:736-742.
4. Rubin RR, Peyrot M. Psychosocial problems and interventions in diabetes: a review of the literature. *Diabetes Care* 1992;15:1640-57.
5. Surwit RS, Schneider MS, Feinglos MN. Stress and diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1992;15:1413-1422.
6. Young-Hyman D. Psycosocial factors affecting adherence, quality of life, and well-being: helping patients cope. In Medical Management of Type 1 Diabetes. 4th ed. Bode B, Ed. Alexandria, VA, American Diabetes Association 2004;162-182.
7. Anderson BJ, Auslander WF, Jung KC, Miller JP, Santiago JV. Assessing family sharing of Diabetes Responsibilities. *J Pediatr Psychol* 1990;15:477-492.
8. Gentili P, et al. Il modello biopsicosociale nella gestione del diabete tipo 2: attuali prospettive e proposte psicologico-cliniche. Med Psicosom 2005;50,4.
9. Surwit RS, Schneider MS, Feinglos MN. Stress and diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1992;15:1413-1422.
10. McCulloch DK, Glasgow RE, Hampson SE, Wagner E. A systematic approach to diabetes management in the post-DCCT era. *Diabetes Care* 1994;17:765-769.
11. Rubin RR, Peyrot M. Psychological issues and treatments for people with diabetes. *J Clin Psychol* 2001;57:457-78.
12. Anderson RJ, Grigsby AB, Freedland KE, de Groot M, McGill JB, Clouse RE, Lustman PJ. Anxiety and poor glycemic control: a metanalytic review of the literature. *Int J Psychiatry Med* 2002;32:235-247.
13. Clark CM Jr, Fradkin JE, Hiss RG, Lorenz RA, Vinicor F, Warren-Boulton E. The National Diabetes Education Program, changing the way diabetes is treated: comprehensive Diabetes Care. *Diabetes Care* 2001;24:617-618.
14. Gentili P, Bufacchi T, Cincinnato I, Di Berardino P, Burla F. La valutazione psicologica nel diabete tipo 2: review della letteratura e proposta di un modello psicometrico. *Rivista di psichiatria* 2007:42:17-25.
15. Di Berardino P, Gentili P, Bufacchi T, Agrusta M (a cura di), Manuale di formazione all'intervento psicopedagogico in diabetologia. Pacini Ed., Pisa, 2008.

L. MALATTIE INTERCORRENTI

RACCOMANDAZIONI

In presenza di una malattia intercorrente è indispensabile riesaminare la terapia farmacologica per adeguarla alle concomitanti alterazioni della glicemia o al diverso profilo di rischio indotto dalla malattia in atto. (**Livello della prova III, Forza della raccomandazione B**

COMMENTO

Lo stress indotto dalle malattie, da un trauma e/o da un intervento chirurgico spesso peggiora il compenso glicemico e può precipitare nella chetoacidosi diabetica o nell'iperosmolarità non chetotica (anche combinate fra loro). Qualsiasi condizione che conduca a un deterioramento del controllo glicemico richiede un più frequente monitoraggio della glicemia e dei corpi chetonici nelle urine. Una malattia con vomito accompagnata da chetosi può indicare una chetoacidosi diabetica, condizione di rischio per la vita che richiede l'immediato intervento medico per prevenire complicanze e morte (1). L'iperglicemia marcata richiede temporanee modifiche della terapia e, se accompagnata da chetosi, frequente interazione con lo specialista diabetologo.

I pazienti trattati con ipoglicemizzanti orali o sola terapia nutrizionale possono necessitare di un temporaneo trattamento con insulina; deve inoltre essere garantito un adeguato introito di liquidi e calorie.

In un soggetto diabetico, rispetto a una persona sana, è più facile che un'infezione o la disidratazione rendano necessaria l'ospedalizzazione. Il paziente ospedalizzato deve essere trattato da un medico con esperienza nella gestione del diabete e recenti studi suggeriscono che il raggiungimento di un controllo glicemico molto stretto con l'utilizzo di insulina può ridurre la morbilità in soggetti con gravi malattie acute (2) e la mortalità nel periodo immediatamente successivo a un infarto del miocardio (3). Per ulteriori informazioni sulla gestione del paziente in ospedale con chetoacidosi o iperosmolarità non chetotica, consultare il relativo capitolo.

Bibliografia

1. American Diabetes Association. Hyperglycemic crises in diabetes (Position Statement). *Diabetes Care* 2004;27(Suppl 1):S94-S102.
2. van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, Verwaest C, Bruyninckx F, Schetz M, Vlasselaers D, Ferdinande P, Lauwers P, Bouillon R. Intensive insulin therapy in the critically ill patients. *N Engl J Med* 2001;345:1359-1367.
3. Malmberg K. DIGAMI (Diabetes Mellitus, Insulin Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction) Study Group: Prospective randomised study of intensive insulin treatment on long term survival after acute myocardial infarction in patients with diabetes mellitus. *BMJ* 1997;314:1512-1515.

M. IPOGLICEMIA

RACCOMANDAZIONI

- Il glucosio (15 g) per os è il trattamento di scelta per l'ipoglicemia lieve-moderata, sebbene qualsiasi forma di carboidrati contenenti glucosio possa essere utilizzata a tale scopo, in dosi equivalenti; gli effetti del trattamento dovrebbero essere evidenti entro 15 minuti dall'ingestione. (**Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B**)
- L'effetto del trattamento sull'ipoglicemia può essere solo temporaneo. Pertanto la glicemia deve essere misurata ogni 15 minuti, fino al riscontro di almeno due valori normali in assenza di ulteriore trattamento tra le due misurazioni. (**Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B**)
- Il glucosio ev in soluzioni ipertoniche (dal 20 al 33%) è il trattamento di scelta delle ipoglicemie gravi in presenza di accesso venoso. Qualora questo non sia disponibile è indicato l'utilizzo di glucagone per via intramuscolare o sottocutanea. (**Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B**)
- Il glucagone deve essere disponibile a tutti i pazienti con rischio significativo di ipoglicemia grave (diabetici in terapia insulinica e non in buon controllo per l'instabilità delle glicemie o con episodi di ipoglicemia inavvertita). La somministrazione del glucagone non richiede la presenza di un professionista sanitario. (**Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B**)

COMMENTO

L'ipoglicemia (glicemia < 70 mg/dl), specialmente nei pazienti trattati con insulina, è il principale fattore limitante nella terapia del diabete di tipo 1 e di tipo 2 (1).

Vengono definiti tre gradi di ipoglicemia: il grado lieve, dove sono presenti solamente sintomi neurogenici (come tremori, palpitazione e sudorazione) e l'individuo è in grado di autogestire il problema; il grado moderato, dove a questi sintomi si aggiungono sintomi neuroglicopenici (come confusione, debolezza), ma dove l'individuo è in grado di autogestire il problema; il grado grave, dove l'individuo presenta uno stato di coscienza alterato e necessita dell'aiuto o della cura di terzi per risolvere l'ipoglicemia (2).

Il trattamento dell'ipoglicemia lieve-moderata richiede l'ingestione di cibi contenenti glucosio o carboidrati. La risposta glicemica acuta correla con il contenuto in glucosio o amidi e qualunque forma di carboidrati che contengano glucosio incrementa la glicemia, ma la correzione dell'ipoglicemia deve essere effettuata preferibilmente con zuccheri semplici, che permettono una più facile quantificazione e un assorbimento più rapido; una quantità di 15 g di glucosio produce un incremento della glicemia all'incirca di 38 mg/dl a 20 minuti (3). Secondo la nota "regola del 15" l'ipoglicemia dovrebbe essere trattata assumendo 15 g di carboidrati (preferibilmente glucosio in tavolette o saccarosio in grani o sciolto in acqua o 125 ml di una bibita zuccherata o di un succo di frutta o un cucchiaio da tavola di miele), rivalutando la glicemia dopo 15 minuti e ripetendo il trattamento con altri 15 g di carboidrati sino a che la glicemia non risulti superiore a 100 mg/dl (2). L'effetto del trattamento sull'ipoglicemia può essere solo temporaneo. Pertanto la glicemia deve essere misurata ogni 15 minuti, fino al riscontro di almeno due valori normali in assenza di ulteriore trattamento tra le due misurazioni.

Il trattamento delle ipoglicemie gravi (dove l'individuo non è in grado di assumere nulla per bocca) richiede l'assistenza di terzi per un trattamento per via sistemica: in una situazione extraospedaliera o quando non sia prontamente disponibile un accesso ev, utilizzando siringhe preriempite di glucagone (1 mg) negli adulti e nei bambini di età superiore a 12 anni; la dose è 0,5 mg per i bambini di età inferiore a 12 anni (4). Le persone a stretto contatto con i diabetici o quelli a cui sono affidati devono essere a conoscenza del problema ed essere istruiti alla somministrazione del farmaco per via intramuscolare o sottocutanea. È comunque indicato effettuare una chiamata al Servizio di Emergenza.

In una situazione in cui sia possibile un rapido accesso endovenoso è indicata l'infusione in 1-3 minuti di 15-20 g di glucosio in soluzioni ipertoniche al 20 o al 33% (es. 80 ml di glucosata al 20%, oppure 50 ml glucosata al 33%). In età pediatrica è consigliata una dose di 200-500 mg/kg (4). Le strategie terapeutiche successive dovranno essere definite in base alle specifiche cause dell'ipoglicemia.

Bibliografia

1. Cryer PE. Hypoglycaemia: the limiting factor in the glycaemic management of type I and type II diabetes. *Diabetologia* 2002;45:937-948.
2. Yale JF, Begg I, Gerstein H, Houlden R, Jones H, Maheux P, Pacaud D. 2001 Canadian Diabetes Association Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Management of Hypoglycemia in Diabetes. *Can J Diabetes* 2002;26:22-35.
3. Slama G, Traynard PY, Desplanque N, Pudar H, Dhunputh I, Letanoux M, Bornet FR, Tchobroutsky G. The search for an optimized treatment of hypoglycemia. Carbohydrates in tablets, solution, or gel for the correction of insulin reactions. *Arch Intern Med* 1990;150:589-593.
4. Consensus Guidelines 2000. Linee-guida dell'ISPAD per la Gestione del Diabete Mellito nel Bambino e negli Adolescenti. Edizione Italiana a cura di Francesco Chiarelli, ISPAD International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes. Pacini Ed. Medicina, 2000.

N. VACCINAZIONI

RACCOMANDAZIONI

- Effettuare annualmente la vaccinazione influenzale in tutti i soggetti diabetici di età superiore ai 6 mesi. (**Livello della prova III, Forza della raccomandazione B**)
- Effettuare almeno una volta nella vita una vaccinazione pneumococcica per gli adulti con diabete. Una singola rivaccinazione è raccomandata per i soggetti con età > 64 anni che abbiano già effettuato una prima vaccinazione più di 5 anni prima. Altre indicazioni per la rivaccinazione sono la sindrome nefrosica, la malattia renale cronica e le altre condizioni di immunocompromissione, come il trapianto d'organo. (**Livello della prova III, Forza della raccomandazione B**)

COMMENTO

L'influenza e la polmonite sono malattie infettive comuni e prevenibili, associate a elevata frequenza di mortalità e morbilità nelle persone anziane e nei soggetti affetti da patologie croniche.

Vi sono pochi studi riguardo alla morbilità e la mortalità dell'influenza e della polmonite pneumococcica specificamente nei pazienti diabetici. Studi osservazionali su pazienti con diverse patologie croniche, incluso il diabete, dimostrano che queste condizioni sono associate a un aumento delle ospedalizzazioni per influenza e sue complicazioni. In uno studio caso-controllo il vaccino dell'influenza ha mostrato di ridurre i ricoveri ospedalieri diabete-correlati del 79% durante le epidemie influenzali (1).

Le persone affette da diabete possono essere ad aumentato rischio di sepsi da infezioni pneumococciche ed è stato segnalato che esse hanno un alto rischio di sepsi nosocomiale, con tassi di mortalità fino al 50%.

Sono disponibili vaccini sicuri ed efficaci che possono ridurre notevolmente il rischio delle gravi complicanze di queste malattie (2,3). Vi sono prove sufficienti per affermare che i soggetti diabetici hanno adeguate risposte sierologiche e cliniche a queste vaccinazioni.

La vaccinazione antinfluenzale è sempre più diffusa nella popolazione italiana. Non sono noti dati di prevalenza della stessa nei pazienti diabetici.

Bibliografia

1. Colquhoun AJ, Nicholson KG, Botha JL, Raymond NT. Effectiveness of influenza vaccine in reducing hospital admissions in people with diabetes. *Epidemiol Infect* 1997;119:335-341.
2. Bridges CB, Fukuda K, Uyeki TM, Cox NJ, Singleton JA. Centers for Disease Control and Prevention, Advisory Committee on Immunization Practices: Prevention and control of influenza: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep* 2002;51:1-31.
3. Advisory Committee on Immunization Practices. Prevention of pneumococcal disease: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep* 1997;46:1-24.

O. ASSISTENZA INTEGRATA DEL PAZIENTE DIABETICO

RACCOMANDAZIONI

- Il raggiungimento degli obiettivi di cura della malattia diabetica richiede la partecipazione attiva, con il consenso informato, del paziente all'offerta di programmi di diagnosi e cura, realizzati sulla base di attività di dimostrata efficacia nell'ambito di percorsi assistenziali, in una rete integrata, pluridisciplinare e pluriprofessionale, organizzata e con l'adesione congiunta e responsabile del team diabetologico, del medico di medicina generale e più in generale della medicina territoriale. (**Livello della prova III, Forza della raccomandazione B**)
- È auspicabile un'adeguata informatizzazione delle strutture direttamente coinvolte nell'assistenza al paziente diabetico con modalità di archiviazione dei dati essenziali comune per formato e tracciato al fine di consentire una maggior condivisione dei dati e la formulazione e l'utilizzo di indicatori clinici. (**Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B**)
- Dovrebbe essere consultato un team o uno specialista diabetologo in presenza di diabete:
  - neodiagnosticato;
  - insulino-trattato;
  - non in buon controllo;
  - gestazionale o in gravidanza o in previsione di una gravidanza;
  - con complicanze acute o croniche in evoluzione.

  (**Livello della prova III, Forza della raccomandazione B**)

COMMENTO

Il diabete, con le sue complicanze, è un problema sanitario e sociale rilevante; nonostante le conoscenze e le cure oggi disponibili, in tutto il mondo i risultati dell'assistenza sono ancora lontani da uno standard ottimale (1). Il problema è acuito dalla sempre maggiore limitatezza delle risorse economiche.

In Italia, gli *Annali* AMD 2009, documentano che il gap tra qualità dell'assistenza reale e ideale si riduce e, per la prima volta, segnalano la latenza tra diagnosi di diabete e primo accesso alle cure specialistiche; questo fattore potrebbe testimoniare una non appropriata e uniforme organizzazione dell'assistenza per il diabete (2).

Per superare queste difficoltà è necessaria una regolazione della domanda e una riorganizzazione dell'offerta assistenziale con modelli di cure che assicurino un'appropriata erogazione, in considerazione del progressivo aumento della prevalenza della malattia, e una uniforme gestione clinica, per garantire la qualità della cura e la necessità di razionalizzare la spesa sanitaria.

Alcuni studi italiani evidenziano che, quando il paziente diabetico è controllato da uno specialista diabetologo, la mortalità cardiovascolare è più bassa, il controllo metabolico è migliore così come più bassa è la prevalenza delle complicanze (3,4); lo Studio Torino ha inoltre recentemente dimostrato che l'aderenza alle raccomandazioni che assicura la qualità delle cure, è migliore se il gestore del processo di cura è un servizio organizzato per la cura del diabete (5); e infine lo Studio Quasar dimostra che le performance sono tanto migliori quanto maggiore è il livello di organizzazione (6). Studi internazionali dimostrano l'efficacia della gestione integrata fra medicina generale e servizi specialistici nel raggiungimento degli obiettivi terapeutici (7-9).

Il diabete mellito è una malattia sociale riconosciuta dal 1961; la regolamentazione dell'assistenza alla persona con diabete è definita dalla legge 115/87 e dalle successive leggi regionali attuative. Il PSN 2003/05, in coerenza con i cambiamenti politici del 2001 (modifica del titolo V della Costituzione e devolution) ha definito le linee di indirizzo di interventi che, attraverso l'Accordo Stato-Regioni del 24 luglio 2003 (Piano Nazionale di Prevenzione Attiva - "Sanità futura" - 2004) e del 23/03/2005 (Piano Nazionale di Prevenzione 2005-2007) hanno posto la riduzione delle complicanze cardiovascolari e segnatamente del diabete come aree d'interesse prioritario da affrontare mediante la realizzazione di specifici progetti regionali. I progetti, finanziati con risorse aggiuntive, sono affidati alle Regioni, sotto la guida e la supervisione del Centro per il Controllo delle Malattie (CCM) del Ministero della Salute e dell'Istituto Superiore di Sanità che, per quanto riguarda il diabete, aveva già attivato il progetto IGEA finalizzato a promuovere la prevenzione delle complicanze del diabete mediante l'offerta, alle regioni, di strumenti per l'attuazione sistematica di modelli assistenziali di gestione integrata della malattia.

La "gestione integrata della malattia" è la risposta organica alla frammentazione della cura, al trattamento inappropriato e alla deviazione dalle linee-guida.

Viene definita, nel contesto clinico, come l'approccio organizzativo, propositivo e multifattoriale all'assistenza sanitaria fornita a tutti i membri di una popolazione affetti da una specifica patologia.

Nel contesto italiano rappresenta l'applicazione di modelli, come il "chronic care model" (10) o il "disease management" (11), per ridisegnare l'offerta sanitaria in funzione di una domanda condizionata dall'aumento di patologie croniche, che se non trattate producono esiti di salute invalidanti ma passibili di trattamenti efficaci se attuati in modo sistematico.

La gestione integrata per il diabete mellito tipo 2 è caratterizzata dall'approccio in team ai bisogni di salute del paziente; stante la normativa definita dai LEA 2001, essa può essere erogata a livello di assistenza distrettuale laddove sono prefigurate le attività di assistenza sanitaria di base e specialistica ambulatoriale, e per particolari categorie di cittadini affetti da problemi specifici di salute in esenzione dalla partecipazione alla spesa sanitaria come da DM 329/89 e in ottemperanza alla legge115/87 con dispensazione di presìdi da parte dei Servizi di Diabetologia.

Nell'ambito del progetto IGEA, sono state elaborate linee-guida organizzative (12), basate su evidenze solide di efficacia (7-9) e con specifici requisisti informativi (13),e realizzati un corso di formazione nazionale e per "formatori IGEA" e un manuale di formazione per gli operatori sanitari (14) per la migliore implementazione locale della gestione integrata del diabete tipo 2.

A seguire la sintesi delle raccomandazioni.

Modalità organizzative per la gestione integrata del diabete mellito tipo 2 nell'adulto

- Il paziente è inviato al Centro Diabetologico (CD) per la valutazione complessiva, l'impostazione terapeutica e l'educazione strutturata alla gestione della malattia, che comprende la chiara indicazione degli obiettivi da raggiungere, dei mezzi adeguati allo scopo e delle motivazioni che rendono necessario un follow-up per tutta la vita
- Il paziente viene seguito in modo attivo, secondo una medicina di iniziativa, da parte del proprio MMG, al fine di garantire il raggiungimento e il mantenimento degli obiettivi stabiliti
- Il paziente effettua una visita generale almeno ogni 6 mesi presso l'MMG
- Il paziente effettua una valutazione complessiva presso la struttura diabetologica almeno una volta l'anno, se l'obiettivo terapeutico è raggiunto e stabile e non sono presenti gravi complicanze
- Il paziente accede, inoltre, al CD per visite non programmate e/o urgenti ogni qual volta, a giudizio dell'MMG, se ne presenti la motivata necessità

Questi documenti sono stati recepiti dalle società scientifiche e dalle rappresentanze delle maggiori categorie dei professionisti che intervengono nell'assistenza alle persone con diabete mellito nel documento Assistenza Integrata alla persona con diabete mellito di tipo 2 (AMD, SID, FIMMG, SIMG, SNAMI e SNAMID. Luglio 2008) e declinati in compiti e attività distintive, regolate da criteri clinici d'invio condivisi e "tracciate" da variabili di tipo bioumorale da monitorare per la valutazione del processo e il miglioramento della qualità dell'assistenza e degli esiti di salute (15).

Queste sono in sintesi le raccomandazioni declinate in compiti per ciascun attore dell'assistenza:

COMPITI DELLE STRUTTURE SPECIALISTICHE DIABETOLOGICHE

- Definizione diagnostica del diabete neodiagnosticato e inquadramento terapeutico con formulazione del Piano di Cura personalizzato e condiviso con i Medici di Medicina Generale (MMG). Il Piano di Cura deve comprendere la chiara formulazione degli obiettivi terapeutici da raggiungere, dei mezzi adeguati allo scopo e ai risultati attesi, e delle motivazioni che rendono necessario un follow-up per tutta la vita
- Presa in carico, in collaborazione con i MMG, delle persone con diabete
- Gestione clinica diretta, in collaborazione con i MMG e gli altri specialisti, delle persone con: grave instabilità metabolica; complicanze croniche in fase evolutiva; trattamento mediante infusori sottocutanei continui d'insulina; diabete in gravidanza e diabete gestazionale
- Impostazione della terapia medica nutrizionale
- Effettuazione dell'Educazione Terapeutica e, in collaborazione con i MMG, di interventi di educazione sanitaria e counselling delle persone con diabete, rivolti, in particolare, all'adozione di stili di vita corretti e all'autogestione della malattia
- Valutazione periodica, secondo il Piano di Cura personalizzato adottato, dei pazienti diabetici di tipo 2 seguiti con il protocollo di gestione integrata, finalizzata al buon controllo metabolico e alla diagnosi precoce delle complicanze
- Raccolta dei dati clinici delle persone con diabete in maniera omogenea con il MMG di riferimento, mediante cartelle cliniche preferibilmente in formato elettronico
- Attività di aggiornamento rivolta ai MMG in campo diabetologico

COMPITI DEL MEDICO DI MEDICINA GENERALE

- Identificazione della popolazione a rischio aumentato di malattia diabetica tra i propri assistiti
- Diagnosi precoce di malattia diabetica tra i propri assistiti
- Identificazione, tra i propri assistiti, delle donne con diabete gestazionale
- Presa in carico, in collaborazione con le Strutture Diabetologiche (SD) per l'assistenza alle persone con diabete mellito, dei pazienti e condivisione del Piano di Cura personalizzato
- Valutazione periodica, mediante l'attuazione di una medicina di iniziativa, dei propri pazienti secondo il Piano di Cura adottato, finalizzata al buon controllo metabolico e alla diagnosi precoce delle complicanze
- Effettuazione, in collaborazione con il SD per l'assistenza alle persone con diabete mellito, di interventi di educazione sanitaria e counselling delle persone con diabete rivolti, in particolare, all'adozione di stili di vita corretti e all'autogestione della malattia
- Monitoraggio dei comportamenti alimentari secondo il Piano di Cura personalizzato
- Organizzazione dello studio (accessi, attrezzature, personale) per una gestione ottimale delle persone con diabete
- Raccolta dei dati clinici delle persone con diabete in maniera omogenea con le Strutture per l'assistenza alle persone con diabete mellito di riferimento mediante cartelle cliniche preferibilmente in formato elettronico

È pertanto indispensabile assicurare che, in ogni contesto locale, nella formulazione dei percorsi diagnostico-terapeutico-assistenziali per la gestione integrata del diabete tipo 2, tra i Servizi di Diabetologia e la medicina territoriale, siano tenuti in conto i determinanti previsti dai documenti regolatori istituzionali nazionali e regionali e dai documenti scientifici e professionali di riferimento a oggi disponibili.

Bibliografia

1. Institute of Medicine. Crossing the Quality Chasm: A New Health System for the 21st Century. Washington, DC: National Academy Press; 2001.
2. Cimino A, de Bigontina G, Fava D, Giorda C, Meloncelli I, Nicolucci A, Pellegrini F, Rossi MC, Vespasiani G. Annali AMD 2009. Analisi prospettica degli indicatori di qualità dell'assistenza del diabete in Italia (2004-2007). Accessibile al: http://www.infodiabetes.it/annali/pdf/2009_annali_AMD_ita.pdf (visitato il 07/12/2009).
3. Zoppini G, Verlato G, Bonora E, Muggeo M. Attending the diabetes center is associated with reduced cardiovascular mortality in type 2 diabetic patients: the Verona Diabetes Study. *Diabetes Metab Res Rev* 1999;15:170-74.
4. De Berardis G, Pellegrini F, Franciosi M, Belfiglio M, Di Nardo B, Greenfield S, Kaplan SH, Rossi MC, Sacco M, Tognoni G, Valentini M, Nicolucci A. QuED Study. Quality of care and outcomes in type 2 diabetic patients: a comparison between general practice and diabetes clinics. *Diabetes Care* 2004;27:398-406.
5. Gnavi R, Picariello R, la Karaghiosoff L, Costa G, Giorda C.Determinants of quality in diabetes care process: The population-based Torino Study. *Diabetes Care* 2009 Nov;32:1986-92.
6. Rossi MC, Comaschi M, Ceriello A, Coscelli C, Cucinotta D, De Cosmo S, Di Blasi P, Giorda C, Otranto I, Pellegrini F, Pomili B, Valentini U, Vespasiani G, Nicolucci A. Correlation between Structure Characteristics, Process Indicators and Intermediate Outcomes in DM2: the QUASAR (Quality Assessment Score and Cardiovascular Outcomes in Italian Diabetic Patients) Study. American Diabetes Association 68th Scientific Sessions 2008, June 6-10, 2008, San Francisco, California (USA).
7. Griffin SJ, Kinmonth AL. WITHDRAWN: Systems for routine surveillance in people with diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2009 Jan 21;(1):CD000541.

8. Norris SL, Nichols PJ, Caspersen CJ, Glasgow RE, Engelgau MM, Jack L, Snyder SR, Carande-Kulis VG, Isham G, Garfield S, Briss P, McCulloch D. Increasing diabetes self-management education in community settings. A systematic review. *Am J Prev Med* 2002;22(Suppl 4):39-66.
9. Knight K, Badamgarav E, Henning JM, Hasselblad V, Gano AD Jr, Ofman JJ, Weingarten SR. A systematic review of diabetes disease management programs. *Am J Manag Care* 2005;11:242-250.
10. Wagner EH. The role of patient care teams in chronic disease management. BMJ. 2000;320:569-572.
11. Wagner EH. Meeting the needs of chronically ill people. *BMJ* 2001;323:945-946.
12. Progetto IGEA. Gestione integrata del diabete mellito di tipo 2 dell'adulto. Documento di indirizzo. Il Pensiero Scientifico Editore. Roma, gennaio 2008. Accessibile al: http://www.epicentro.iss.it/igea/ (visitato il 07/12/2009).
13. Progetto IGEA. Requisiti informativi per un sistema di gestione integrata del diabete mellito di tipo 2 dell'adulto. Documento di indirizzo. Maggini, Raschetti, Giusti, Lombardo, Pricci, Rossi Mori, D'Auria, Sementilli, Fantini. Il Pensiero Scientifico Editore. Roma, giugno 2008 Accessibile al: http://www.epicentro.iss.it/igea/ (visitato il 07/12/2009).
14. Progetto IGEA. La gestione integrata del diabete mellito tipo 2 negli adulti: obiettivi e organizzazione. Manuale di formazione per gli operatori sanitari. Il Pensiero Scientifico Editore. Roma, aprile 2009. Accessibile al: http://www.epicentro.iss.it/igea/manuale_formazione.asp (visitato il 07/12/2009).
15. AMD, SID, FIMMG, SIMG, SNAMI e SNAMID. Assistenza Integrata alla persona con diabete mellito di tipo 2. Luglio 2008. Accessibile al: http://www.infodiabetes.it/editoriale/pdf/assistenza_integrata_DM_T2.pdf (visitato il 07/12/2009).

VI. PREVENZIONE E GESTIONE DELLE COMPLICANZE DEL DIABETE

A. MALATTIA CARDIOVASCOLARE

RACCOMANDAZIONE GENERALE

Un intervento intensivo e multifattoriale teso all'ottimizzazione di tutti i fattori di rischio cardiovascolare mediante modifiche dello stile di vita e idonea terapia farmacologica deve essere implementato in tutti i pazienti con diabete tipo 2. (**Livello della prova I, Forza della raccomandazione A**)

Le malattie cardiovascolari sono la causa principale di mortalità e di morbilità dei soggetti diabetici (1). I diabetici italiani presentano un eccesso di mortalità pari al 30-40% rispetto alla popolazione non diabetica (2,3), eccesso che sembra ridursi in presenza di un'assistenza strutturata e specialistica (4). Si stima che i diabetici presentino un rischio di eventi cardiovascolari pari a quelli della popolazione non diabetica cardiopatica, anche se non tutte le evidenze sono concordi su questo punto. La diagnosi di diabete tipo 2 è preceduta mediamente da una fase della durata di circa 7 anni nella quale la malattia è silente ma il rischio cardiovascolare è già comparabile a quello del diabete noto. Il diabete tipo 2 è un fattore di rischio indipendente per le patologie macrovascolari e condizioni coesistenti, quali ipertensione, dislipidemia, fumo di sigaretta ecc., sono altrettanti fattori di rischio cardiovascolari indipendenti. Studi clinici hanno dimostrato che ridurre i fattori di rischio cardiovascolare è efficace nel prevenire o rallentare le complicanze cardiovascolari. Più recentemente, lo studio BARI-2D ha mostrato in pazienti con cardiopatia ischemica stabile ai quali era stata prescritta l'indicazione alla rivascolarizzazione tramite angioplastica (primo strato) o tramite bypass aorto-coronarico (secondo strato), l'equivalenza dell'approccio invasivo e di quello medico, sia nel sottogruppo trattato con farmaci insulino-sensibilizzanti (metformina o glitazoni) sia nel sottogruppo trattato con insulina o segretagoghi, nella mortalità a 5 anni e nell'endpoint composito (morte, infarto, ictus) (5). Le evidenze riguardanti i singoli fattori di rischio cardiovascolare sono sintetizzate e commentate nelle sezioni seguenti. Considerando, però, la molteplicità dei fattori di rischio cardiovascolare presenti nel diabete e le loro interazioni, è importante sottolineare che i risultati più importanti, in termini di riduzione della mortalità totale, della mortalità cardiovascolare e degli eventi cardiovascolari (oltre il 50%) si sono ottenuti con un intervento intensivo teso all'ottimizzazione di tutti i fattori di rischio cardiovascolare (6,7). Pertanto, solo un approccio globale alla malattia, non limitato al controllo glicemico, ma esteso alle diverse componenti del rischio, può consentirci di ridurre in maniera clinicamente significativa l'impatto delle complicanze macroangiopatiche sulla mortalità e morbilità del diabete.

Anche i pazienti con diabete tipo 1 presentano un rischio cardiovascolare aumentato rispetto alla popolazione non diabetica e tale aumento sembra essere condizionato dalla copresenza degli stessi fattori di rischio che operano nel diabete tipo 2. Purtroppo gli studi di intervento nel diabete tipo 1 non sono molti e, quindi, le raccomandazioni a tal riguardo sono per lo più mutuate dalle evidenze ottenute nel diabete tipo 2.

Bibliografia

1. Haffner SM, Lehto S, Ronnemaa T, Pyorala K, Laakso M. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 1998;339:229-234.
2. Bruno G, Merletti F, Boffetta P, Cavallo-Perin P, Bargero G, Gallone G, Pagano G. Impact of glycaemic control, hypertension and insulin treatment on general and cause-specific mortality: an Italian population-based cohort of type II (non-insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia* 1999;42:297-301.
3. Brun E, Nelson RG, Bennett PH, Imperatore G, Zoppini G, Verlato G, Muggeo M. Verona Diabetes Study. Diabetes duration and cause-specific mortality in the Verona Diabetes Study. *Diabetes Care* 2000;23:1119-23.
4. Muggeo M, Verlato G, Bonora E, Bressan F, Girotto S, Corbellini M, Gemma ML, Moghetti P, Zenere M, Cacciatori V, et al. The Verona diabetes study: a population-based survey on known diabetes mellitus prevalence and 5-year all-cause mortality. *Diabetologia* 1995;38:318-325.
5. BARI 2D Study Group, Frye RL, August P, Brooks MM, Hardison RM, Kelsey SF, MacGregor JM, Orchard TJ, Chaitman BR, Genuth SM, Goldberg SH, Hlatky MA, Jones TL, Molitch ME, Nesto RW, Sako EY, Sobel BE. A randomized trial of therapies for type 2 diabetes and coronary artery disease. *N Engl J Med 2009;360:2503-2515.*
6. Gaede P, Vedel P, Larsen N, Jensen GV, Parving HH, Pedersen O. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Eng J Med* 2003;348:383-393.
7. Gaede P, Lund-Andersen H, Parving HH, Pedersen O. Effect of multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. *N Eng J Med* 2008;358:580-591.

1. Valutazione del rischio cardiovascolare globale

RACCOMANDAZIONI

- I pazienti diabetici con evidenza clinica o strumentale di complicanze cardiovascolari sono da considerarsi a rischio cardiovascolare elevato. (**Livello della prova I, Forza della raccomandazione A**)
- I pazienti diabetici senza evidenza clinica o strumentale di complicanze cardiovascolari sono da considerarsi a rischio cardiovascolare elevato in base all'età (> 40 anni) e alla presenza di uno o più fattori di rischio cardiovascolare. (**Livello della prova III, Forza della raccomandazione B**)
- I diabetici senza fattori di rischio aggiuntivi né evidenza clinica o strumentale di complicanze cardiovascolari possono essere considerati a rischio cardiovascolare moderato. (**Livello della prova III, Forza della raccomandazione B**)

COMMENTO

Il diabete, almeno quello di tipo 2, è considerato da molti un equivalente cardiovascolare anche se non vi è totale accordo su questo argomento. Alcuni studi indicano infatti che tale equivalenza è modulata dall'età, dal sesso (maggiore rischio nelle donne diabetiche), dalla durata di malattia e dalla contemporanea presenza di altri fattori di rischio cardiovascolare (1). A tal proposito, le linee-guida italiane del 2002 per la prevenzione cardiovascolare nel paziente diabetico, redatte da un Comitato di Esperti, rappresentativo delle società scientifiche italiane in ambito diabetologico (AMD, SID), cardiologico (SIIA, FIC, Forum per la prevenzione delle malattie cardiovascolari) e lipidologico (SISA), della SIMG, del Gruppo Cochrane Collaboration Italia e della FAND (2) sottolineano, in accordo con quanto raccomandato da altre linee-guida (3-7), l'importanza della valutazione del rischio cardiovascolare globale (età, sesso, familiarità per coronaropatia o morte improvvisa, attività fisica, fumo, peso corporeo e distribuzione del grasso corporeo, durata della malattia diabetica, controllo glicemico, pressione arteriosa, microalbuminuria, lipidi plasmatici), nonché della stratificazione del rischio mediante l'utilizzo di algoritmi. Il documento – che identifica fattori di rischio e relativi cut-off come risultato di una consensus conference – rileva come gli algoritmi disponibili non siano ottimali, da un lato perché considerano il diabete come una variabile dicotomica, senza prendere in considerazione la durata di malattia e il grado di compenso metabolico dall'altro perché disegnati per popolazioni a più elevato rischio cardiovascolare rispetto alla popolazione italiana. Analoghe considerazioni vengono avanzate nelle linee-guida neozelandesi che, riferendosi all'algoritmo di Framingham, ne sottolineano la non applicabilità a tutti i gruppi etnici, ai diabetici con durata di malattia superiore a 10 anni o con HbA_{1c} > 8%, alle persone con sindrome metabolica e ai diabetici con microalbuminuria (5).

All'inizio del 2004 sono state presentate alla comunità scientifica e pubblicate sul sito dell'Istituto Superiore di Sanità le carte del rischio cardio- e cerebrovascolare italiane, basate su 17 studi di coorte effettuati nel nostro paese dagli anni '80 del secolo scorso (www.cuore.iss.it). Queste carte, pur essendo state disegnate sulla popolazione italiana, continuano a considerare il diabete come una variabile dicotomica (presenza/assenza), senza considerare la durata di malattia e il grado di compenso metabolico: non rappresentano, pertanto, ancora lo strumento ottimale per il calcolo del rischio cardiovascolare nella popolazione diabetica italiana.

L'associazione tra rischio cardiovascolare e compenso glicemico è stata documentata in numerosi studi. Il *San Antonio Heart Study* ha evidenziato la presenza di un trend positivo tra valori glicemici e mortalità cardiovascolare. I soggetti nel più alto quartile di glicemia presentavano un rischio 4,7 volte più elevato rispetto a quelli nei due quartili più bassi (8). In studi condotti in Finlandia è stata documentata una correlazione lineare tra controllo glicemico e rischio coronarico in diabetici tipo 2 di età compresa tra i 45 e i 74 anni (9-11).

Una metanalisi di 10 studi osservazionali condotti negli ultimi due decenni, per un totale di 7435 soggetti con diabete tipo 2, ha esaminato la relazione tra HbA_{1c} e rischio cardiovascolare: è emerso che un aumento dell'HbA_{1c} dell'1% è associato con un RR di 1,18 (IC 95% 1,10-1,26). Benché numerosi elementi di criticità (possibile *publication bias*, esiguo numero di studi disponibili, eterogeneità degli studi stessi) suggeriscano la necessità di ulteriori conferme di tali dati (12), è interessante l'osservazione di un'associazione tra compenso glicemico e macroangiopatia, meno forte di quella riscontrata con la microangiopatia, che conferma i risultati dell'UKPDS. L'associazione tra durata di malattia e rischio cardiovascolare è stata segnalata in numerosi studi, tra i quali il *Nurses' Health Study* (13).

Nel 2001 i ricercatori del UKPDS hanno formulato un algoritmo nel quale vengono presi in considerazione sia la durata di malattia sia il valore di HbA_{1c} (UKPDS RISK ENGINE: http://www.dtv.ox.ac.uk/index.php?maindoc=/riskengine/). Le linee-guida neozelandesi (4) e quelle dell'IDF (14), sulla base delle considerazioni sopra esposte, considerano questo algoritmo come il più idoneo per la popolazione diabetica.

Nell'ambito dello studio DAI, sono state applicate tre funzioni derivate dal *Framingham Heart Study* a un campione di 8200 diabetici senza malattia vascolare nota, di età compresa tra 40 e 74 anni, seguiti nel 1998-1999 presso 201 strutture diabetologiche italiane, ed è stato evidenziato come il 65-70% dei diabetici esaminati sia definibile ad alto rischio, indipendentemente dalla formula utilizzata (15). In Italia i diabetici tipo 2 sembrano tuttavia esposti a un rischio cardiovascolare inferiore rispetto a quello di diabetici appartenenti a popolazioni nordeuropee o statunitensi. Nel *Verona Diabetes Study* – condotto su una coorte di 7168 soggetti con diabete mellito tipo 2 – gli SMR (Standardized Mortality Ratios) di malattia cardiovascolare e di cardiopatia ischemica sono risultati pari a 1,34 e 1,41 (16). Risultati analoghi sono stati riportati nel *Casale Monferrato Study* (17).

Pertanto, sulla base di quanto su esposto, si può convenire che è giusto effettuare una sia pur minima stratificazione del rischio cardiovascolare anche nei pazienti diabetici in base all'età (> 40 anni) e alla presenza di uno o più fattori di rischio. In alternativa, si potrebbe utilizzare l'UKPDS Engine, che se da una parte ha il vantaggio di considerare sia la durata del diabete che il grado di compenso dall'altra presenta lo svantaggio di essere stato creato sui dati di una popolazione di diabetici non italiana.

Bibliografia

1. Vaccaro O, Eberly LE, Neaton JD, Riccardi G, Stamler J; Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group. Impact of diabetes and previous myocardial infarction on long-term survival: 25-year mortality follow-up of primary screenees of the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Arch Intern Med* 2004;164:1438-1443.
2. Linee-guida per la prevenzione cardiovascolare nel paziente diabetico. A cura di AMD, SID, FAND, SIIA, FIC, SIMG, Forum per la prevenzione delle Malattie Cardiovascolari, SISA, Gruppo Cochrane Collaboration Italia. Il Diabete 2002;14:359-317. Accessibile al: http://www.siditalia.it/DownLoad/Gruppi_di_Studio/Pubblicazioni/linee%20guida%20aterosclerosi.pdf (visitato il 09/12/2009).
3. Canadian Diabetes Association Clinical Practice Guidelines Expert Committee. Canadian Diabetes Association 2008 Clinical Practice Guidelines for Prevention and Management of Diabetes in Canada. *Can J Diabetes* 2008;32(Suppl 1):S95-S98.
4. National Collaboration Center for Chronic Conditions. Type 2 diabetes: national clinical guidelines for management in primary and secondary care (update). London. Royal College of Physicians 2008
5. Ministry of Health - New Zealand Guidelines Group Management of Type 2 Diabetes. Best Practice Evidence-based Guideline. March 2003.
6. AHA Scientific Statement. AHA guidelines for primary prevention of cardiovascular disease and stroke: 2002 up date. *Circulation* 2002;136,161-72.
7. National Evidence Based Guidelines for the Management of Type 2 Diabetes Mellitus. Australian Centre for Diabetes Strategies Prince of Wales Hospital, Sydney for the Diabetes Australia Guideline Developement Consortium. March 2004.
8. Wei M, Gaskill SP, Haffner SM, Stern MP. Effects of diabetes and level of glycaemia on all-cause and cardiovascular mortality. The San Antonio Heart Study. *Diabetes Care* 1998;21:1167-1172.
9. Uusitupa M, Niskanen LK, Siitonen O, Voulinainen E, Pyorala K. 5-year incidence of atherosclerotic vascular disease in relation to general risk factors, insulin level and abnormalities in lipoprotein composition in non-insulin-dependent diabetic and non diabetic subjects. *Circulation* 1990;82:27-36.
10. Mykkanen L, Laakso M, Uusitupa M, Pyorala K. Prevalence of diabetes and impaired glucose tolerance in elderly subjects and their association with obesity and family history of diabetes. *Diabetes Care* 1990;13:1099-1105.
11. Lehto S, Ronnemaa T, Haffner SM, Pyorala K, Kallio V, Laakso M. Dyslipidemia and hyperglycaemia predict coronary heart disease events in middle-aged people with NIDDM. *Diabetes* 1997;46:1354-1359.
12. Selvin E, Marinopoulos S, Berkenblit G, Rami T, Brancati FL, Powe NR, Golden SH. Meta-analysis: glycosilated haemoglobin and cardiovascular disease in diabetes mellitus. *Ann Inter Med* 2004;141:421-431.
13. Hu FB, Stampfer MJ, Solomon CG, Liu S, Willett WC, Spezier FE, Nathan DM, Manson JE. The impact of diabetes mellitus on mortality from all causes and coronary heart disease in woman. *Arch Intern Med* 2001;161:1717-2173.
14. International Diabetes Federation: Global Guidelines for Type 2 Diabetes. August 2005. Accessibile al: http://www.idf.org/home/index.cfm?unode=B7462CCB-3A4C-472C-80E4-710074D74AD3 (visitato il 09/12/2009).
15. Grassi G, Monge L. Gli score di rischio cardiovascolare e la loro applicazione nello studio DAI. *Ann Ist Super Sanità* 2003;39:139-144.
16. De Marco R, Locatelli F, Zoppini G, Verlato G, Bonora E, Muggeo M. Cause specific mortality in type 2 diabetes. The Verona Diabetes Study. *Diabetes Care* 1999;22:756-761.
17. Bruno G, Merletti F, Moffetta P, Cavallo-Perin P, Barbero G, Gallone G, Pagano G. Impact of glycemic control, hypertension and insulin-treatment on general and cause-specific mortalità. An Italia population-based cohort of type 2 diabetes. *Diabetologia* 1999,42:297-301.

2. Iperglicemia

RACCOMANDAZIONI

L'ottimizzazione del compenso glicemico con il raggiungimento di valori di $HbA_{1c} < 7\%$ è da considerarsi l'obiettivo da raggiungere per la riduzione del rischio cardiovascolare. (**Livello della prova III, Forza della raccomandazione B**)

COMMENTO

Gli studi epidemiologici dimostrano chiaramente l'associazione tra valori di HbA_{1c} e rischio cardiovascolare, anche se questa associazione è meno forte rispetto a quella presente con la microangiopatia.

Gli studi di intervento tesi a dimostrare l'importanza del compenso glicemico sulla riduzione degli eventi cardiovascolari non hanno dati risultati univoci: nell'UKPDS si è avuta una riduzione dell'infarto del miocardio del 16% al limite della significatività statistica (1) e anche lo studio PROactive (2) ha fornito dati di non facile interpretazione, non ottenendo una riduzione significativa dell'endpoint primario, ma soltanto di quello secondario. Tre studi molto recenti hanno dimostrato che l'ottimizzazione del controllo glicemico ($HbA_{1C} < 6,5\%$ o $< 7,0\%$) non ha portato a una riduzione significativa degli eventi cardiovascolari, anzi: in uno di essi è stato riportato un aumento della mortalità totale e cardiovascolare nel gruppo a controllo glicemico ottimizzato (3-5). Tali risultati, tuttavia, sono almeno in parte riconducibili ai limiti intrinseci negli studi disponibili (inclusione di diabetici con lunga durata di malattia, alta percentuale di pazienti con neuropatia e altre complicanze croniche, eccessiva e rapida riduzione dell'HbA_{1c}, aumento di frequenza dell'ipoglicemia, insufficiente durata del follow-up). L'importanza del buon controllo glicemico sin dalla diagnosi di diabete al fine di ridurre non solo il rischio di microangiopatia ma anche quello cardiovascolare è ampiamente ribadita dai dati a 10 anni dell'UKPDS; lo studio dimostra, infatti, come gli effetti di un buon controllo glicemico, ottenuto nel passato, si traducano in una significativa riduzione della mortalità e degli eventi cardiovascolari (6), in analogia a quanto già dimostrato in precedenza nei diabetici tipo 1 (7).

Bibliografia

1. UKPDS Group. Intensive blood glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998;352:837-853.
2. Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJA, Erdmann E, Massi-BenedettiM, Moules IK, Skene AM, Tan MH, Lefèbvre PJ, Murray

GD, Standl E, Wilcox RG, Wilhelmsen L, Betteridge J, Birkeland K, Golay A, Heine RJ, Korányi L, Laakso M, MokáňM, Norkus A, Pirags V, Podar T, Scheen A, Scherbaum W, Schernthaner G, Schmitz O, Škrha J, Smith U, TatoňJ, on behalf of the PROactive investigators. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomised controlled trial. *Lancet* 2005;366:1279.

3. The Advance Collaborative Group. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Eng J Med* 2008;358:2560-2572.
4. The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group. Effect of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Eng J Med* 2008;358:2545-2559.
5. Duckworth W, Abraira C, Moritz T, Reda D, Emanuele N, Reaven PD, Zieve FJ, Marks J, Davis SN, Hayward R, Warren SR, Goldman S, McCarren M, Vitek ME, Henderson WG, Huang GD; VADT Investigators. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2009;360:129-39.
6. Holmann RR, Paul SK, Bethel MA et al. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes *N Eng J Med* 359:1577-1589.
7. Nathan DM, Clearly PA, Backlund JY et al. Diabetes Control and Complication Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Study Research Group. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *N Eng J Med* 2005;353:2643-2653.

3. Dislipidemia e suo trattamento

RACCOMANDAZIONI

Screening e monitoraggio

- Il controllo del profilo lipidico completo (colesterolo totale, colesterolo HDL e trigliceridi) deve essere effettuato almeno annualmente e a intervalli di tempo più ravvicinati in caso di mancato raggiungimento dell'obiettivo terapeutico. (**Livello della prova III, Forza della raccomandazione B**)
- Il rapporto apoB/apoA1 può costituire un ulteriore indice di rischio cardiovascolare nel diabetico (rischio elevato: uomini > 0,9, donne > 0,8). (**Livello della prova III, Forza della raccomandazione B**)

Obiettivi

- Il colesterolo LDL deve essere considerato l'obiettivo primario della terapia e l'obiettivo terapeutico da raggiungere è rappresentato da valori < 100 mg/dl. (**Livello della prova I, Forza della raccomandazione A**)
- Nei diabetici con malattia cardiovascolare e fattori multipli di rischio cardiovascolare non correggibili, valori di colesterolo LDL < 70 mg/dl possono rappresentare un obiettivo terapeutico opzionale. (**Livello della prova II, Forza della raccomandazione B**)
- Ulteriore obiettivi della terapia sono il raggiungimento di valori di trigliceridi < 150 mg/dl e di colesterolo HDL > 40 mg/dl nell'uomo e > 50 mg/dl nella donna. (**Livello della prova III, Forza della raccomandazione B**)
- Il colesterolo non HDL può essere utilizzato come obiettivo secondario (30 mg in più rispetto ai valori di colesterolo LDL) in particolare nei diabetici con trigliceridemia superiore a 200 mg/dl. (**Livello della prova III, Forza della raccomandazione B**)
- Anche i valori di apoB (< 90 mg/dl o 80 mg/dl nei pazienti a rischio molto elevato) possono essere utilizzati come obiettivo secondario in particolare nei pazienti con trigliceridemia > 200 mg/dl tenendo, però, presente che ci sono dei costi aggiuntivi e che le metodiche di dosaggio non sono ancora uniformemente standardizzate. (**Livello della prova III, Forza della raccomandazione C**)

Terapia

- Nei diabetici con dislipidemia sono fondamentali le modificazioni dello stile di vita (dieta povera di grassi saturi e colesterolo, ricca di fibre, incremento dell'attività fisica) e la correzione di tutti i fattori di rischio cardiovascolare (ottimizzazione del compenso glicemico e della pressione arteriosa, sospensione del fumo). (**Livello della prova I, Forza della raccomandazione A**)
- Le statine sono i farmaci di prima scelta per la prevenzione della malattia cardiovascolare. (**Livello della prova I, Forza della raccomandazione A**)
- Nei diabetici a elevato rischio cardiovascolare (presenza di malattia cardiovascolare o > 40 anni e uno o più fattori di rischio cardiovascolare) la terapia farmacologia ipolipemizzante deve essere aggiunta alle modifiche dello stile di vita indipendentemente dal valore di colesterolo LDL. (**Livello della prova I, Forza della raccomandazione A**)
- Nei diabetici di età < 40 anni e nessun fattore aggiuntivo di rischio cardiovascolare, la terapia farmacologica con statine in aggiunta alle variazioni dello stile di vita è indicata per valori di colesterolo LDL > 130mg/dl con l'intento di raggiungere l'obiettivo terapeutico. (**Livello della prova III, Forza della raccomandazione B**)
- Nei diabetici con ipertrigliceridemia, sia in prevenzione primaria sia in secondaria e con valori ottimali di colesterolo LDL la terapia con fibrati può essere presa in considerazione. (**Livello della prova II, Forza della raccomandazione B**)
- L'associazione statina + fibrato può essere presa in considerazione per raggiungere gli obiettivi terapeutici, ma non è al momento supportata da studi

di intervento con endpoint cardiovascolari. (**Livello della prova VI, Forza della raccomandazione C**)

La terapia con statine è controindicata in gravidanza.

COMMENTO

L'alterazione lipidica più comune e più tipica del diabete è rappresentata dall'ipertrigliceridemia, che si associa ad altre alterazioni strettamente interrelate dal punto di vista fisiopatologico, quali diminuzione del colesterolo HDL, aumento delle LDL e HDL più piccole e dense, aumento delle lipoproteine ricche in trigliceridi in fase postprandiale (1-4). L'insieme di queste alterazioni costituisce la cosiddetta "dislipidemia diabetica", che sicuramente contribuisce all'aumentato rischio cardiovascolare caratteristico dei diabetici. Comunque, anche se l'aumento del colesterolo LDL non è strettamente dipendente dalla presenza del diabete, esso rimane il principale fattore lipidico di rischio cardiovascolare anche nel paziente diabetico. Nel tentativo di tener conto sia del colesterolo LDL sia delle altre alterazioni lipidiche più tipiche del diabete, al fine di meglio definire il rischio cardiovascolare della malattia, sono stati proposti altri indici, quali il colesterolo non HDL e, più recentemente, il rapporto apo B/apoA1 (5-7). Costi ancora abbastanza elevati e problemi di standardizzazione delle metodiche rendono ancora difficile l'utilizzo su larga scala di quest'ultimo.

Secondo gli *Annali* AMD 2006 nei Servizi di Diabetologia italiani è stata eseguita almeno una valutazione del profilo lipidico nell'ultimo anno nel 63% dei diabetici: di questi solo il 30% presenta valori di colesterolo LDL < 100 mg. Tra i diabetici in trattamento ipolipemizzante, inoltre, il 32% presenta valori di colesterolo LDL > 130 mg. Dallo studio DAI si ricava come solo il 28% dei diabetici italiani con malattia cardiovascolare seguiti presso 201 Servizi di Diabetologia negli anni 1998-1999 sia stato trattato con statine (8). Il confronto tra la coorte del 1988 e quella del 2000 del *Casale Monferrato Study* mostra, tuttavia, un miglioramento nel tempo: nell'anno 2000, infatti, i diabetici avevano una probabilità del 30% inferiore di presentare valori di colesterolo LDL < 100 mg/dl rispetto all'anno 1988 (9). Altri studi sull'argomento, come lo studio Mind.it (10) dimostrano che anche negli anni Duemila i pazienti diabetici non a target per il colesterolo LDL sono ancora oltre l'80%.

Evidenze scientifiche sull'efficacia del trattamento ipolipidemizzante

Numerosi trial clinici hanno fornito evidenze scientifiche molto forti sull'efficacia del trattamento ipocolesterolemizzante, in particolare con statine, nella popolazione generale – sia in prevenzione primaria sia in quella secondaria – e anche in soggetti apparentemente sani ma con valori aumentati della proteina C reattiva (11). Gli studi effettuati nella popolazione diabetica sono, invece, in numero inferiore. Due metanalisi di tali studi, però, una del 2006 e una del 2008 (12,13), dimostrano che la riduzione di 1 mmol di colesterolo LDL induce nei diabetici effetti almeno pari a quelli ottenuti nei non diabetici: riduzione significativa della mortalità totale (9% nei diabetici vs. 13% nei non diabetici), di quella cardiovascolare (13 vs. 18%) e degli eventi cardiovascolari (21% per entrambi). Inoltre, la riduzione sia del rischio relativo sia assoluto è significativa, indipendentemente dal livello di colesterolo LDL iniziale, ed è presente sia in prevenzione primaria che secondaria. Ovviamente, nella valutazione della ricaduta pratica di questi risultati, due considerazioni devono essere fatte: 1) il numero di pazienti da trattare (NNT) è decisamente più alto in prevenzione primaria (NNT 37) che in prevenzione secondaria (NNT 15); 2) tutti i pazienti diabetici in prevenzione primaria che hanno partecipato agli studi considerati in queste metanalisi avevano un elevato rischio cardiovascolare (> 20% a 10 anni). Dalla metanalisi più recente risulta anche che il pur piccolo gruppo di pazienti con diabete tipo 1 studiato riceve un beneficio significativo, in termini di diminuzione degli eventi cardiovascolari, dalla riduzione del colesterolo LDL. Pertanto, anche se i dati non sono ancora altrettanto forti, sembra che anche il paziente con diabete tipo 1 debba essere trattato, specie se in presenza di altri fattori di rischio cardiovascolare, allo stesso modo del paziente con diabete tipo 2.

Obiettivi terapeutici e trattamento

Sulla base dei risultati ottenuti negli studi di intervento le principali linee-guida sull'argomento sono concordi nell'indicare come obiettivo ottimale, per quanto riguarda il colesterolo LDL, un valore < 100mg/dl per tutti i diabetici sia in prevenzione primaria che secondaria (14-17). Nei pazienti in prevenzione secondaria a rischio cardiovascolare molto elevato per la copresenza di altri fattori di rischio, livelli di colesterolo LDL ancora più bassi (< 70 mg/dl) potrebbero rappresentare un'opzione terapeutica aggiuntiva.

Dal punto di vista terapeutico, le linee-guida concordano nel considerare le statine come farmaci di prima scelta. La combinazione di statine con altri agenti ipolipemizzanti, come l'ezetimibe, può consentire il raggiungimento dell'obiettivo terapeutico utilizzando una dose inferiore di statina, ma non sono disponibili al momento studi di intervento che abbiano dimostrato una superiorità di tale associazione nella prevenzione degli eventi cardiovascolari. Anche se sulla base di numerosi studi epidemiologici sia l'ipertrigliceridemia che i bassi livelli di colesterolo HDL sono da considerarsi fattori di rischio cardiovascolare indipendenti, mancano, a tutt'oggi, evidenze scientifiche solide sull'efficacia del loro trattamento nel ridurre gli eventi cardiovascolari, in particolare in prevenzione primaria. Nello studio FIELD, specificamente disegnato per valutare la terapia con fenofibrato vs. placebo nei diabetici tipo 2 (colesterolemia totale compresa tra 115 e 250 mg/dl; rapporto colesterolo totale/colesterolo HDL > 4; trigliceridi > 90 mg/dl) (18) la terapia con fenofibrato ha ridotto non significativamente l'incidenza dell'endpoint primario (IMA fatale e non fatale, morte per eventi coronarici acuti): HR 0,89 (IC 95% 0,75-1,05). È possibile che tali risultati siano attribuibili alla maggiore frequenza di trattamento con statine nel braccio di controllo rispetto al gruppo in farmaco attivo, ma, comunque, lo studio non fornisce evidenze di livello sufficiente sul ruolo dei fibrati nella prevenzione cardiovascolare dei diabetici.

Una recente metanalisi degli studi di intervento con fibrati nei pazienti diabetici mostra una riduzione significativa solo dell'infarto miocardio non fatale (19). Nella pratica clinica, essendo il colesterolo LDL il primo obiettivo terapeutico, spesso la terapia con farmaci ipotrigliceridemizzanti – in primis i fibrati – dovrebbe essere associata alla terapia con statine. I dati sulla sicurezza di tale associazione, specie in relazione al rischio di miopatia, non sono definitivi, anche se lo stesso studio FIELD e altri di più breve durata sembrerebbero indicare che l'aggiunta, in particolare, del fenofibrato alle statine non aumenti il rischio di eventi avversi.

Bibliografia

1. Grundy SM. Hypertriglyceridemia, insulin resistance and metabolic syndrome. *Am J Cardiol* 1999;83:25F-29F.
2. Haffner SM. Management of dyslipidemia in adults with diabetes (American Diabetes Association position statement). *Diabetes Care* 1998;21:160-78.
3. Stamler J, Vaccaro O, Neaton J, Wentworth D. Diabetes, other risk factors and 12-yr mortality for man screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Diabetes Care* 1993;16:434-44.
4. Taskinen MR. Qualitative and quantitative lipoprotein abnormalities in diabetes mellitus. *Diabetes* 1992;41(Suppl 2):12-17.
5. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, McQueen M, Budaj A, Pais P, Varigos J, Lisheng L. INTERHEART STUDY Investigators. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the Interheart Study): case-control study. *Lancet* 2004;364:937-952.
6. Sniderman AD, Junger T, Holme I, Aastveit A, Walldius G. Errors that results from using Tc/HDLc ratio rather than the apo B/apo A1 ratio to identify the lipoprotein-related risk of cardiovascular disease. *J Intern Med* 2006;259:455-461.
7. Bruno G, Merletti F, Biggeri A, Bargero G, Prina-Cerai S, Pagano G, Cavallo-Perin P. Effect of age on the association of non high density lipoprotein cholesterol and apo B with cardiovascular mortality in a Mediterranean population with type 2 diabetes. The Casale Monferrato Study. *Diabetologia* 2006;49: 937-944.
8. Giorda C, Maggini M, Alegiani SS, Turco S, Raschetti R. Diabetes Care Units Study Secondary prevention of coronary artery disease in high risk diabetic patients. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2003;13:238-243.
9. Bruno G, Merletti F, Bargero G, Melis D, Masi I, Ianni A, Novelli G, Pagano G, Cavallo-Perin P. Changes over time in the prevalence and quality of care of type 2 diabetes in Italy: the Casale Monferrato Surveys, 1988 and 2000. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2008;18:39-45.
10. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, Genest J, Gotto AM Jr, Kastelein JJ, Koenig W, Libby P, Lorenzatti AJ, MacFadyen JG, Nordestgaard BG, Shepherd J, Willerson JT, Glynn RJ; JUPITER Study Group. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med* 2008;359:2195-2207.
11. Costa J, et al. Efficacy of lipid lowering drug treatment for diabetic and non-diabetic patients: meta-analysis of randomized controlled trials. *BMJ* 2006:doi.10.1136/bmj. 38793.468449.AE.
12. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators: Efficacy of cholesterol-lowering therapy in 18686 people with diabetes in 14 randomized trials of statins: a mata-analysis. *Lancet* 2008;371:117-125.
13. ADA. Standards of Medical Care in Diabetes 2009. *Diabetes Care* 2009,32:S13-S61.
14. Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN, Brewer HB Jr, Clark LT, Hunninghake DB, Pasternak RC, Smith SC Jr, Stone JN. Coordinating Committee of the National Cholesterol Education Program. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:720-32.
15. Canadian Diabetes Association Clinical Practice Guidelines Expert Committee. Canadian Diabetes Association 2008 Clinical Practice Guidelines for Prevention and Management of Diabetes in Canada. *Can J Diabetes* 2008;32(Suppl 1):S107-S1113.
16. EASD/ESC. Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases: executive summary: The Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for the Study of Diabetes. *Eur Heart J* 2007;28:88-136.
17. Keech A, Simes RJ, Barter P Best J, Scott R, Taskinen MR, Forder P, Pillai A, Davis T, Glasziou P, Drury P, Kesaniemi YA, Sullivan D, Hunt D, Colman P, D'Emden M, Whiting M, Ehnholm C, Laaksо M. The FIELD Study investigators. Effect of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD Study). *Lancet* 2006;366:1849-1861.
18. Saha S. A., Arora R. R. Fibrates in the prevention of cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes mellitus. A pooled meta-analysis of randomized placebo controlled clinical trials. *Int J Cardiology* 2009; in press.

4. Ipertensione e suo trattamento

RACCOMANDAZIONI

Screening, diagnosi e monitoraggio

- La pressione arteriosa deve essere misurata a ogni visita. Valori di pressione sistolica ≥ 130 mmHg o diastolica ≥ 80 mmHg devono essere confermati in un giorno differente nell'arco di un mese. (**Livello della prova V, Forza della raccomandazione B**)
- La pressione arteriosa deve essere misurata ogni 3 mesi nei pazienti in trattamento antipertensivo e ogni 4-8 settimane durante la fase di definizione della dose efficace per il raggiungimento degli obiettivi terapeutici. (**Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B**)
- Il monitoraggio della pressione arteriosa delle 24 ore andrebbe considerato nei pazienti con sospetta ipertensione da "camice bianco" e nei soggetti resistenti al trattamento antipertensivo. (**Livello della prova III, Forza raccomandazione B**)

Obiettivi

- Il trattamento antipertensivo nei pazienti con diabete ha come obiettivo il raggiungimento di valori di pressione sistolica < 130 mmHg. (**Livello della prova III, Forza della raccomandazione B**)
- Il trattamento antipertensivo nei pazienti con diabete ha come obiettivo il raggiungimento di valori di pressione diastolica < 80 mmHg. (**Livello della prova II, Forza della raccomandazione B**)
- Un obiettivo pressorio < 125/75 mmHg è raccomandato nei soggetti diabetici con proteinuria > 1 g/die. (**Livello della prova II, Forza della raccomandazione B**)
- Nelle donne diabetiche ipertese sono indicati durante la gravidanza obiettivi pressori di 110-129 mmHg per la sistolica e 65-79 mmHg per la diastolica, nell'interesse della salute materna a lungo termine e per minimizzare il rischio di ridotta crescita fetale. (**Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B**)

Terapia

- I pazienti con una pressione sistolica di 130-139 mmHg o una diastolica di 80-89 mmHg devono modificare lo stile di vita e seguire una terapia comportamentale per un massimo di 3 mesi e poi, se gli obiettivi non sono stati raggiunti, iniziare una terapia farmacologica. (**Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B**)
- I pazienti che alla diagnosi o al follow-up hanno una pressione sistolica $\geq$ 140 mmHg o una diastolica $\geq$ 90 mmHg devono, in aggiunta alla terapia comportamentale, iniziare un trattamento farmacologico. (**Livello della prova I, Forza della raccomandazione A**)

Terapia farmacologica

- L'obiettivo primario è raggiungere il target terapeutico a prescindere dal farmaco antipertensivo utilizzato. (**Livello della prova I, Forza della raccomandazione A**).
- In assenza di comorbilità, i farmaci di prima scelta sono: ACE-inibitori, ARB (antagonisti del recettore dell'angiotensina II), calcioantagonisti e diuretici (ordine alfabetico) per la loro provata efficacia nel ridurre gli eventi vascolari nel paziente diabetico. (**Livello della prova I, Forza della raccomandazione A**)
- Una terapia d'associazione (due o più agenti a dosi massimali) si rende spesso necessaria per raggiungere gli obiettivi terapeutici. (**Livello della prova III, Forza della raccomandazione B**)
- Se il filtrato glomerulare stimato è $<$ 30 ml·min^{-1}·1,73 m^{-2} il diuretico tiazidico va sostituito con un diuretico dell'ansa. (**Livello della prova III, Forza della raccomandazione B**)
- Se si utilizzano ACE-inibitori, ARB o diuretici è necessario monitorare la funzione renale e i livelli sierici di potassio. (**Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B**)
- I pazienti con nefropatia diabetica (riduzione del filtrato stimato o micro/macroalbuminuria) devono essere trattati con ACE-inibitori o ARB (Vedi nefropatia diabetica). (**Livello della prova I, Forza della raccomandazione A**)
- Il trattamento con ACE-inibitori e ARB è controindicato in gravidanza. (**Livello della prova VI, Forza della raccomandazione E**)
- α-metildopa, calcioantagonisti long-acting e β-bloccanti selettivi sono i farmaci consigliati in gravidanza. (**Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B**)
- Gli α-litici sono tra i farmaci di ultima scelta nel trattamento dell'ipertensione nel diabete. (**Livello della prova I, Forza della raccomandazione D**)

COMMENTO

Introduzione

L'ipertensione arteriosa è una comorbilità comune del diabete. Colpisce la maggior parte dei soggetti diabetici con una prevalenza che dipende dal tipo di diabete, dall'età, dall'etnia e dalla presenza di obesità. L'ipertensione è, inoltre, un fattore di rischio maggiore per lo sviluppo di patologia cardiovascolare e complicanze microvascolari. Nel diabete tipo 1 è spesso la conseguenza di una nefropatia sottostante, mentre nel diabete tipo 2 coesiste con altri fattori di rischio cardiometabolico ed è spesso già presente alla diagnosi di diabete.

Gli studi italiani DAI, *Casale Monferrato* e UDNH riportano una prevalenza dell'ipertensione arteriosa ($>$ 140/90 mmHg) pari a 80-85% nel diabete tipo 2. La percentuale di soggetti trattati oscillava in questi studi tra il 53 e il 67% e più del 50% dei soggetti risultava essere in monoterapia (1). Dati più recenti ottenuti dal *Metascreen*, uno studio osservazionale italiano condotto su oltre 8000 pazienti diabetici tipo 1 e 2 afferenti ai centri specialistici, evidenziano che solo poco più del 10% dei pazienti diabetici trattati raggiunge un controllo pressorio soddisfacente e che la politerapia antipertensiva è sottoutilizzata in entrambi i tipi di diabete (politerapia DM1: 26%; DM2: 34%). Analogamente, lo studio italiano QuED ha dimostrato una scarsa aderenza alle linee-guida sul controllo della pressione arteriosa nei pazienti con diabete tipo 2. Solo il 6% dei soggetti aveva valori di pressione arteriosa $<$ 130/85 mmHg e il 52% aveva valori $>$ 160/90 mmHg. Inoltre, solo il 12% dei soggetti era trattato con più di un farmaco antipertensivo. Lo studio ha evidenziato che la qualità complessiva della cura è fortemente influenzata da fattori organizzativi e strutturali, ad esempio la frequenza con cui il paziente viene visto dal medico, il sesso e il livello di specializzazione specifica del medico sembrano avere un importante impatto sulla qualità della cura (2).

In base ai risultati degli *Indicatori di qualità dell'assistenza diabetologica in Italia* redatti dall'AMD risulta che la percentuale di soggetti diabetici a cui è stata eseguita almeno una misurazione della pressione arteriosa è del 77,2% nel diabete tipo 2 e del 66,2% nel diabete tipo 1 con una variabilità abbastanza limitata tra centri diversi.

I risultati relativi agli indicatori di esito intermedio indicano come i due terzi (65,5%) dei diabetici tipo 1 e solo un terzo dei diabetici tipo 2 (36,6%) raggiungano il target pressorio di $<$ 130/80 mmHg. La percentuale di soggetti in trattamento antipertensivo è del 27,6% nel diabete tipo 1 e del 52,8% nel diabete tipo 2, ma metà dei soggetti con diabete tipo 1 e due terzi dei soggetti con diabete tipo 2 non raggiungono un adeguato controllo pressorio.

Screening e diagnosi

La misurazione ambulatoriale della pressione arteriosa deve essere eseguita da personale esperto e essere conforme alle linee-guida generali redatte per i soggetti non diabetici. Il documento IDF consiglia di misurare la pressione arteriosa con un manometro

a mercurio o altro strumento validato in buon funzionamento e cuffia di adeguate dimensioni e di riportare i livelli di pressione arteriosa misurata sul libretto della pressione del paziente. Inoltre, raccomanda in caso di riscontro di valori pressori anomali di considerare le possibili cause secondarie di ipertensione arteriosa. La raccomandazione riguardante la frequenza di monitoraggio durante la fase di aggiustamento della terapia è suggerita dalle linee-guida australiane e si basa sui dati del *Perindopril Therapeutic Safety Study* che ha dimostrato che per avere il massimo effetto antipertensivo dopo un cambiamento di dosaggio sono necessarie sino a 6 settimane (3). Le linee-guida australiane sottolineano l'utilità dell'esecuzione dell'Holter pressorio in sottogruppi di soggetti diabetici ipertesi. Infatti, il monitoraggio dinamico della pressione arteriosa delle 24 ore consente di escludere la presenza di ipertensione da "camice bianco" e di identificare i soggetti *non dippers* ad aumentato rischio di complicanze micro- e macrovascolari. Inoltre, i risultati dell'Holter pressorio correlano con il rischio cardiovascolare meglio di quelli ottenuti con la misurazione ambulatoriale della pressione arteriosa nella popolazione non diabetica.

Obiettivi

Studi clinici randomizzati hanno dimostrato nei soggetti diabetici gli effetti positivi (riduzione degli eventi coronarici, ictus e nefropatia) dell'abbassamento dei valori pressori a $<$ 130 mmHg per la sistolica e $<$ 80 mmHg per la diastolica (4,5,6,7). I risultati degli studi HOT (*Hypertension Optimal Treatment*) e UKPDS-38 (*UK Prospective Diabetes Study*) supportano la raccomandazione di un livello target di pressione diastolica di 80 mmHg. Entrambi gli studi, infatti, hanno dimostrato una riduzione delle complicazioni micro- e macrovascolari e della mortalità cardiovascolare e diabete-correlata nei pazienti con pressione diastolica di circa 80 mmHg. Le evidenze per un livello desiderato di pressione sistolica $<$ 130 mmHg sono meno forti e derivano da studi prospettici di coorte (8) e dagli studi ABCD. Una pressione sistolica di 132 mmHg riduce la mortalità totale nello studio ABCD-HT (9) e una pressione sistolica di 128 mmHg riduce l'ictus nello studio ABCD-NT (10). Inoltre, analisi epidemiologiche dimostrano che nelle persone con diabete valori pressori $>$ 115/75 mmHg sono associati a un incremento della percentuale di eventi cardiovascolari e a un aumento della mortalità (4,11,12). Sulla base di questi dati un obiettivo pressorio $<$ 130/80 mmHg sembra quindi ragionevole ed è raccomandato dalla maggior parte delle più recenti linee-guida. Si attendono i risultati dello studio ACCORD (2009) per eventuali variazioni della Forza della raccomandazione concernente il livello desiderato di pressione sistolica. Un obiettivo pressorio $<$ 125/75 mmHg è, invece, raccomandato per i soggetti diabetici con proteinuria $>$ 1 g/die (vedi il capitolo sulla nefropatia diabetica).

Terapia comportamentale

Sebbene non esistano studi controllati su dieta ed esercizio fisico nel trattamento dell'ipertensione arteriosa nelle persone affette da diabete, tali misure (dieta iposodica, riduzione del peso corporeo nei soggetti sovrappeso, esercizio fisico aerobico regolare, moderata restrizione dell'apporto alcolico, riduzione dell'apporto di caffeina, aumento dell'assunzione di frutta e vegetali) si sono dimostrate efficaci nel ridurre i valori pressori nei soggetti non diabetici (13). Inoltre, queste strategie non farmacologiche possono modificare positivamente la glicemia e l'assetto lipidico. I loro effetti sugli eventi cardiovascolari non sono, peraltro, ben documentati.

Terapia farmacologica

L'obiettivo primario è il raggiungimento del target pressorio indipendentemente dalla classe di farmaci utilizzata. Infatti, numerosi studi hanno dimostrato che la riduzione dei livelli di pressione arteriosa ha di per sé un importante effetto cardioprotettivo a prescindere dalla classe di farmaci utilizzata per raggiungerlo (7,8,14).

Nella scelta della terapia antipertensiva è opportuno preferire classi di farmaci di dimostrata efficacia nel ridurre gli eventi cardiovascolari: ACE-inibitori, ARB, diuretici, calcioantagonisti e β-bloccanti. È inoltre indispensabile considerare se il paziente abbia comorbilità che rappresentino una specifica indicazione all'utilizzo/esclusione di una particolare classe di farmaci antipertensivi come sottolineato dalle linee-guida NICE/BHS (National Institute for Health and Clinical Excellence/British Hypertension Society) e da quelle australiane.

Vi è ancora incertezza sulla classe di farmaci antipertensivi da utilizzare come farmaci di prima scelta. Infatti, i numerosi studi che hanno paragonato classi diverse di farmaci antipertensivi su endpoint cardiovascolari presentano spesso limiti metodologici e differenze nei livelli pressori ottenuti che, se pur minime, possono, almeno in parte, giustificare variazioni nella loro efficacia cardioprotettiva.

La maggior parte delle linee-guida consiglia di utilizzare i farmaci che bloccano il sistema renina-angiotensina (ACE-inibitori o ARB) come farmaci di prima scelta (NICE, ESH/ESC [European Society of Hypertension/European Society of Cardiology]) o tra i farmaci di prima scelta (linee-guida canadesi, ADA). Come sottolineato dalle linee-guida canadesi tale raccomandazione si basa principalmente sui risultati degli studi MICRO-HOPE (ramipril vs. placebo) e LIFE (*Losartan Intervention For Endpoint*; losartan vs. atenololo) (15,16). In questi studi i soggetti affetti da diabete erano chiaramente identificati a priori come sottogruppo di interesse e nei soggetti trattati con ACE-inibitore o ARB si è osservato un'importante riduzione nella mortalità cardiovascolare e negli eventi cardiovascolari non fatali. Lo studio LIFE, inoltre, ha dimostrato una superiorità dell'ARB rispetto al β-bloccante, sebbene l'atenololo sia di comprovata efficacia nel ridurre gli eventi cardiovascolari nei soggetti diabetici ipertesi (5,17).

Le linee-guida ESH/ESC suggeriscono che gli ACE-inibitori possano essere raccomandati come farmaci di prima scelta nel diabetico con ipertensione arteriosa anche in virtù della loro efficacia nella prevenzione primaria della nefropatia diabetica. Infatti, nello studio BENEDICT, condotto in soggetti diabetici di tipo 2 ipertesi, l'inibizione dell'ACE preveniva la comparsa di microalbuminuria (18) Tale risultato è stato recentemente confermato dallo studio ADVANCE (14), mentre lo studio DIRECT non ha evidenziato un'efficacia del blocco del sistema renina-angiotensina in prevenzione primaria (19).

Diuretici tiazidici e calcioantagonisti vengono proposti come farmaci di seconda scelta (NICE) o tra i farmaci di prima scelta (linee-guida canadesi) sulla base dei risultati del sottostudio ALLHAT, condotto in soggetti diabetici. Tale studio, infatti, non ha rilevato differenze significative nell'incidenza di eventi coronarici fatali e infarto non fatale in soggetti diabetici trattanti con terapia iniziale con ACE-inibitore o calcioantagonista

o diuretico (20). Le linee-guida dell'ADA precisano che se il filtrato glomerulare stimato è < 30 ml·min^{-1}·1,73 m^{-2} il diuretico tiazidico va sostituito con un diuretico dell'ansa.

Le metanalisi di Lindholm LH e coll. hanno dimostrano un aumento del rischio di ictus nei pazienti in trattamento con β-bloccante e le linee-guida del NICE/BHS raccomandano di non utilizzare i β-bloccanti come farmaci di prima linea per il trattamento dell'ipertensione (21), in assenza di comorbilità che ne consiglino l'utilizzo. Sebbene nello studio UKPDS non si siano osservate differenze significative in termini di rischio cardiovascolare tra captopril e atenololo, lo studio non aveva abbastanza potere per individuarle (17) e il già citato studio LIFE suggerisce, invece, una superiorità dell'ARB sul β-bloccante (16).

La maggior parte delle linee-guida inserisce gli α-litici tra i farmaci di ultima scelta in quanto nello studio ALLHAT (*Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial*) la doxazosina aumentava il rischio di ictus e scompenso cardiaco (22).

La discussione relativa al farmaco di prima scelta è in parte accademica in considerazione del fatto che nel soggetto diabetico il raggiungimento del target terapeutico è arduo e richiede quasi sempre una terapia d'associazione. È infatti noto che nello studio UKPDS il 30% dei soggetti randomizzati a un controllo intensivo della pressione arteriosa era trattato alla fine dello studio con almeno tre diversi farmaci (5). Analogamente, nello studio ALLHAT il numero medio di farmaci utilizzati era superiore a 2 e un terzo dei soggetti era trattato con più di tre farmaci antipertensivi (20).

La terapia di associazione prevede la combinazione di farmaci di prima scelta. In accordo con le linee-guida ESH/ESC le associazioni raccomandate nei soggetti in terapia con ACE-inibitore o ARB sono con il diuretico e/o il calcioantagonista. Lo studio ADVANCE (*Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron-MR Controlled Evaluation*), che ha valutato la combinazione fissa di un ACE-inibitore e un diuretico (indapamide) vs. placebo in 11.140 diabetici di tipo 2, ha dimostrato una significativa riduzione della mortalità cardiovascolare e delle complicanze micro/macrovascolari nei soggetti in terapia con ACE-inibitore e diuretico (14). Sebbene parte di tale effetto benefico possa essere dovuta ai minori livelli pressori nel gruppo trattato con ACE-inibitore e indapamide, tali risultati supportano la raccomandazione all'utilizzo della terapia di associazione ACE-inibitore/diuretico. Lo studio ASCOT-BPLA (*Aglo-Scandinavian Cardiac Outcome Trial-Blood Pressare Lowering Arm*) ha dimostrato in pazienti ipertesi con moderato rischio cardiovascolare la superiorità dell'associazione amlodipina/ACE-inibitore rispetto a quella atenololo/diuretico su mortalità ed eventi cardiovascolari complessivi, un risultato confermato nel sottogruppo dei soggetti diabetici (23).

Le linee-guida ESH/ESC sconsigliano la combinazione diuretico tiazidico/β-bloccante per il rischio di deterioramento del controllo metabolico. Non è raccomandata l'associazione ACE-inibitore e ARB sulla base dei risultati del recente studio ONTARGET, che ha mostrato un deterioramento della funzionalità renale e un maggior ricorso alla dialisi nei pazienti trattati con la combinazione rispetto ai pazienti in monoterapia (24).

Qualora la triplice terapia con ACE-ininitore/ARB, diuretico e calcioantagonista non sia sufficiente al raggiungimento dell'obiettivo terapeutico sarà necessario aggiungere altri farmaci antipertensivi, come β-bloccanti, α-bloccanti e risparmiatori di potassio. Questi ultimi, come sottolineato dalle linee-guida NICE/BHS, vanno utilizzati con cautela nei pazienti in trattamento con farmaci che bloccano il sistema renina-angiotensina per il rischio di iperpotassiemia.

In pazienti resistenti a una terapia multipla, dovrebbe essere presa in considerazione la valutazione di un'ipertensione secondaria.

Monitoraggio

Prima dell'inizio del trattamento, la pressione arteriosa deve essere rivalutata entro un mese, al fine di confermare la presenza d'ipertensione. Una pressione sistolica > 140 mmHg o una pressione diastolica > 90 mmHg richiede, in ogni caso, l'inizio del trattamento farmacologico. I pazienti con ipertensione dovrebbero essere monitorati frequentemente e la dose del farmaco aggiustata finché non siano raggiunti gli obiettivi pressori consigliati (7). Il controllo glicemico e la presenza di altri fattori di rischio cardiovascolare, come obesità, dislipidemia, fumo, microalbuminuria (determinata prima dell'inizio della terapia), dovrebbero essere attentamente valutati e trattati.

Donne in gravidanza

Per le donne diabetiche con ipertensione arteriosa cronica in gravidanza è auspicabile il raggiungimento di un valore pressorio di sistolica tra 110-129 mmHg e di diastolica tra 65-79 mmHg, per il possibile effetto positivo a lungo termine sulla salute materna. Valori pressori più bassi possono essere associati a ridotta crescita fetale. Il trattamento con ACE-inibitori e ARB è controindicato durante la gravidanza, poiché può causare danno fetale. In gravidanza l'uso cronico dei diuretici è stato associato a una riduzione del volume plasmatico materno, che potrebbe ridurre la perfusione uteroplacentare. Gli antipertensivi noti per essere efficaci e sicuri in gravidanza sono: metildopa, labetalolo, diltiazem, clonidina e prazosina. Le linee-guida NICE/BHS suggeriscono di utilizzare i calcioantagonisti come farmaci di prima scelta nelle donne diabetiche in gravidanza, mentre αmetildopa, calcioantagonisti long-acting e β-bloccanti selettivi sono indicati come come farmaci di prima scelta dalle linee-guida dell'ADA.

Bibliografia

1. Reboldi GP, Quintiliani G, Bueti A: Nefropatia ed ipertensione nel diabete di tipo 2. Il Diabete Mellito in Italia: Complicanze (II). Il *Diabete* 2004;16:348-58.
2. Pellegrini F, Belfiglio M, De Berardis G, Franciosi M, Di Nardo B, Greenfield S, Kaplan SH, Sacco M, Tognoni G, Valentini M, Corrado D, D'Ettorre A, Nicolucci A; QuED Study Group. Role of organizational factors in poor blood pressure control in patients with type 2 diabetes: the QuED Study Group – quality of care and outcomes in type 2 diabetes. *Arch Intern Med* 2003; 163:473-80.
3. Stumpe KO, Overlack A: A new trial of the efficacy, tolerability, and safety of angiotensin-converting enzyme inhibition in mild systemic hypertension with concomitant diseases and therapies. Perindopril Therapeutic Safety Study Group (PUTS). *Am J Cardiol* 1993;71:32E-37E.
4. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr, Jones DW, Materson BJ, Oparil S, Wright JT Jr, Roccella EJ: The seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA* 2003;289:2560-2572.

5. UK Prospective Diabetes Study Group: Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *BMJ* 1998;317:703-713.
6. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, Dahlof B, Elmfeldt D, Julius S, Menard J, Rahn KH, Wedel H, Westerling S, HOT Study Group: Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. *Lancet* 1998;351:1755-1762.
7. Adler AI, Stratton IM, Neil HA, Yudkin JS, Matthews DR, Cull CA, Wright AD, Turner RC, Holman RR: Association of systolic blood pressure with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 36): prospective observational study. *BMJ* 2000;321:412-419.
8. Orchard TJ, Forrest KY, Kuller LH, Becker DJ; Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications Study: Lipid and blood pressure treatment goals for type 1 diabetes: 10-year incidence data from the Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications Study. *Diabetes Care* 2001;24:1053-9.
9. Estacio RO, Schrier RW: Antihypertensive therapy in type 2 diabetes: implications of the appropriate blood pressure control in diabetes (ABCD) trial. *Am J Cardiol* 1998;82:9R-14R.
10. Schrier RW, Estacio RO, Esler A, Mehler P: Effects of aggressive blood pressure control in normotensive type 2 diabetic patients on albuminuria, retinopathy and strokes. *Kidney Int* 2002; 61:1086-97.
11. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R: Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet* 2002;360:1903-1913.
12. Stamler J, Vaccaro O, Neaton JD, Wentworth D: Diabetes, other risk factors, and 12-yr cardiovascular mortality for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Diabetes Care* 1993;16:434-444.
13. Sacks FM, Svetkey LP, Vollmer WM, Appel LJ, Bray GA, Harsha D, Obarzanek E, Conlin PR, Miller ER 3rd, Simons-Morton DG, Karanja N, Lin PH, DASH-Sodium Collaborative Research Group: Effects on blood pressure of reduced dietary sodium and the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) diet. *N Engl J Med* 2001;344:3-10.
14. ADVANCE Collaborative Group, Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Billot L, Woodward M, Marre M, Cooper M, Glasziou P, Grobbee D, Hamet P, Harrap S, Heller S, Liu L, Mancia G, Mogensen CE, Pan C, Poulter N, Rodgers A, Williams B, Bompoint S, de Galan BE, Joshi R, Travert F: Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:2560-2572.
15. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators: Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. *Lancet* 2000;355:253-259.
16. Lindholm LH, Ibsen H, Dahlof B, Devereux RB, Beevers G, de Faire U, Fyhrquist F, Julius S, Kjeldsen SE, Kristiansson K, Lederballe-Pedersen O, Nieminen MS, Omvik P, Oparil S, Wedel H, Aurup P, Edelman J, Snapinn S: Cardiovascular morbidity and mortality in patients with diabetes in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002;359:1004-1010.
17. UK Prospective Diabetes Study Group: Efficacy of atenolol and captopril in reducing risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 39 *BMJ* 1998;317:713-20.
18. Ruggenenti P, Fassi A, Ilieva AP, Bruno S, Iliev IP, Brusegan V, Rubis N, Gherardi G, Arnoldi F, Ganeva M, Ene-Iordache B, Gaspari F, Perna A, Bossi A, Trevisan R, Dodesini AR, Remuzzi G; Bergamo Nephrologic Diabetes Complications Trial (BENEDICT) Investigators. Preventing microalbuminuria in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2004;351:1941-51.
19. 44th annual meeting of the European Association for the Study of Diabetes: Primary and secondary prevention of retinopathy and nephropathy: the DIRECT trials.
20. ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group: Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs. diuretic: the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA* 2002;288:2981-2997.
21. Lindholm LH, Carlberg B, Samuelsson O: Should beta blockers remain first choice in the treatment of primary hypertension? A meta-analysis. *Lancet* 2005;366:1545-53.
22. ALLHAT Collaborative Research Group: Major cardiovascular events in hypertensive patients randomized to doxazosin vs. chlorthalidone: the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA* 2000;283:1967-1975.
23. Dahlof B, Sever PS, Poulter NR, Wedel H, Beevers DG, Caulfield M, Collins R, Kjeldsen SE, Kristinsson A, McInnes GT, Mehlsen J, Nieminen M, O'Brien E, Ostergren J; ASCOT Investigators: Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2005;366:895-906.
24. Mann J, Schmieder RE, McQueen M, Dyal L, Schumacher H, Pogue J, Wang X, Maggioni A, Budaj A, Chaithiraphan S, Dickstein K, Keltai M, Metsärinne K, Oto A, Parkhomenko A, Piegas LS, Svendsen TL, Teo KK, Yusuf S on behalf of the ONTARGET investigators: Renal outcomes with telmisartan, ramipril, or both, in people at high vascular risk (the ONTARGET study): a multicentre, randomised, double-blind, controlled trial. *Lancet* 2008;372:547-553.

5. Cessazione del fumo

RACCOMANDAZIONI

- Gli operatori sanitari devono consigliare a tutte le persone con diabete la sospensione del fumo di sigaretta. (**Livello della prova I, Forza della raccomandazione A**)
- Il *counselling* alla sospensione del fumo, la terapia sostitutiva nicotinica o altre terapie farmacologiche possono essere considerate componenti terapeutiche della cura del diabete. (**Livello della prova III, Forza della raccomandazione B**)

COMMENTO

Il fumo induce vasospasmo con riduzione del flusso ematico, inoltre aumenta la viscosità ematica e la concentrazione dei fattori della coagulazione. Il suo coinvolgimento nel processo aterogeno è verosimilmente dovuto a un danno intimale legato all'accumulo locale di carbossiemoglobina e di monossido di carbonio (1).

Il fumo è, inoltre, un potente inibitore della prostaciclina, che svolge un'azione vasodilatatrice e antiaggregante (2).

I fumatori presentano un profilo lipidico più aterogeno con aumento di colesterolo totale, trigliceridi e VLDL e diminuzione delle HDL (3).

Tra le alterazioni della coagulazione sono da segnalare: l'aumento dell'aggregazione piastrinica, del fattore di von Willebrand e del fibrinogeno; la diminuzione del plasminogeno e del suo attivatore tessutale (4-5).

La prevalenza di abitudine al fumo nella popolazione diabetica italiana può essere desunta dallo studio DAI, condotto su 19.570 soggetti diabetici visitati tra il settembre 1998 e il marzo 1999 presso 201 Servizi di Diabetologia (6); sono risultati fumatori il 19% dei maschi e il 6% delle femmine. Inoltre, i dati degli *Annali* AMD 2006 indicano che il 29% dei diabetici tipo 1 sono fumatori (11% di questi fuma > 20 sigarette al dì), mentre tra i diabetici tipo 2 i fumatori sono pari al 18% (20% di questi fuma > 20 sigarette al dì).

Molti studi, in particolare il *Framingham Study*, hanno mostrato una relazione tra fumo e coronaropatia, claudicatio intermittens e arteriopatia obliterante (7-8). Nei diabetici fumatori vi è un rischio aumentato di morbilità e di morte prematura associate alle complicanze macroangiopatiche; inoltre il fumo di sigaretta svolge anche un ruolo nella patogenesi delle complicanze microvascolari (9-10).

Smettere di fumare è un processo complesso e difficoltoso data l'esistenza di una dipendenza fisica e psicologica. Il semplice invito a smettere di fumare da parte del medico ha un effetto modesto, con un tasso di sospensione compreso tra 2, 5 e 14,7% e un NNT pari a 35 (11-12). Interventi educativi più intensivi riescono a ottenere tassi di sospensione tra il 19 e il 38% (13-14). Molti studi clinici randomizzati hanno dimostrato l'efficacia del *counselling* sulla modificazione dell'abitudine al fumo. L'utilizzo della terapia nicotinica sostitutiva è efficace nell'aumentare il tasso di sospensione di 1,5-2 volte (15), ma non ci sono evidenze sulla sua efficacia in coloro che fumano meno di 15 sigarette al giorno. Otto settimane di terapia sembrano avere un'efficacia pari a trattamenti di maggiore durata (12). Il trattamento con bupropione, clonidina o con amitriptilina può aumentare il tasso di sospensione del fumo, ma non è scevro da effetti collaterali (16-17). L'agopuntura si è rivelato un intervento non efficace nella sospensione del fumo (18). La frequenza di ripresa dell'abitudine al fumo, dopo sospensione, oscilla tra il 23 e il 40% (19-20). È pertanto importante la persistenza dell'intervento educativo, anche dopo la sospensione del fumo.

Da pochi anni è in commercio un nuovo farmaco, la vareniclina, con l'indicazione per la cessazione dell'abitudine al fumo negli adulti. Viene suggerita in pazienti motivati a smettere di fumare e che ricevono una consulenza aggiuntiva e di supporto. Il raggiungimento del dosaggio ottimale (una compressa da 1 mg 2 volte al giorno per 12 settimane) deve essere graduale. La vareniclina, si lega ai recettori nicotinici dell'acetilcolina $\alpha 4\beta 2$ e agisce in due modi: da un lato, svolge una funzione analoga alla nicotina (parziale attività agonista), contribuendo in tal modo ad alleviare i sintomi del desiderio compulsivo, e dall'altro lato ostacola il legame nicotinico (attività antagonista), sostituendosi alla nicotina e riducendo gli effetti del piacere legato al fumo.

È stata recentemente pubblicata una revisione sistematica dalla Cochrane Collaboration il cui obiettivo principale era quello di stabilire l'efficacia e la tollerabilità degli agonisti parziali dei recettori della nicotina, incluso vareniclina, per la cessazione dal fumo (21). La conclusione degli autori è stata che vareniclina aumenta le probabilità di successo a lungo termine nella cessazione del fumo tra le 2 e 3 volte paragonata a tentativi non farmacologico e inoltre, più soggetti smettono di fumare con vareniclina rispetto a bupropione. L'evento avverso principale di vareniclina è la nausea che tende a cessare con il tempo. Possibili eventi avversi gravi quali depressione, agitazione e pensieri di suicidio sono sotto osservazione. Nel periodo di osservazione postmarketing sono stati inoltre descritti casi di infarto del miocardio associati all'uso di vareniclina.

Bibliografia

1. Wald N, Howard S, Smith PG, Kjeldsen K. Association between atherosclerotic disease and carboxy-hemoglobin level in tobacco smokers. *Br Med J* 1973;1:761-765.
2. Nadler JL, Velasco JS, Horton R. Cigarette smoking inhibits prostacyclin formation. *Lancet* 1983;1:1248-1250.
3. Brischetto CS, Connor WE, Connor SL, Matarazzo JD. Plasma lipid and lipoprotein profile of cigarette smokers from randomly selected family: enhancement of hyperlipidemia and depression of high density lipoprotein. *Am J Cardiol* 1983;52:675-680.
4. Belch JJ, McArdle BM, Burns P, Lowe GD, Forbes CD. The effects of acute smoking on platelet behaviour, fibrinolysis and haemorheology in habitual smokers. *Thromb Haemostas* 1984;51:6-8.
5. Levin PH. An acute effect of cigarette smoking on platelet function: a possible link between smoking and arterial thrombosis. *Circulation* 1973;48:619-623.
6. Maggini M, Spila Alegiani S, Raschetti R. Complicanze macroangiopatiche nei pazienti diabetici di tipo 2 afferenti ai Servizi di Diabetologia italiani. *Ann Ist Sup Sanità* 2003;39:165-171.
7. Kannel WB, McGee DL. Diabetes and cardiovascular risk factors: the Framingham study. *Circulation* 1979;59:8-13.
8. Kannel WB, McGee DL. Diabetes and disease: the Framingham study. *JAMA* 1979;241:2035-2038.
9. American Diabetes Association: smoking and diabetes (Position Statement). *Diabetes Care* 2004;27(Suppl 1),S74-S75.
10. Haire-Joshu D, Glasgow RE, Tibbs TL. Smoking and diabetes. *Diabetes Care* 1999;22:1887-1898.
11. Canga N, De Irala J, Vera E, Duaso Mj, Ferrer A, Martinez-Gonzalez MA. Intervention study for smoking cessation in diabetic patients: a randomized controlled trial in both clinical and primary care settings. *Diabetes Care* 2000;23:1455-1460.
12. Silagy C, Stead LF. Physician advice for smoking cessation (Cochrane Review). *Cochrane Database Syst Rev* 2001;(2): CD000165.
13. Kottke TE, Battista RN, De Friese GH. Attributes of successful smoking cessation interventions in medical practice: meta-analisys of 39 controlled trial. *JAMA* 1998;259:2883-2889.
14. Law M, Tang JL. An analysis of effectiveness of interventions intended to held people stop smoking. *Arch Int Med* 1995;155:1933-1941.
15. Silagy C, Lancaster T, Stead LF, Mant D, Fowler G. Nicotine replacement theraphy for smoking cessation. (Cochrane Review). *Cochrane Database Syst Rev* 2001;(3):CD000146.
16. Hughes JR, Stead LF, Lancaster T. Anxiolytics and antidepressant for smoking cessation. (Cochrane Review). *Cochrane Database Syst Rev* 2000;(4):CD000031.
17. Gourlay SG, Stead LF, Benowitz NL. Clonidine for smoking cessation. (Cochrane Review). *Cochrane Database Syst Rev* 2000;(2): CD000058.

18. White AR, Rampes H, Ernst E. Acupuncture and related interventions for smoking cessation. (Cochrane Review). *Cochrane Database Syst Rev* 2006 Jan 25;(1):CD000009.
19. Blondal T, Gudmundsson LJ, Olafsdattir I, Gustavsson G, Westin A. Nicotine nasal spray with nicotine patch for smoking cessation: a randomized trial with six years follow-up. *BMJ* 1999;318:285-289.
20. Clavel-Chapelon F, Paoletti C, Benhamou S. Smoking cessation rates 4 year after treatment by nicotine gum and acupuncture. *Prev Med* 1997;26:25-28.
21. Cahill K, Stead LF, Lancaster T Nicotine receptor partial agonists for smoking cessation *Cochrane Database Syst Rev*, Issue 2, 2009 Doi: 0.1002/14651858.CD006103.pub3.

6. Farmaci antiaggreganti piastrinici

RACCOMANDAZIONI

- La terapia antiaggregante con acido acetilsalicilico (75-162 mg/die) è indicata nei diabetici con pregresso evento cardiovascolare, cerebrovascolare o con arteriopatia obliterante periferica. (**Livello della prova I, Forza della raccomandazione A**)
- La terapia antiaggregante con acido acetilsalicilico è indicata nei diabetici di età superiore a 40 anni e con almeno un fattore di rischio cardiovascolare (ipertensione, fumo di sigaretta, dislipidemia, familiarità per eventi cardiovascolari, microalbuminuria). (**Livello della prova II, Forza della raccomandazione B**)
- In presenza di sanguinamento gastrointestinale recente, ipertensione arteriosa non controllata, malattie epatiche in fase attiva, allergia al farmaco, il trattamento con aspirina non è indicato. (**Livello della prova I, Forza della raccomandazione A**)
- In alternativa all'acido acetilsalicilico, nei soggetti intolleranti o resistenti può essere preso in considerazione l'utilizzo del clopidogrel oppure, in seconda scelta, della ticlopidina. (**Livello della prova II, Forza della raccomandazione B**)
- L'associazione acido acetilsalicilico + clopidogrel è indicata fino a un anno dopo la diagnosi di sindrome coronarica acuta. (**Livello della prova I, Forza della raccomandazione B**)
- La terapia antiaggregante non è raccomandata nei diabetici di età inferiore a 30 anni, data la carenza di trial randomizzati controllati che abbiano evidenziato un beneficio del trattamento superiore ai suoi effetti collaterali. (**Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B**)

COMMENTO

Alterazioni emostatiche sono presenti sia nel diabete sia nella sindrome da insulino-resistenza (1-2). In particolare, i livelli plasmatici di fibrinogeno, PAI-1, fattore VII e fattore von Willebrand, predittivi di cardiopatia ischemica nella popolazione generale, sono risultati elevati nei pazienti diabetici (1-4).

Le piastrine dei diabetici sono ipersensibili in vitro agli agenti proaggreganti (5). Uno dei meccanismi coinvolti è l'aumento della produzione e del rilascio di trombossano, agente ad azione vasocostrittrice e antiaggregante (6-7). L'acido acetilsalicilico blocca la sintesi di trombossano e questo meccanismo è alla base delle indicazioni al trattamento con tale farmaco per la prevenzione primaria e secondaria degli eventi cardiovascolari.

L'aspirina nel diabete

A fronte dei presupposti fisiopatologici a favore dell'impiego dell'ASA nella popolazione diabetica, i trial di intervento hanno prodotto risultati di non univoca interpretazione (8-9).

Il *Primary Prevention Project* (PPP) ha valutato l'efficacia della terapia con ASA 100 mg in 4495 soggetti senza patologie cardiovascolari, ma con almeno un fattore di rischio (10). Lo studio ha mostrato una riduzione significativa degli eventi nella popolazione generale con l'impiego dell'ASA: RR = 0,69 (IC 95% 0,53-0,90) per gli eventi cardiovascolari e 0,32 (IC 95% 0,14-0,72) per la mortalità cardiovascolare. Nell'analisi del sottogruppo dei soggetti diabetici (n = 1031), invece, i risultati, non sono stati significativi, verosimilmente per la ridotta numerosità della coorte studiata: RR = 0,89 (IC 95% 0,62-1,26) per gli eventi cardiovascolari e RR = 1,23 (IC 95% 0,69-2,19) per la mortalità cardiovascolare (11).

Nello studio ETDRS, effettuato su 3711 diabetici seguiti per 7 anni, la somministrazione di ASA 650 mg ha determinato un RR = 0,91 (IC 99% 0,75-1,11) di mortalità generale e RR = 0,83 (IC 99% 0,66-1,04) di infarto fatale e non fatale (12). In particolare, lo studio non ha mostrato evidenza di un maggior rischio di emorragie retiniche, vitreali e gastrointestinali durante il trattamento con ASA ad alta dose.

Nella metanalisi dell'*Antithrombotic Trialists' Collaboration*, i nove studi esaminati relativi a pazienti diabetici (n = 4961, inclusi i 3711 dello studio ETDRS) mostrano una riduzione del rischio cardiovascolare pari al 7%, non significativa (13).

Nel *Veterans Administration Cooperative Study* l'impiego di ASA 650 mg + dipiridamolo in soggetti diabetici amputati o con ischemia critica agli arti inferiori non riduceva il rischio di nuove amputazioni e di mortalità cardiovascolare (14).

Nel sottogruppo di 533 diabetici dell'*US Physicians' Health Study* (15) – medici di sesso maschile in prevenzione primaria, trattati con 325 mg di aspirina versus placebo in 5 anni di osservazione – il 4% dei soggetti in trattamento con ASA versus il 10,1% di quelli in terapia con placebo ha manifestato un infarto miocardico ($p < 0,01$). Quale possibile spiegazione della minore efficacia dell'ASA nei diabetici viene ipotizzata una più frequente resistenza all'azione dell'aspirina rispetto ai non diabetici (20% in alcuni studi) (16-17).

Nel 2008 sono stati pubblicati due lavori condotti in pazienti con diabete tipo 2, che hanno valutato l'efficacia della terapia con aspirina in prevenzione primaria il primo condotto nel Regno Unito (18) e il secondo in Giappone (19).

Lo studio inglese, condotto in 1276 pazienti diabetici – un terzo dei quali in terapia insulinica, con malattia vascolare asintomatica (indice ABI ≤ 0,99) –, ha mostrato un numero di eventi primari simili in un follow-up medio di 6,7 anni sia nel braccio trattato con aspirina (100 mg/die) sia rispetto a quello trattato con placebo (HR = 0,98, IC, 95% 0,76-1,26). Il trial, tuttavia,

avendo incontrato problemi nel reclutamento dei pazienti, aveva una potenza del 73% nel mettere in evidenza un riduzione pari al 25% dell'endpoint primario nel braccio in trattamento. Il risultato consente solo di ipotizzare che il beneficio del trattamento, se presente, sarebbe inferiore al 25%.

Lo studio giapponese, condotto su 2539 diabetici seguiti in un follow-up di 4 anni circa, è un trial randomizzato in aperto. Questo studio ha mostrato una riduzione non statisticamente significativa dell'endpoint primario (IMA fatale e non fatale, ictus fatale e non fatale, arteriopatia periferica) pari al 20% nei diabetici trattati con 81-100 mg di aspirina (HR = 0,80; IC 95% 0,58-1,10). L'analisi, tuttavia, è basata su un numero di eventi limitato, più basso rispetto a quanto previsto nel protocollo, sia nel braccio in trattamento con aspirina (n = 68; incidenza 13,6/1000 anni-persona), sia nel braccio senza aspirina (n = 86; incidenza 17/1000 anni persona), determinato dalla più efficace prevenzione della malattia cardiovascolare registrata nell'ultimo decennio in vari paesi del mondo. L'analisi dei sottogruppi suggerisce una maggior efficacia del trattamento nei diabetici di età > 65 anni (HR = 0,68, IC 95% 0,46-0,99); questa ipotesi di lavoro dovrà essere meglio esplorata in studi futuri disegnati ad hoc. Lo studio, tuttavia, ha limiti metodologici (trial in aperto, bassa potenza, ridotta durata di follow-up); è inoltre da definire la generalizzabilità dei risultati alla popolazione Europea.

Molto recentemente è stata pubblicata su questo argomento una metanalisi dell'Istituto Mario Negri Sudl che ha valutato 10117 pazienti ed i cui risultati dimostrano come un chiaro beneficio dato dall'utilizzo dell'aspirina in prevenzione primaria in pazienti con diabete rimanga ancora poco definito, a fronte di un possibile incremento di effetti emorragici (20).

Sono al momento in corso ulteriori trial, incluso uno italiano supportato dall'AIFA (ACCEPT-D), che dovrebbero essere in grado di superare questi limiti e definire quindi in modo univoco il rapporto rischio beneficio del trattamento antiaggregante nei diabetici (21).

Il dosaggio di aspirina utilizzato nella maggior parte degli studi clinici è compreso tra 75 e 325 mg/die, con una generica diffusa raccomandazione a utilizzare il dosaggio più basso possibile, per ridurre gli effetti collaterali. Tuttavia, è stata riportata qualche evidenza di una possibile resistenza all'aspirina nel paziente diabetico (11), da confermare con ulteriori studi.

Altri farmaci antiaggreganti

Nei soggetti non diabetici è stata dimostrata la superiorità dell'associazione ticlopidina + aspirina vs. aspirina e vs. aspirina + warfarin nel prevenire le complicanze trombotiche dopo posizionamento di stent coronarico (22-25). Non esistono, invece, al momento studi specificamente disegnati in soggetti diabetici trattati con la ticlopidina.

Il miglior profilo di sicurezza del clopidogrel (farmaco appartenente alla stessa famiglia e con analogo meccanismo d'azione della ticlopidina) rispetto alla ticlopidina ha attirato l'attenzione dei ricercatori e dei clinici su tale farmaco. Nei pazienti nei quali l'aspirina è controindicata appare il farmaco più idoneo a sostituirla. Le evidenze sull'utilità del clopidogrel derivano dai diversi trial clinici, anche se i dati disponibili non sono ancora conclusivi (26-28).

Uno studio randomizzato che ha confrontato l'efficacia del trattamento a lungo termine del clopidogrel rispetto all'aspirina è il CAPRIE (*Clopidogrel Versus Aspirin in Patients with Risk of Ischemic Events*). Nell'analisi post-hoc del sottogruppo dei pazienti con diabete (n = 3866) è stata documentata una più bassa incidenza di stroke ischemico, IMA, morte vascolare o re-ospedalizzazione per ischemia o sanguinamento (endpoint primario composito) nei pazienti randomizzati al trattamento con 75 mg/die di clopidogrel rispetto a quelli che assumevano 325 mg di ASA (15,6% vs. 17,7%; p = 0,042) (29). L'effetto dell'aggiunta di clopidogrel a una bassa dose di ASA è stato invece studiato nel trial CHARISMA (*Clopidogrel and Aspirin Versus Aspirin Alone for the Prevention of Atherothrombotic Events*) (30). In questo studio, in cui il 42% dei pazienti inclusi era diabetico, non è stato documento un beneficio significativo sull'endpoint primario (IMA, stroke o morte cardiovascolare) nei pazienti che assumevano clopidogrel e aspirina; un moderato beneficio (HR = 0,92, IC 95% 0,86-0,995, p = 0,04), è emerso invece nell'endpoint composito secondario, che comprendeva anche l'ospedalizzazione per angina instabile, l'attacco ischemico transitorio o la rivascolarizzazione.

Una recente revisione Cochrane ha valutato l'efficacia della terapia di associazione aspirina più clopidogrel in persone con elevato rischio cardiovascolare o con una malattia cardiovascolare già presente (31). Le evidenze disponibili dimostrano che l'uso di clopidogrel più aspirina è associato a una riduzione di eventi cardiovascolari rispetto all'utilizzo della sola aspirina, solo nei pazienti con una sindrome coronarica acuta non ST (NSTEMI), mentre in altre condizioni il rischio emorragico pare al momento di entità simile ai benefici ottenuti.

Linee-guida internazionali

Nonostante i dati della letteratura non forniscano evidenze conclusive sull'efficacia della terapia con ASA nei pazienti diabetici, come ribadito in recenti editoriali (32), quasi tutte le linee-guida (33-39) sostengono fortemente tale trattamento, al quale è attribuita una forza della raccomandazione elevata. Le linee-guida australiane, ad esempio, indicano che tutti i soggetti con diabete mellito tipo 2 dovrebbero, in assenza di controindicazioni, essere sottoposti a terapia profilattica con aspirina (75-325 mg) (34). Nelle linee-guida neozelandesi il trattamento con basse dose di ASA (75-150 mg) è consigliato in tutti i soggetti diabetici con un rischio cardiovascolare a 5 anni superiore al 15% (ovvero soggetti con diabete + ipercolesterolemia o basso HDL o ipertensione arteriosa) (35). È da sottolineare, però, come le recenti linee-guida canadesi (36) lascino la decisione dell'intervento con aspirina in prevenzione primaria al giudizio clinico individuale; anche l'ADA ha modificato il livello dell'evidenza da A a C (37).

L'ADA, infatti, ha indicato l'uso dell'aspirina nelle seguenti condizioni:

- in prevenzione primaria, nei diabetici tipo 1 o 2 di età superiore a 40 anni o con almeno un fattore di rischio (familiarità per patologia cardiovascolare, ipertensione arteriosa, fumo di sigaretta, dislipidemia, microalbuminuria); Livello della prova C
- in prevenzione secondaria, nei soggetti diabetici con storia di infarto miocardico, interventi di bypass vascolari, ictus ischemico o attacchi ischemici transitori, vasculopatia periferica, claudicatio e/o angina; Livello della prova A.

L'ADA suggerisce, inoltre, la possibilità di utilizzare farmaci alternativi all'aspirina nei pazienti che presentino controindicazioni all'uso del farmaco, con Livello della prova B.

Bibliografia

1. Pyorala K, Laasko M, Uusitupa M. Diabetes and atherosclerosis: an epidemiologic view. *Diabetes Metab Rev* 1987;3:463-524.
2. Van Gaal L, Steijaert M, Rillaerts E, et al. The plurimetabolic syndrome and hemocoagulation system in Diabetes, Obesity and Hypertrigliceridemia Crepaldi V, Tiengo A, Manzato E. Ed. Excerpta Medica 1993;229-237.
3. Juhan-Vague I, Alessi MC, Vague P. Thrombogenic and fibrinolytic factors and cardiovascular risk in non insulin dependent diabetes mellitus. *Ann Med* 1996;28:371-380.
4. Bruno G, Merletti F, Biggeri A, Bargero G, Ferrero S, Pagano G, Cavallo-Perin P. Fibrinogen and albumin excretion rate are major independent predictors of 11-yrs cardiovascular mortality in type 2 diabetes: the Casale Monferrato Study. *Diabetologia* 2005;48:427-434.
5. Sagel J, Colwell A, Crook L, Laimins M. Increased platelet aggregation in early diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 1975;82:733-738.
6. Halushka PV, Rogers RC, Loadholdt CB, Colwell JA. Increased platelet thromboxane synthesis in diabetes mellitus. *J Lab Clin Med* 1981;97:87-96.
7. Davi G, Catalano I, Averna M, Notarbartolo A, Strano A, Ciabattoni G, Patrono C. Thromboxane biosynthesis and platelet function in type II diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1990;322:1769-1774.
8. Cimminiello C. Is aspirin effective in diabetic patients? No. *J Thromb and Haemost* 2005;3:2615-2616.
9. Colwell JA. Is aspirin effective in diabetic patients? Yes. *J Thromb and Haemost* 2005;3:2612-2614.
10. De Gaetano G. Collaborative Group of the Primary Prevention Project. Low dose of aspirin and vitamin E in people at cardiovascular risk: a randomised trial in general practice. Collaborative Group of the Primary Prevention Project. *Lancet* 2001;357:89-95.
11. Sacco M, Pellegrini F, Roncaglioni MC, Avanzini F, Tognoni G, Nicolucci A. PPP Collaborative Group. Primary prevention of cardiovascular events with low dose of aspirin and vitamin E in type 2 diabetes patients: results of the Primary Prevention Project (PPP) trial. *Diabetes Care* 2003;26:3264-3272.
12. ETDRS Investigators. Aspirin effects on mortality and morbidity in patients with diabetes mellitus. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study report 14. *JAMA* 1992;268:1292-1300.
13. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002;324:71-86.
14. Colwell JA, Bingham SF, Abraira C, Anderson JW, Comstock JP, Kwaan HC, Nuttall F. Veterans Administration Cooperative Study on antiplatelet agents in diabetic patients after amputation for gangrene: II. Effects of aspirin and dypiridamole on atherosclerotic vascular disease rates. *Diabetes Care* 1986;9:140-148.
15. Steering Committee of the Physicians Health Study Research Group: "Final Report on the aspirin component of ongoing Physicians Health Study". *N Engl J Med* 1989;321:129-135.
16. Fateh-Moghadam S, Plockinger U, Cabeza N, Htun P, Reuter T, Ersel S, Gawhz M, Dietz R, Bocksch W. Prevalence of aspirin resistance in patients with type 2 diabetes. *Acta Diabetol* 2005;42:99-103.
17. Mehta SS, Silver RJ, Aaronson A, Abrahamson M, Goldfine AB. Comparison of aspirin resistance in type 1 versus type 2 diabetes. *Am J Cardiol* 2006;97:567-70.
18. Belch J, MacCuish A, Campbell I, Cobbe S, Taylor R, Prescott R, Lee R, Bancroft J, MacEwan S, Shepherd J, Macfarlane P, Morris A, Jung R, Kelly C, Connacher A, Peden N, Jamieson A, Matthews D, Leese G, McKnight J, O'Brien I, Semple C, Petrie J, Gordon D, Pringle S, MacWalter R Prevention of Progression of Arterial Disease and Diabetes Study Group; Diabetes Registry Group; Royal College of Physicians Edinburgh. The prevention of progression of arterial disease and diabetes (POPADAD) trial: factorial randomised placebo controlled trial of aspirin and antioxidants in patients with diabetes and asymptomatic peripheral arterial disease. *BMJ* 2008;337:a1840. doi:10.1136/bmj.a1840.
19. Ogawa H, Nakayama M, Morimoto T, et al. Low-Dose Aspirin for Primary Prevention of Atherosclerotic Events in Patients With Type 2 Diabetes: A Randomized Controlled Trial. *JAMA* 2008;300:2134-2141.
20. De Berardis G, Sacco M, Strippoli GF, Pellegrini F, Graziano G, Tognoni G, Nicolucci A. Aspirin for primary prevention of cardiovascular events in people with diabetes: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2009 Nov 6;339:b4531. doi:10.1136/bmj.b4531.
21. Nicolucci A. Aspirin for primary prevention of cardiovascular events in diabetes: still an open question. *JAMA* 2008; 300:2180-2181.
22. Schomig A, Neumann FJ, Kastrati A, Schuhlen H, Blazini R, Hadmitzky M, Walter H, Zitmann-Roth EM, Richardt G, Alt E, Schmitt C, Ulm K. A randomized comparison of antiplatelet and anticoagulant theraphy after the placement of coronary artery stent. *N Engl J Med* 1996;334:1084-1089.
23. Leon M, Baim DS, Pompa JJ, Gordon PC, Cutlip DE, Ho KK, Giambartolomei A, Driver DJ, Lasorda DM, William DO, Pocock SJ, Kuntz Re. A clinical trial comparing three antithrombotic drug regimens after coronary-artery stenting. *N Engl J Med* 1998 3;339:1665-1671.
24. Urban P, Macaya C, Rupprecht HJ, Kiemenmej F, Emmannuelsson H, Fontanelli A, Pieper M, Wesseling T, Soguard L. For MATTIS Investigators. Randomized evaluation of anticoagulant versus antiplatelet theraphy after coronary stent implantation in high-risk patients. *Circulation* 1998;98:2126-2132.
25. Bertrand ME, Legrand V, Boland J, Fleck E, Bonnier J, Emmannuelsson H, Vralix M, Missault L, Chierchia S, Casaccia M, Niccoli L, Oto A, Wente C, Webb-Peploe M, Van Belle E, McFadden EP. Randomized multicenter comparison of conventional anticoagulation versus antiplatelet theraphy in unplanned and elective coronary stenting. The Full ANTicoagulation versus ASpirin and TIclopidine (FANTASTIC) study. *Circulation* 1998;98:1597-1603.
26. Bhatt DL, Marso SP, Hirsch AT, Ringleb PA, Hacke W, Topol EJ. Amplified benefit of clopidogrel versus aspirin in patients with diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 2002;90:625-628.
27. Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, Chrolavicius S, Tognoni G, Fox KK. The Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events Trial Investigators. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med* 2001;345:494-502.
28. Diener HC, Bogousslavsky J, Brass LM, Cimminiello C, Csiba L, Kaste M, Leys D, Matias-Guiu J, Rupprecht HJ. MATCH Investigators. Aspirin and clopidogrel compared with clopidogrel alone after recent ischemic stroke or transient ischemic attack in high risk patients: randomised, double-blind, placebo controlled trial. *Lancet* 2004;364:331-337.
29. Bhatt DL, Marso Hirsch AT, Ringleb PA, Hacke W, Topol EJ. Amplified benefit of clopidogrel versus aspirin in patients with diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 2002;90:625-628.
30. Bhatt DL, Fox KA, Hacke W, Berger PB, Black HR, Boden WE, Cacoub P, Cohen EA, Creager MA, Easton JD, Flather MD, Haffner SM, Hamm CW, Hankey GJ, Johnston SC, Mak KH, Mas JL, Montalescot G, Pearson TA, Steg PG, Steinhubl SR, Weber MA, Brennan DM, Fabry-Ribaudo L, Booth J, Topol

EJ. CHARISMA Investigators. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. *N Engl J Med* 2006;354:1706-1717.
31. Keller TT, Squizzato A, Middeldorp S. Clopidogrel plus aspirin versus aspirin alone for preventing cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;18:CD005158.
32. Sigal R, Malcolm J, Meggison H. Prevention of cardiovascular events in diabetes. *Clin Evid* 2004;11:777-706.
33. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. SIGN 55. Management of Diabetes 2001.
34. Best J, Colagiuri S, Chen M. Evidence Based Guidelines for Type 2 Diabetes: Prevention and detection of Macrovascular Disease. Canberra: Diabetes Australia & NHMRC,2004.
35. Ministry of Health - New Zealand Guidelines Group Management of Type 2 Diabetes. Best Practice Evidence-based Guideline. March 2003.
36. Canadian Diabetes Association Clinical Practice Guidelines Expert Committee. Canadian Diabetes Association 2008 Clinical Practice Guidelines for Prevention and Management of Diabetes in Canada. *Can J Diabetes* 2008;32(Suppl 1):S58-S65.
37. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes-2009. *Diabetes Care* 2009;32(Suppl 1):S13-S61.
38. AHA Scientific Statement. AHA guidelines for primary prevention of cardiovascular disease and stroke: 2002 up date. *Circulation* 2002;136:161-172.
39. The Task Force on the Use of Antiplatelet Agents in Patients with Atherosclerotic Cardiovascular Disease of the European Society of Cardiology. Expert consensus document on the use of antiplatelet agents. *Eur Heart J* 2004;25:166-181.

7. Screening e trattamento della malattia cardiovascolare

RACCOMANDAZIONI

Screening

- È consigliabile che sia effettuato annualmente in tutte le persone con diabete a partire dalla diagnosi della malattia. (**Livello della prova III, Forza della raccomandazione B**)
- Tutte le persone con diabete, indipendentemente dal livello di rischio, devono eseguire annualmente:
  - esame dei polsi periferici e ricerca di soffi vascolari;
  - ECG basale;
  - determinazione dell'indice di Winsor (se normale può essere rivalutato a distanza di 3-5 anni).

  (**Livello della prova III, Forza della raccomandazione B**)
- Nei diabetici con rischio cardiovascolare elevato è utile eseguire anche i seguenti esami strumentali (da ripetersi ogni 1-3 anni, a seconda dei risultati ottenuti):
  - ecocolordoppler carotideo;
  - ecocolordoppler degli arti inferiori (se indice di Winsor < 0,9 o arterie incompressibili);
  - test provocativi di ischemia (ECG da sforzo o scintigrafia/ecografia da stress)

  (**Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B**)

Trattamento

- I diabetici con malattia cardiovascolare in atto o con livelli elevati dei fattori di rischio devono essere sottoposti a idoneo trattamento fino al raggiungimento dei valori ottimali di tutti i fattori di rischio cardiovascolare. (**Livello della prova I, Forza della raccomandazione A**)
- Nei diabetici con pregresso infarto miocardico o sottoposti a intervento di rivascolarizzazione coronarica deve essere preso in considerazione il trattamento con un β-bloccante, indipendentemente dai valori pressori, se non controindicato. (**Livello della prova I, Forza della raccomandazione A**)
- Nei diabetici classe funzionale NYHA 1 è controindicato l'impiego dei tiazolidinedioni. (**Livello della prova III, Forza della raccomandazione B**)

COMMENTO

È ancora controverso quale sia l'approccio diagnostico più efficace ed efficiente per diagnosticare la malattia coronarica silente nelle persone con diabete (1).

Mentre, infatti, in presenza di dolore toracico l'ECG da sforzo presenta un grado di accuratezza comparabile nei diabetici e nei non diabetici, nei soggetti asintomatici gli studi sono ancora limitati (2). Nel loro insieme, i dati della letteratura suggeriscono che 1/3 dei diabetici asintomatici ad alto rischio presenti malattia coronaria silente. Janand-Delenne e coll. hanno valutato 203 soggetti diabetici senza sintomi anginosi e con ECG a riposo negativo mediante ECG da sforzo. Il test è risultato positivo nel 16% dei soggetti, mentre il 9% ha presentato una malattia coronarica all'esame angiografico (1). Bacci e coll. hanno valutato 206 pazienti consecutivi con arteriopatia periferica o con almeno due fattori di rischio, il 19% dei quali presentava un test da sforzo positivo. L'esame angiografico ha evidenziato una malattia coronarica nel 29%; pertanto, il valore predittivo positivo dell'ECG da sforzo risultava pari al 79% (3).

L'ecostress è una procedura diagnostica che si è rivelata più accurata rispetto all'ECG da sforzo nella popolazione generale (4,5). I dati relativi al valore diagnostico del test nei diabetici sono piuttosto limitati. Uno studio di confronto tra ecostress, ECG da sforzo e scintigrafia miocardica in 56 diabetici asintomatici con almeno tre fattori di rischio aggiuntivi ed ECG basale normale ha documentato un valore predittivo positivo del 69% per l'ecostress, del 60% per l'ECG da sforzo e del 75% per la scintigrafia miocardia (6). Un altro gruppo di ricercatori ha valutato 563 diabetici con malattia coronarica nota o sospetta sottoposti a ecostress e seguiti per un periodo medio di 3 anni. I soggetti con ecostress patologico presentavano il più alto tasso di eventi cardiaci rispetto ai soggetti con test negativo (nel primo anno 2% vs. 0%; nel secondo anno 12% vs. 2%; nel terzo anno 23% vs. 8%). La frazione di eiezione a riposo e il numero di segmenti ischemici durante l'esercizio fornivano ulteriori informazioni prognostiche (7).

La scintigrafia miocardica da stress presenta una sensibilità dell'88% e una specificità del 74% nell'identificare la malattia

coronarica nella popolazione generale ed è stato documentato un risultato analogo nella popolazione diabetica. Tale esame è risultato particolarmente utile nella stratificazione del rischio in diabetici asintomatici ad alto rischio. Uno studio condotto su una coorte di 1427 soggetti diabetici asintomatici, stratificati in base al risultato scintigrafico in alto, medio e basso rischio, ha documentato una significativa differenza nel tasso di mortalità annuale nei tre gruppi (5,9% vs. 5% vs. 3,6%) (8). In un altro studio, effettuato su 180 soggetti asintomatici, sottoposti a scintigrafia miocardica con stress farmacologico, gli eventi cardiaci (morte e infarto miocardico acuto) si verificavano nel 3% dei soggetti senza difetti di perfusione, nel 10% di quelli con difetto di perfusione in una sola sede e nel 31% di quelli con difetti di perfusione più estesi (9). L'utilità clinica di nuovi test diagnostici, quali l'angiotomografia computerizzata, lo score del calcio nelle coronarie e la risonanza magnetica è ancora oggetto di studio (10).

L'ADA (11) propone l'effettuazione di test provocativi di ischemia in soggetti diabetici con:

- sintomi cardiaci tipici o atipici;
- ECG a riposo suggestivo di ischemia o infarto;
- arteriopatia periferica o carotidea;
- vita sedentaria, età > 35 anni con programma di iniziare un'attività fisica intensa;
- presenza di 2 o più fattori di rischio (dislipidemia, ipertensione arteriosa, fumo, familiarità per malattia cardiovascolare in età precoce, micro- o macroalbuminuria, neuropatia vegetativa).

Le proposte dell'ADA sono sostanzialmente in accordo con le linee-guida italiane, che sottolineano come l'utilità di approfondimenti diagnostici nei pazienti diabetici ad alto rischio si basi su un consenso di esperti; esistono, infatti, pochi lavori che abbiano valutato l'accuratezza dei criteri proposti dalle linee-guida dell'ADA nell'identificare i soggetti con ischemia silente (12,13).

Bibliografia

1. Janand-Delenne B, Savin B, Habib G, Bory M, Vague P, Lassmann-Vague V. Silent myocardial ischemia in patients with diabetes: who to screen. *Diabetes Care* 1999;22:1396-1400.
2. Lee DP, Fearon WF, Froelicher VF. Clinical utility of the exercise ECG in patients with diabetes and chest pain. *Chest* 2001;119:1576-1581.
3. Bacci S, Villela M, Villela A, Langiolonga T, Grilli M, Ransero A, Mastroianno S, De Cosmo S, Fanelli R, Trischitta V. Screening for silent myocardial ischemia in type 2 diabetic patients with additional atherogenic risk factors: applicability and accuracy of the exercise stress test. *Eur J Endocrinol* 2002;147:649-654.
4. Cheitlin MD, Armstrong WF, Aurigemma GP, Beller GA, Bierman FZ, Davis JL, Douglas PS, Faxon DP, Gillam LD, Kimball TR, Kussmaul WG, Pearlman AS, Philbrick JT, Rakowski H, Thys DM. ACC/AHA/ASE 2003 guideline update for the clinical application of echocardiography – summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/ASE Committee to Update the 1997 Guidelines for the Clinical Application of Echocardiography). *J Am Coll Cardiol* 2003;42:954-970.
5. Klocke FJ, Baiard MG, Lorelli BH, Bateman TM, Messer JV, Berman DS, O'Gara PT, Carabello BA, Russell RO, Cerquiera MD, St John Sutton MG, DeMaria AN, Udelson JE, Kennedy JW, Verani MS, Williams KA, Antman EM, Smith SC Jr, Alpert JS, Gregoratos G, Anderson JL, Hiratzka LF, Faxon DP, Hunt SA, Fuster V, Jacobs AK, Gibbons RJ, Russell RO. American College of Cardiology, American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, American Society for Nuclear Cardiology ACC/AHA/ASE 2003 guideline for the clinical use of cardiac radionuclide imaging – executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/ASE Committee to Revise the 1995 Guidelines for the Clinical Use of cardiac Radionuclide Imaging). *Circulation* 2003;108:1404-1418.
6. Penfornis A, Zimmerman C, Boumal D, Sabbah A, Meneveau N, Gautier-Bourgeois JD. Use of dobutamine stress echocardiography in detecting silent myocardial ischaemia in asymptomatic diabetic patients: a comparison with thallium scintigraphy and exercise testing. *Diabet Med* 2001;18:900-05.
7. Elhendy A, Arruda AM, Mahoney DW, Pellika PA. Prognostic stratification of diabetic patients by exercise echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:1551-1557.
8. Rajagopalan N, Miller TD, Hodge DO, Frye RL, Gibbons RJ. Identifying high-risk asymptomatic diabetic patients who are candidates for screening stress single.photon emission computed tomography imaging. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:43-49.
9. De Lorenzo E, Lima RS, Siquiera-Filho AG, Pantoja MR. Prevalence and prognostic value of perfusion defects detected by stress technetium 99m sestamibi myocardial perfusion single-photon emission computed tomography in asymptomatic patients with diabetes mellitus and no known coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2002;90:827-832.
10. Canadian Diabetes Association Clinical Practice Guidelines Expert Committee. Canadian Diabetes Association 2008 Clinical Practice Guidelines for Prevention and Management of Diabetes in Canada. *Can J Diabetes* 2008;32(Suppl 1):S99-S101.
11. American Diabetes Association. Position Statement 2005. *Diabetes Care* 2005;28(Suppl 1):S4-S36.
12. Wackers FJ, Young LH, Inzucchi SE, Chyun DA, Davey JA, Barrett EJ, Taillefer R, Wittlin SD, Heller GV, Filipchuk N, Engel S, Ratner RE, Iskandrian AE. Detection of Ischemia in Asymptomatic Diabetics Investigator. Detection of silent myocardial ischemia in asymptomatic diabetic subjects: the DIAD study. *Diabetes Care* 2004;27:1954-1961.
13. Scognamiglio R, Negut C, Ramondo A, Tiengo A, Avogaro A. Detection of artery disease in asymptomatic patients with type 2 diabetes mellitus. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:65-71.

B. SCREENING E TRATTAMENTO DELLA NEFROPATIA DIABETICA

RACCOMANDAZIONI

Raccomandazioni generali

- Ottimizzare il compenso glicemico per ridurre il rischio e/o rallentare la progressione della nefropatia. (**Livello della prova I, Forza della raccomandazione A**)
- Ottimizzare il controllo pressorio per ridurre il rischio e/o rallentare la progressione della nefropatia. (**Livello della prova I, Forza della raccomandazione A**)

- Nei pazienti con nefropatia conclamata l'apporto proteico dovrebbe essere ridotto alla razione dietetica raccomandata (0,8 g/kg/die). Un'ulteriore riduzione (0,6-0,8 g/kg/die) può essere utile nel rallentare il declino del filtrato glomerulare (GFR) in pazienti in progressione nonostante l'ottimizzazione del controllo glicemico e pressorio e l'uso di ACE-inibitori e/o ARB. (**Livello della prova III, Forza della raccomandazione B**)

- Tutti gli individui con nefropatia diabetica devono essere considerati a elevato rischio di eventi cardiovascolari e dovrebbero essere trattati per ridurre tale rischio. In particolare, è opportuno correggere eventuali alterazioni del quadro lipidico al fine di rallentare la progressione della nefropatia e ridurre l'associato rischio cardiovascolare. (**Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B**)

Screening e stadiazione

- Eseguire annualmente un test per valutare l'escrezione renale di albumina ed escludere la presenza di microalbuminuria: nei diabetici di tipo 1 con durata del diabete > 5 anni, in tutti i diabetici di tipo 2 iniziando alla diagnosi di diabete e nelle donne diabetiche in gravidanza. (**Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B**)

- La creatinina sierica dovrebbe essere misurata annualmente in tutti gli adulti con diabete indipendentemente dal grado d'escrezione urinaria di albumina. La creatinina sierica da sola non dovrebbe essere usata come misura della funzionalità renale, ma piuttosto essere utilizzata per stimare il volume filtrato glomerulare ed eseguire una stadiazione della malattia. (**Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B**)

Terapia

- I pazienti con micro- o macroalbuminuria devono essere trattati con ACE-inibitori o ARB a prescindere dai loro livelli pressori. Tali farmaci sono controindicati in gravidanza. (**Livello della prova I, Forza della raccomandazione A**)

- Sebbene non esistano adeguati confronti diretti tra ACE-inibitori e ARB, vi sono trial a supporto di ognuna delle seguenti affermazioni:
  - Nei pazienti con diabete tipo 1, ipertensione e qualsiasi grado di albuminuria gli ACE-inibitori rallentano la progressione della nefropatia. (**Livello della prova I, Forza della raccomandazione A**)
  - Nei pazienti con diabete tipo 2, ipertensione e normoalbuminuria gli ACE-inibitori riducono il rischio di sviluppare microalbuminuria. (**Livello della prova I, Forza della raccomandazione A**)
  - Nei pazienti con diabete tipo 2, normotesi e microalbuminurici, gli ACE-inibitori riducono il rischio cardiovascolare. (**Livello della prova I, Forza della raccomandazione A**)
  - Nei pazienti con diabete tipo 2, ipertensione e microalbuminuria sia gli ACE-inibitori che gli ARB rallentano la progressione a macroalbuminuria. (**Livello della prova I, Forza della raccomandazione A**)
  - Nei pazienti con diabete tipo 2, ipertensione, macroalbuminuria e insufficienza renale (creatininemia > 1,5 mg/dl), gli ARB rallentano la progressione della nefropatia. (**Livello della prova I, Forza della raccomandazione A**)
  - Se una delle due classi non è tollerata dovrebbe essere sostituita con l'altra. (**Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B**)
  - Se sono utilizzati un ACE-inibitore o un ARB è opportuno controllare la funzione renale e i livelli sierici di potassio 1-2 settimane dopo l'inizio del trattamento o dopo un aumento di dosaggio e poi con cadenza annuale o più ravvicinata in pazienti con funzione renale ridotta. (**Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B**)
  - Per valutare sia la risposta alla terapia sia la progressione della malattia si raccomanda una sorveglianza semestrale della microalbuminuria/proteinuria. (**Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B**)
  - Prendere in considerazione la consulenza di un medico esperto in nefropatia diabetica quando il GFR è < 60 ml·min^{-1}·1,73 m^{-2} o se vi sono difficoltà nella gestione dell'ipertensione o dell'iperpotassiemia o quando vi sia il sospetto di una nefropatia non diabetica (alterazioni del sedimento urinario, assenza di retinopatia diabetica, rapida riduzione del GFR). È necessaria la consulenza nefrologica quando il GFR è < 30 ml·min^{-1}·1,73 m^{-2}. (**Livello della prova III, Forza della raccomandazione B**)

COMMENTO

Introduzione

La nefropatia diabetica si manifesta nel 20-40% dei pazienti diabetici ed è la principale singola causa di nefropatia allo stadio terminale (ESRD). La microalbuminuria (vedi Tabella 13) è considerata lo stadio più precoce della nefropatia diabetica nel diabete tipo 1 e un marcatore per lo sviluppo della nefropatia nel diabete tipo 2; la microalbuminuria è, inoltre, un ben noto marcatore d'aumentato rischio di patologia cardiovascolare (1,2). I pazienti con microalbuminuria che progrediscono verso la macroalbuminuria (≥ 300 mg/24 ore) hanno un'elevata probabilità di sviluppare nel corso degli anni insufficienza renale

Tabella 13
Anormalità nella escrezione di albumina (ADA 2007)

CATEGORIA	RACCOLTA SPOT (µg/mg creatinina)	RACCOLTA MINUTATA (µg/mg)	RACCOLTA NELLE 24 ORE (mg/24 ore)
Normoalbuminuria	< 30	< 20	< 30
Microalbuminuria	30-299	20-199	30-299
Macroalbuminuria	≥ 300	≥ 200	≥ 300

cronica terminale (3,4). Tuttavia, diversi interventi terapeutici si sono dimostrati efficaci nel ridurre il rischio e rallentare la progressione della malattia renale. I principali studi epidemiologici italiani (*Casale Monferrato*, DAI, QuED, UDNH: numero complessivo > 26.000 pazienti) condotti su soggetti con diabete tipo 2 riportano una prevalenza di microalbuminuria del 20-32% e di macroalbuminuria del 7,4-17,6%. I soggetti diabetici in dialisi sono circa il 12% dei trattati, una percentuale in crescita anche se nettamente inferiore a quella registrata negli Stati Uniti (5).

Compenso glicemico

Tutte le linee-guida concordano nel raccomandare l'ottimizzazione del compenso glicemico. Ampi studi prospettici randomizzati hanno, infatti, dimostrato che la gestione intensiva del diabete, con l'obiettivo di raggiungere valori glicemici quanto più possibile vicini alla normoglicemia, è in grado di ritardare l'insorgenza di microalbuminuria e la progressione dallo stato della microalbuminuria a quello della macroalbuminuria nei pazienti con diabete tipo 1 (6-9) e tipo 2 (10-13). È interessante notare come il beneficio di un controllo glicemico prolungato perduri anche quando i pazienti non sono più sotto stretto controllo glicemico. Infatti, lo studio EDIC (follow-up del DCCT) e il follow-up dell'UKPDS hanno dimostrato che i pazienti in stretto controllo glicemico durante lo studio avevano nel follow-up un minor rischio di sviluppare sia micro- che macroalbuminuria (9,14). Le linee-guida SID sottolineano che l'impatto del controllo metabolico sulla velocità di progressione della insufficienza renale, pur ripetutamente descritto nel diabete tipo 1 (15), non è documentato da studi prospettici controllati; parimenti nel diabete tipo 2 sono disponibili solamente studi osservazionali che dimostrano l'importanza del controllo metabolico sul declino del GFR (16). Inoltre, lo studio ADVANCE ha confermato l'efficacia del controllo metabolico ottimale nel ridurre la progressione a macroalbuminuria; ma non ha dimostrato un suo impatto significativo sul raddoppio della creatininemia e solo un trend verso la significatività per la necessità di terapia renale sostitutiva (13).

Controllo pressorio

L'UKPDS ha dimostrato che il controllo della pressione arteriosa può ridurre la velocità di evoluzione della nefropatia diabetica (17). Un obiettivo pressorio di < 130/80 mmHg è raccomandato dalla maggior parte delle linee-guida. Inoltre, sia le linee-guida SID che quelle australiane raccomandano un target terapeutico inferiore a 125/75 mmHg nei pazienti con proteinuria > 1 g/die sulla base dei risultati ottenuti dallo studio MDRD (*Modification of Diet in Renal Disease*) (18).

Ampi studi prospettici randomizzati in pazienti diabetici di tipo 1 hanno dimostrato che il raggiungimento di livelli pressori sistolici < 140 mmHg, utilizzando la terapia con ACE-inibitori, fornisce un beneficio selettivo rispetto alle altre classi di antipertensivi, ritarda la progressione dallo stato microalbuminurico a quello della macroalbuminuria e può rallentare il declino della filtrazione glomerulare (GFR) nei pazienti con macroalbuminuria (19-23). Nei pazienti con diabete tipo 2 gli ARB hanno anch'essi dimostrato di ridurre la progressione dalla microalbuminuria alla macroalbuminuria come pure quella verso la insufficienza renale cronica terminale (24-26). A ulteriore supporto dell'uso di tali classi di farmaci, gli ACE-inibitori si sono dimostrati in grado di ridurre l'incidenza degli eventi cardiovascolari maggiori (infarto del miocardio, ictus, morte) nei pazienti con microalbuminuria (26). Inoltre, lo studio BENEDICT ha dimostrato che nei soggetti con diabete tipo 2, normoalbuminurici e ipertesi l'ACE-inibitore tralandopril riduce l'incidenza di microalbuminuria, mentre l'effetto del verapamil è paragonabile a quello della terapia antipertensiva convenzionale (27). Un risultato convalidato dalla recente metanalisi di Strippoli e coll. (28) e dallo studio ADVANCE (13), ma non confermato dallo studio DIRECT (29). Mauer et al. (30) non hanno confermato in una coorte di pazienti con diabete tipo 1, normotesi e normoalbuminurici effetti benefici del trattamento con farmaci bloccanti il RAS per quanto riguarda la comparsa di microalbuminuria.

Gli ACE-inibitori e gli ARB vanno utilizzati al massimo dosaggio tollerato dal paziente al fine di prevenire l'insufficienza renale terminale. Riguardo all'utilizzo di una terapia di associazione ACE-inibitore più ARB, il recente studio ONTARGET, condotto su soggetti a elevato rischio cardiovascolare trattati con ramipril e/o telmisartan, ha mostrato che sebbene tale associazione riduca la proteinuria maggiormente della monoterapia, ha un effetto deleterio sulla funzionalità renale e sul rischio di dialisi/morte (31). Inoltre, lo studio IMPROVE, condotto su pazienti microalbuminurici ad alto rischio cardiovascolare e in larga parte diabetici, non ha dimostrato un vantaggio, in termini di riduzione dell'AER, nell'uso della combinazione (ramipril e irbesartan) rispetto al ramipril in monoterapia (32).

Gli altri farmaci antipertensivi, quali diuretici, calcioantagonisti e β-bloccanti, dovrebbe essere utilizzati solo come terapia addizionale per ottenere un ulteriore abbassamento dei valori pressori in pazienti già trattati con ACE-inibitori o ARB o come terapia alternativa negli individui che non tollerano ACE-inibitori e ARB.

Le linee-guida canadesi e quelle della SID precisano che nei pazienti in trattamento con ACE-inibitori o ARB occorre monitorare la potassiemia e la creatininemia 1-2 settimane dopo l'inizio della terapia o dopo un aumento del dosaggio e successivamente con cadenza annuale. Il trattamento va iniziato con cautela se la creatininemia è > 3 mg/dl e sospeso se l'aumento della creatininemia dopo l'inizio della terapia è maggiore del 30%. Una dieta povera in potassio e/o diuretici non risparmiatori di potassio sono indicati nei pazienti che sviluppano iperpotassiemia lieve o moderata.

I farmaci che interferiscono con il sistema renina-angiotensina possono causare malformazioni congenite. Pertanto, se una donna diabetica in terapia con ACE-inibitori o ARB pianifica una gravidanza dovrebbe sospendere l'assunzione di tali farmaci prima del concepimento.

Il dataset italiano dello studio EURODIAB dimostra un netto aumento dei soggetti macroalbuminurici in soddisfacente controllo pressorio nello studio di follow-up (44%) (1997-1999) rispetto allo studio basale (12%) (1989-1990) a indicare un miglioramento della qualità della cura nei pazienti con diabete tipo 1 (33). Tuttavia, in un piccolo studio condotto su diabetici di tipo 2 afferenti a un'Azienda Sanitaria locale (ASL) di Torino il 73% dei pazienti microalbuminurici non era in trattamento con ACE-inibitore o ARB (34).

Trattamento multifattoriale

Lo studio Steno-2 ha dimostrato come nel soggetto diabetico di tipo 2 con microalbuminuria un trattamento farmacologico e comportamentale intensivo finalizzato alla ottimizzazione non solo del compenso glicemico e pressorio, ma anche di quello lipidico, sia efficace nel ridurre gli eventi cardiovascolari e il rischio di progressione da nefropatia incipiente a nefropatia conclamata (35).

Restrizione proteica

Studi condotti in soggetti con vari stadi di nefropatia hanno dimostrato che la restrizione dell'introito proteico può avere effetti benefici nei pazienti in cui la nefropatia sembra progredire nonostante un controllo glicemico e pressorio ottimale e l'utilizzo di ACE-inibitori e/o ARB (36).

Screening, stadiazione e monitoraggio

Le raccomandazioni relative allo screening derivano dall'esperienza clinica o da consensus di esperti e presentano un elevato grado di omogeneità tra le diverse linee-guida.

Il test di screening per valutare l'escrezione renale di albumina (AER) ed escludere la presenza di microalbuminuria deve essere preceduto dall'esame standard delle urine; se questo dimostra la presenza di proteine (dipstick positivo), è necessario eseguire una valutazione quantitativa della proteinuria e una stima del filtrato glomerulare, se il dipstick è negativo si può procedere al test di screening. L'attività fisica estrema, infezioni, febbre, scompenso cardiaco, grave iperglicemia e marcata ipertensione possono falsamente elevare i valori di AER al di sopra dei livelli basali e, in presenza di tali condizioni, è consigliabile rimandare il test di screening.

La valutazione dell'AER può essere effettuata con tre modalità: 1) misurazione del rapporto albumina/creatinina (A/C) su un campione di urina (metodo preferito); 2) raccolta delle 24 ore; 3) raccolta temporizzata (per esempio su 4 ore o durante la notte).

L'analisi sul campione di urine (occasionale o preferibilmente del mattino) per il calcolo del rapporto A/C è una metodica di screening adeguata e raccomandata dalla maggior parte delle autorità scientifiche (37-38). Al contrario, la misurazione della sola albuminuria senza il dosaggio contemporaneo della creatininuria è meno costosa ma suscettibile di falsi positivi e negativi per le possibili variazioni della concentrazione urinaria, e non è pertanto raccomandata. La misurazione sulla raccolta temporizzata è talora preferita, come test di conferma, per la sua maggiore accuratezza.

Lo screening è raccomandato annualmente nel diabete tipo 1 con durata del diabete $>$ 5 anni, in tutti i diabetici di tipo 2 iniziando al momento della diagnosi di diabete e nelle donne diabetiche in gravidanza. Infatti, ne diabete gestazionale la microalbuminuria in assenza di infezioni delle vie urinarie è un forte indice predittivo di pre-eclampsia.

A causa della variabilità dell'escrezione urinaria di albumina (AER), prima di considerare un soggetto come micro/macroalbuminurico è necessario riscontrare valori anormali in almeno due su tre test misurati nell'arco temporale di 6 mesi (Tabella 13). Le linee-guida canadesi elencano, inoltre, una serie di condizioni (Tabella 14) che suggeriscono la presenza di nefropatia non diabetica e che pongono indicazione alla visita nefrologica per ulteriori accertamenti.

La maggior parte degli esperti concorda nel raccomandare una sorveglianza semestrale della micro/macroalbuminuria sia per valutare la risposta alla terapia, che per monitorare la progressione della malattia. Si ritiene, inoltre, che riportare i valori di microalbuminuria nella o vicino alla normalità possa miglio-

Tabella 14
Alterazioni suggestive di una causa non diabetica della patologia renale in un paziente diabetico

- Assenza di retinopatia o neuropatia
- Persistente ematuria micro- o macroscopica
- Sintomi o segni di patologia sistemica
- Rapido aumento della creatininemia
- Elevati livelli di creatininemia con proteinuria scarsa o assente
- Storia familiare di patologia renale non diabetica (es. sindrome di Alport, rene policistico)
- Breve durata di malattia diabetica

Tabella 15
Stadi della malattia renale cronica

STADIO	DESCRIZIONE	GFR (ml/min per 1,73 m²)
1	Danno renale* con GFR normale o aumentato	$\geq$ 90
2	Danno renale* con GFR lievemente ridotto	60-89
3	Moderata riduzione del GFR	30-59
4	Grave riduzione del GFR	15-29
5	Insufficienza renale terminale	$<$ 15 o dialisi

*Il danno renale è definito dalla presenza di anormalità del sedimento urinario, ematochimiche, anatomopatologiche o degli esami strumentali.

rare la prognosi renale e cardiovascolare, sebbene ciò non sia stato formalmente valutato in studi prospettici.

La creatinina sierica dovrebbe essere misurata annualmente per la stima del GFR in tutti gli adulti con diabete indipendentemente dal grado d'escrezione urinaria di albumina. La creatinina sierica da sola non dovrebbe essere usata come misura della funzionalità renale, ma piuttosto essere utilizzata per stimare il volume filtrato glomerulare, utilizzando la formula di Cockcroft-Gault o l'equazione dello studio MDRD modificata secondo Levey (39). La stima del GFR può essere facilmente calcolata andando all'indirizzo: www.kidney.org/professionals/dogi/gfr_calculator.cmf. Sarebbe, inoltre, opportuno che i laboratori di analisi riportassero insieme al valore della creatininemia quello del filtrato glomerulare stimato.

Sia l'AER che la funzionalità renale sono utilizzate per la stadiazione della nefropatia diabetica. La stadiazione di Mogensen si basa primariamente sull'AER, mentre quella più recente della National Kidney Foundation si basa principalmente sui livelli stimati di GFR (40) (Tabella 15). Il documento dell'ADA insiste in modo particolare sull'importanza di stimare il filtrato glomerulare in tutti gli adulti con diabete indipendentemente dal livello di AER. Tale raccomandazione si basa su alcuni studi che hanno dimostrato come in una notevole percentuale di soggetti diabetici adulti vi sia una diminuzione del GFR in assenza di un aumento dell'AER (41-42), ed è finalizzata a evitare che lo screening per la sola AER porti alla mancata identificazione di un considerevole numero di casi di IRC. L'analisi prospettica del *Casale Monferrato Study* ha, tuttavia, messo in evidenza in un coorte di popolazione di diabetici tipo 2 il maggior ruolo predittivo sulla mortalità dell'AER rispetto al GFR stimato (43).

Se il filtrato glomerulare stimato è < 60 ml·min^{-1}·1,73 m^{-2} è importante valutare la presenza di complicanze della malattia renale cronica (anemia, malnutrizione, iperparatiroidismo, deficit di vitamina D). Inoltre, la consulenza di un medico esperto di nefropatia diabetica va considerata quando il GFR è < 60 ml·min^{-1}·1,73 m^{-2} o se vi sono difficoltà nella gestione dell'ipertensione o dell'ipercaliemia. È necessaria la consulenza nefrologica quando il GFR è < 30 ml·min^{-1}·1,73 m^{-2}; una consulenza precoce in questi pazienti ha, infatti, dimostrato di ridurre i costi, di migliorare la qualità della cura e di ritardare l'ingresso in dialisi (44-45).

Nello studio *Quadri* lo screening per escludere la presenza di microalbuminuria era eseguito annualmente solo dal 68% dei soggetti diabetici intervistati. Inoltre, in base ai risultati degli *Indicatori di qualità dell'assistenza diabetologica in Italia* redatti dall'AMD risulta che la percentuale di soggetti diabetici in cui viene eseguito il monitoraggio della funzionalità renale è del 48,1% nei soggetti con diabete tipo 2 e del 58,6% nei soggetti con diabete tipo 1.

Bibliografia

1. Garg JP, Bakris GL: Microalbuminuria: marker of vascular dysfunction, risk factor for cardiovascular disease. *Vasc Med* 2002;7:35-43.
2. Klausen K, Borch-Johnsen K, Feldt-Rasmussen B, Jensen G, Clausen P, Scharling H, Appleyard M, Jensen JS: Very low levels of microalbuminuria are associated with increased risk of coronary heart disease and death independently of renal function, hypertension, and diabetes. *Circulation* 2004;110:32-35.
3. Gall MA, Hougaard P, Borch-Johnsen K, Parving HH: Risk factors for development of incipient and overt diabetic nephropathy in patients with non-insulin dependent diabetes mellitus: prospective, observational study. *BMJ* 1997;314:783-788.
4. Ravid M, Lang R, Rachmani R, Lishner M: Long-term renoprotective effect of angiotensin-converting enzyme inhibition in non-insulin-dependent diabetes mellitus: a 7-year follow-up study. *Arch Intern Med* 1996;156:286-289.
5. Reboldi GP, Quintiliani G, Bueti A: Nefropatia ed ipertensione nel diabete di tipo 2. Il Diabete Mellito in Italia: Complicanze (II). *Il Diabete* 2004;348-358.
6. Reichard P, Nilsson BY, Rosenqvist U: The effect of long-term intensified insulin treatment on the development of microvascular complications of diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993;329:304-309.
7. The Diabetes Control and Complications (DCCT) Research Group: Effect of intensive therapy on the development and progression of diabetic nephropathy in the Diabetes Control and Complications Trial. *Kidney Int* 1995;47:1703-1720.
8. The Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group. Retinopathy and nephropathy in patients with type 1 diabetes four years after a trial of intensive therapy. *N Engl J Med* 2000;342:381-389.
9. Writing Team for the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group: Sustained effect of intensive treatment of type 1 diabetes mellitus on development and progression of diabetic nephropathy: the Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC) study. *JAMA* 2003;290:2159-2167.
10. Shichiri M, Kishikawa H, Ohkubo Y, Wake N: Long-term results of the Kumamoto Study on optimal diabetes control in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2000;23(Suppl 2):B21-B29.
11. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group: Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998;352:837-853.
12. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group: Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet* 1998;352:854-865.
13. ADVANCE Collaborative Group, Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Billot L, Woodward M, Marre M, Cooper M, Glasziou P, Grobbee D, Hamet P, Harrap S, Heller S, Liu L, Mancia G, Mogensen CE, Pan C, Poulter N, Rodgers A, Williams B, Bompoint S, de Galan BE, Joshi R, Travert F: Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:2560-2572.
14. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HA: 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;359:1577-1589.
15. Breyer JA, Bain RP, Evans JK, Nahman NS Jr, Lewis EJ, Cooper M, McGill J, Berl T: Predictors of the progression of renal insufficiency in patients with insulin-dependent diabetes and overt diabetic nephropathy. The Collaborative Study Group. *Kidney Int* 1996;50:1651-1658.
16. Rossing K, Christensen PK, Hovind P, Tarnow L, Rossing P, Parving HH: Progression of nephropathy in type 2 diabetic patients. *Kidney Int* 2004;66:1596-1605.
17. UK Prospective Diabetes Study Group: Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *BMJ* 1998;317:703-713.

18. Peterson JC, Adler S, Burkart JM, Greene T, Hebert LA, Hunsicker LG, King AJ, Klahr S, Massry SG, Seifter JL: Blood pressure control, proteinuria, and the progression of renal disease. The Modification of Diet in Renal Disease Study. *Ann Intern Med* 1995;123:754-762.
19. Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP, Rohde RD: The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy: the Collaborative Study Group. *N Engl J Med* 1993;329: 1456-1462.
20. Laffel LM, McGill JB, Gans DJ: The beneficial effect of angiotensin-converting enzyme inhibition with captopril on diabetic nephropathy in normotensive IDDM patients with microalbuminuria: North American Microalbuminuria Study Group. *Am J Med* 1995;99:497-504.
21. Bakris GL, Williams M, Dworkin L, Elliott WJ, Epstein M, Toto R, Tuttle K, Douglas J, Hsueh W, Sowers J: Preserving renal function in adults with hypertension and diabetes: a consensus approach: National Kidney Foundation Hypertension and Diabetes Executive Committees Working Group. *Am J Kidney Dis* 2000;36:646-661.
22. Trialist Group. Should all patients with type 1 diabetes mellitus and microalbuminuria receive angiotensin-converting enzyme inhibitors? A meta-analysis of individual patient data. ACE Inhibitors in Diabetic Nephropathy. *Ann Intern Med* 2001;134:370-379.
23. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators: Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. *Lancet* 2000;355:253-259.
24. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, Berl T, Pohl MA, Lewis JB, Ritz E, Atkins RC, Rohde R, Raz I: Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001;345:851-860.
25. Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, Keane WF, Mitch WE, Parving HH, Remuzzi G, Snapinn SM, Zhang Z, Shahinfar S: Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2001;345:861-869.
26. Parving HH, Lehnert H, Brochner-Mortensen J, Gomis R, Andersen S, Arner P: The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001;345:870-878.
27. Ruggenenti P, Fassi A, Ilieva AP, Bruno S, Iliev IP, Brusegan V, Rubis N, Gherardi G, Arnoldi F, Ganeva M, Ene-Iordache B, Gaspari F, Perna A, Bossi A, Trevisan R, Dodesini AR, Remuzzi G; Bergamo Nephrologic Diabetes Complications Trial (BENEDICT) Investigators. Preventing microalbuminuria in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2004;351:1941-1951.
28. Strippoli GF, Craig M, Craig JC:Antihypertensive agents for preventing diabetic kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev* CD004136, 2005.
29. 44th annual meeting of the European Association for the Study of Diabetes: Primary and secondary prevention of retinopathy and nephropathy: the DIRECT trials.
30. . Mauer M, Zinman B, Gardiner R, et al. Renal and retinal effects of enalapril and losartan in type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2009;361:40-51.
31. Mann J, Schmieder RE, McQueen M, Dyal L, Schumacher H, Pogue J, Wang X, Maggioni A, Budaj A, Chaithiraphan S, Dickstein K, Keltai M, Metsärinne K, Oto A, Parkhomenko A, Piegas LS, Svendsen TL, Teo KK, Yusuf S on behalf of the ONTARGET investigators: Renal outcomes with telmisartan, ramipril, or both, in people at high vascular risk (the ONTARGET study): a multicentre, randomised, double-blind, controlled trial. *Lancet* 2008;372:547-553.
32. Bakris GL, Ruilope L, Locatelli F, Ptaszynska A, Pieske B, de Champlain J, Weber MA, Raz I: Treatment of microalbuminuria in hypertensive subjects with elevated cardiovascular risk: results of the IMPROVE trial. *Kidney Int* 2007;72:879-885.
33. Reboldi GP: Dataset italiano dello studio EURODIAB. Il Diabete Mellito in Italia: Complicanze (II). *Il Diabete* 2004;358-67.
34. Boero R, Prodi E, Elia F, Porta L, Martelli S, Ferraro L, Quarello F: How well are hypertension and albuminuria treated in type II diabetic patients? *J Hum Hypertens* 2003;17:413-418.
35. Gaede P, Lund-Andersen H, Parving HH, Pedersen O: Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:580-591.
36. Kasiske BL, Lakatua JD, Ma JZ, Louis TA: A meta-analysis of the effects of dietary protein restriction on the rate of decline in renal function. *Am J Kidney Dis* 1998;31:954-961.
37. Eknoyan G, Hostetter T, Bakris GL, Hebert L, Levey AS, Parving HH, Steffes MW, Toto R: Proteinuria and other markers of chronic kidney disease: a position statement of the National Kidney Foundation (NKF) and the National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases (NIDDK). *Am J Kidney Dis* 2003;42:617-622.
38. Meigs JB, Larson MG, D'Agostino RB, Levy D, Clouse ME, Nathan DM, Wilson PW, O'Donnell CJ: Coronary artery calcification in type 2 diabetes and insulin resistance: the Framingham Offspring Study. *Diabetes Care* 2002;25:1313-1319.
39. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D: A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation: Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Ann Intern Med* 1999;130:461-470.
40. Kramer H, Molitch ME: Screening for kidney disease in adults with diabetes. *Diabetes Care* 2005;28:1813-1816.
41. Kramer HJ, Nguyen QD, Curhan G, Hsu CY: Renal insufficiency in the absence of albuminuria and retinopathy among adults with type 2 diabetes mellitus. *JAMA* 2003;289:3273-3277.
42. Tsalamandris C, Allen TJ, Gilbert RE, Sinha A, Panagiotopoulos S, Cooper ME, Jerums G: Progressive decline in renal function in diabetic patients with and without albuminuria. *Diabetes* 1994;43:649-655.
43. Bruno G, Merletti F, Bargero G, Novelli G, Melis D, Soddu A, Perotto M, Pagano G, Cavallo-Perin P: Estimated glomerular filtration rate, albuminuria and mortality in type 2 diabetes: the Casale Monferrato study. *Diabetologia* 2007;50:941-948.
44. Levinsky NG: Specialist evaluation in chronic kidney disease: too little, too late. *Ann Intern Med* 2002;137:542-543.
45. American Diabetes Association: Nephropathy in diabetes (Position Statement). *Diabetes Care* 2004;27(Suppl 1):S79-S83.

C. SCREENING E TRATTAMENTO DELLA RETINOPATIA DIABETICA

RACCOMANDAZIONI

Raccomandazioni generali

- Ottimizzare il compenso glicemico riduce il rischio e la progressione della retinopatia. (**Livello della prova I, Forza della raccomandazione A**)

- Ottimizzare il controllo pressorio riduce il rischio e la progressione della retinopatia. (**Livello della prova I, Forza della raccomandazione A**)
- La terapia con aspirina non previene la retinopatia diabetica e non aumenta il rischio di emorragie retiniche. (**Livello della prova I, Forza della raccomandazione A**)

Screening

- Gli adulti con diabete tipo 1 dovrebbero avere una prima valutazione del fundus oculi in dilatazione, eseguita da un oculista o da un operatore addestrato, entro 3-5 anni dall'insorgenza del diabete. (**Livello della prova III, Forza della raccomandazione B**)
- I pazienti con diabete tipo 2 dovrebbero avere una prima valutazione del fundus oculi in dilatazione, eseguita da un oculista o da un operatore addestrato, subito dopo la diagnosi di diabete. (**Livello della prova III, Forza della raccomandazione B**)
- I successivi esami, in entrambi i tipi di diabete, dovrebbero essere ripetuti almeno ogni 2 anni da un oculista o da un operatore addestrato specializzati ed esperti nel diagnosticare la presenza di retinopatia diabetica e capaci di curarne la gestione. Una valutazione meno frequente può essere presa in considerazione su indicazione di un oculista. Se la retinopatia è in progressione, l'esame dovrà essere effettuato più frequentemente. (**Livello della prova III, Forza della raccomandazione B**)
- Le donne diabetiche che pianificano una gravidanza dovrebbero essere sottoposte a un esame completo dell'occhio ed essere informate sui rischi dello sviluppo o della progressione della retinopatia diabetica. (**Livello della prova III, Forza della raccomandazione B**)
- Le donne diabetiche in gravidanza dovrebbero essere sottoposte a un esame completo alla conferma della gravidanza e al follow-up durante l'intera gravidanza (in assenza di lesioni, almeno ogni 3 mesi fino al parto; in presenza di retinopatia di qualsiasi gravità, a giudizio dell'oculista) e nel primo anno dopo il parto. (**Livello della prova III, Forza della raccomandazione B**)
- Lo screening non è suggerito nelle donne con diabete mellito gestazionale perché non ad alto rischio di sviluppare una retinopatia diabetica. (**Livello della prova III, Forza della raccomandazione B**)
- Lo screening della retinopatia diabetica può essere eseguito mediante una o più delle seguenti metodiche: oftalmoscopia (diretta e/o indiretta) con pupille dilatate; fotografie a colori o in bianco e nero del fondo oculare. (**Livello della prova V, Forza della raccomandazione C**)
- La fluorangiografia retinica non è indicata come strumento per lo screening della retinopatia diabetica. (**Livello della prova VI, Forza della raccomandazione D**)

Diagnosi

- La fluorangiografia retinica non è indicata come strumento per la diagnosi della retinopatia diabetica. (**Livello della prova VI, Forza della raccomandazione D**)
- Il ricorso alla fluorangiografia retinica, finalizzata al trattamento laser, è necessario in tutti i casi in cui le lesioni necessitino di un'interpretazione patogenetica, impossibile sulla base del solo esame clinico. In particolare:
  - interpretazione patogenetica dell'edema maculare;
  - individuazione di neovascolarizzazioni dubbie;
  - esatta definizione delle zone retiniche ischemiche;
  - studio della macula nei casi di perdita visiva non giustificata clinicamente.

  La fluoroangiografia è sconsigliata in gravidanza.

  (**Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B**)
- Inviare all'oculista in caso di:
  - **** improvvisa perdita della vista;
  - **** evidenza di distacco di retina;
  - *** neoformazione vasale;
  - *** emorragia pre-retinica;
  - *** presenza di rubeosi dell'iride;
  - *** inspiegata riduzione dell'acuità visiva;
  - ** essudato duro entro un diametro di disco della fovea;
  - ** edema maculare;
  - ** reperto retinico non spiegato;
  - ** retinopatia pre-proliferante

  (**Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B**)

  **** inviare immediatamente (entro 1 giorno);
  *** inviare urgentemente (1 settimana);
  ** inviare entro 4 settimane.

Trattamento

- La terapia laser riduce il rischio di perdita della vista nei pazienti con lesioni retiniche ad alto rischio. (**Livello della prova I, Forza della raccomandazione A**)
- Inviare sollecitamente i pazienti con qualsiasi livello di edema maculare, retinopatia diabetica non proliferante (RDNP) severa o qualsiasi retinopatia diabetica proliferante (RDP) alla valutazione di un oculista preparato ed esperto nella gestione della retinopatia diabetica. (**Livello della prova I, Forza della raccomandazione A**)

- Pazienti con edema maculare, grave RDNP o RDP richiedono un pronto consulto con un oculista esperto nel trattamento della retinopatia diabetica poiché la terapia laser di questo stadio, in particolare per pazienti con diabete mellito tipo 2 e grave RDNP, è associata a una riduzione del 90% di rischio di grave perdita di vista o necessità di intervento di vitrectomia. (**Livello della prova II, Forza della raccomandazione A**)
- Nei pazienti con retinopatia diabetica associata a elevato rischio di perdita della vista può essere preso in considerazione anche un intervento farmacologico (anti-VEGF). (**Livello della prova II, Forza della raccomandazione B**)
- Pazienti con gravi alterazioni della vista dovrebbero essere indirizzati alla riabilitazione. (**Livello della prova V, Forza della raccomandazione B**)

Follow-up

- La frequenza dei controlli deve essere:
  - ogni 2 anni, se la retinopatia diabetica non è presente;
  - annuale se è presente una retinopatia diabetica background lieve-moderata;
  - più precoce (3-6 mesi), se si sono manifestate nuove lesioni o se le lesioni sono peggiorate rispetto all'ultimo controllo; in presenza di essudati entro un diametro di disco dalla fovea; qualora il paziente sia ad alto rischio di progressione (rapido miglioramento del controllo glicemico, presenza di ipertensione arteriosa o complicanza renale).

  (**Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B**)

COMMENTO

La retinopatia diabetica è una complicanza vascolare altamente specifica del diabete mellito tipo 1 e del diabete mellito tipo 2. La sua prevalenza è strettamente correlata alla durata del diabete e, complessivamente, può considerarsi come la più frequente causa di nuovi casi di cecità tra gli adulti di età compresa tra 20-74 anni (1-3). La prevalenza della RDP è pari al 23% nei pazienti con diabete mellito tipo 1, 14% nei pazienti con diabete tipo 2 insulino-trattati e del 3% in pazienti con diabete mellito tipo 2 non insulino-trattati (4), mentre l'edema maculare si manifesta, rispettivamente, nell'11%, 15% e 4% dei gruppi su menzionati (5). Le più recenti casistiche su coorti di pazienti seguiti dai Servizi di Diabetologia italiani evidenziano una prevalenza di retinopatia del 42% e circa il 25% sono forme proliferanti o laser-trattate. La prevalenza di cecità è intorno allo 0,5%. L'incidenza di retinopatia nella popolazione diabetica italiana è pari a 5-7/100 pazienti-anno, con tassi superiori nel diabete tipo 1 e nel diabete tipo 2 in trattamento insulinico. Secondo i dati rilevati dai registri dell'Unione Italiana Ciechi, la retinopatia diabetica si colloca in Italia come la prima causa di ipovisione o di cecità legale in età lavorativa. L'incidenza di cecità da diabete è di 2-3 casi/100.000 abitanti/anno sotto i 70 anni, e di 6-12 casi/100.000 abitanti/anno sopra i 70 anni (6). È da segnalare come fra gli indicatori di processo previsti nel *file dati* dell'AMD non sia stato possibile finora includere l'esame del fundus oculi, per la mancanza di standardizzazione nella registrazione del dato fra i diversi centri.

Le evidenze scientifiche oggi disponibili hanno dimostrato che, mediante programmi di screening e trattamento della retinopatia diabetica, è possibile ridurre drasticamente la cecità da diabete. Nei paesi in cui tali programmi sono già stati applicati, è stata ottenuta una sostanziale riduzione della cecità da diabete, accompagnata da una importante riduzione del costo sociosanitario (7-10). In aggiunta alla glicemia (11-12), molti altri fattori sembrano aumentare il rischio di retinopatia diabetica. La presenza di nefropatia è associata alla retinopatia. L'ipertensione arteriosa è un ben definito fattore di rischio per lo sviluppo di edema maculare ed è associata alla presenza di RDP (13-14), così come la dislipidemia rappresenta anch'essa un fattore di rischio indipendente di retinopatia diabetica (15). Molti studi caso-controllo e prospettici controllati hanno segnalato come la gravidanza nel diabete tipo 1 possa aggravare la retinopatia. Durante la gravidanza e nel primo anno dopo il parto, la retinopatia può subire un transitorio peggioramento; la fotocoagulazione laser può minimizzare questo rischio (16-17).

Uno dei principali motivi della necessità di sottoporre i pazienti a screening per la retinopatia diabetica è l'ormai assodata efficacia della fotocoagulazione laser nella prevenzione della cecità. Due grandi studi sponsorizzati dai National Institutes of Health, il *Diabetic Retinopathy Study* (DRS) e l'*Early Treatment Diabetic Retinopathy Study* (ETDRS), dimostrano il rilevante beneficio terapeutico della fotocoagulazione.

Il DRS ha valutato se la fotocoagulazione (panretinica) poteva ridurre il rischio di perdita della vista nella RDP. Una perdita di vista di grado severo (cioè un'acuità uguale a 5/200 o meno) si poteva notare nel 15,9% degli occhi non trattati, contro il 6,4% di quelli trattati. Il beneficio era più ampio fra i pazienti le cui valutazioni basali rilevavano specifiche caratteristiche (principalmente neovascolarizzazione a livello del disco o emorragie a livello del vitreo con neovascolarizzazione retinica). Il 26% degli occhi con lesioni retiniche ad alto rischio appartenenti al gruppo di controllo progrediva verso una severa perdita del visus rispetto all'11% di quelli trattati. Dato il rischio di una modesta perdita dell'acuità visiva e di una contrazione del campo visivo derivante dalla chirurgia laser panretinica, tale terapia è stata consigliata principalmente per gli occhi che si avvicinino o raggiungano le caratteristiche di alto rischio.

Tuttavia, se viene eseguito un accurato follow-up, la fotocoagulazione panretinica non è indicata nella RDNP lieve e moderata. Quando, invece, la retinopatia è più grave, la fotocoagulazione panretinica dovrebbe essere presa in considerazione e non ritardata se l'occhio ha raggiunto lo stadio ad alto rischio di proliferazione. Nei pazienti in cui la retinopatia insorge in età più avanzata e che hanno una RDNP severa o una RDP non ad alto rischio, il pericolo di una grave perdita del visus e di una vitrectomia si riduce di circa il 90% quando viene praticata una fotocoagulazione laser (18). L'ETDRS ha stabilito il beneficio della fotocoagulazione focale laser negli occhi con edema maculare, in particolare in quelli con edema maculare clinicamente significativo. Dopo 2 anni il 20% degli occhi non trattati di questi pazienti aveva un raddoppio dell'angolo visivo (per esempio

da 20/50 a 20/100) rispetto all'8% degli occhi trattati. La fotocoagulazione laser sia nel DRS che nell'ETDRS è risultata efficace nel ridurre il rischio di un'ulteriore perdita della vista, ma generalmente non è risultata efficace nel far recuperare l'acuità visiva già diminuita. Quest'effetto preventivo, associato al fatto che i pazienti con RDP o edema maculare possono essere asintomatici, fornisce un forte supporto alla necessità di un programma di screening per la retinopatia diabetica. Le linee-guida sulla retinopatia diabetica prodotte dal NICE e dalla SID descrivono anche le indicazioni e i tempi consigliati per le consulenze oculistiche (19,20).

Il *Diabetic Retinopathy Vitrectomy Study* (DRVS) Group ha valutato i benefici dell'intervento di vitrectomia precoce (< 6 mesi) nel trattamento di emorragia vitreale grave (21) e di RDP molto grave (22). I progressi che si sono avuti nelle tecniche chirurgiche hanno portato in questi ultimi anni a una riduzione significativa degli effetti collaterali oltre che ad *outcome* visivi più favorevoli, suggerendo quindi l'indicazione dell'intervento di vitrectomia nelle forme di RDP avanzata (23) oltre che nell'edema maculare diffuso.

Sono in corso studi che stanno valutando l'efficacia sulla retinopatia diabetica di trattamenti con farmaci sistemici e locali. Recenti *report* di questi studi suggeriscono che la somministrazione intraoculare di agenti quali l'*anti-vascular endothelial growth factor* (anti-VEGF) o steroidi potrebbero essere efficaci nel ridurre l'edema maculare o la neovascolarizzazione retinica. In particolare, l'utilzzo del *pegaptanib*, un anti-VEGF, approvato per il trattamento della degenerazione maculare "umida" relata all'età, si è dimostrato utile nel di ridurre l'edema maculare e migliorare la vista rispetto a interventi di controllo (24). Inoltre, una revisione retrospettiva di pazienti trattati per l'edema maculare ha documentato anche una riduzione della neovascolarizzazione (25). Per quanto riguarda gli steroidi intraoculari, nonostante una recente metanalisi della Cochrane Collaboration (26) suggerisca inoltre l'utilità della iniezione intravitreale di steroidi o di sistemi impiantabili intraoculari per il loro graduale rilascio nella terapia dell'edema maculare associata al diabete, i risultati di un recente trial non hanno mostrato benefici dell'utilizzo del triamcinolone rispetto alla laser terapia (27).

Due recenti trial hanno valutato l'efficacia sulla retinopatia diabetica di farmaci bloccanti il sistema renina angiotensina, effetto questo suggerito dall'*EURODIAB Controlled Trial of Lisinopril in Insulin Dependent Diabetes Mellitus* (EUCLID) (28) che, pur essendo uno studio disegnato per valutare un *outcome* renale, aveva dimostrato un riduzione nel rischio di progressione della retinopatia diabetica in corso di trattamento con lisinopril rispetto al placebo.

Il *Diabetic Retinopathy Candesartan Trial* (DIRECT) ha indagato diabetici sia di tipo 1 (29) sia di tipo 2 (30). Nei diabetici di tipo 2 e retinopatia lieve o moderata, il trattamento con candesartan conferiva una riduzione non significata nel rischio di progressione (endpoint primario, HR = 0,87, IC 95% 0,70-1,08) e una regressione significativa del grado di retinopatia (endpoint secondario, HR = 1,34, IC 95% 1,08-1,68), indipendente dalle modificazioni pressorie.

Nei diabetici di tipo 1 normoalbuminurici, normotesi e senza retinopatia diabetica, l'utilizzo del candesartan determinava una riduzione dell'incidenza di retinopatia in un follow-up medio di 4,5 anni circa (HR = 0,82, IC 95% 0,67-1,00) ma non della sua progressione (HR = 1,02, IC 95% 0,80-1,31), cosa che invece si otteneva nello studio *RASS* (31) sempre in pazienti con diabete tipo 1 utilizzando sia enalapril sia losartan.

L o studio ADVANCE (*Action in Diabetes in Vascular Disease: Preterax and Diamicron MR Controlled Evaluation*) (32), che ha studiato solo diabetici di tipo 2, non ha invece documentato alcun beneficio sulla retinopatia diabetica da parte di un ACE-inibitore, il perindopril.

Bibliografia

1. Fong DS, Aiello L, Gardner TW, et al. Retinopathy in Diabetes. *Diabetes Care* 2004;27(Suppl 1):S84-S87.
2. Klein R, Klein BEK. Vision disorders in diabetes. In: Diabetes in America. 2nd ed. Bethesda, MD National Diabetes Data Group, National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases 1995;293-338.
3. Klein R, Klein BEK, Moss SE. Visual impairment in diabetes. *Ophthalmology* 1984;91:1-9.
4. Klein R, Klein BEK, Moss SE. Epidemiology of proliferative diabetic retinopathy. *Diabetes Care* 1992;15:1875-1891.
5. Klein R, Klein BEK, Moss SE, et al. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. IV. Diabetic macular edema. *Ophthalmology* 1984;91:1464-1474.
6. Porta M. Retinopatia Diabetica. *Il Diabete* 2004;16:343-347.
7. Kristinsson JK, Stefansson E, Jonasson F, Gislason I, Bjornsson S. Systematic screening for diabetic eye disease in insulin dependent diabetes. *Acta Ophthalmologica* 1994;72:72-78.
8. Kristinsson JK, Stefansson E, Jonasson F, Gislason I, Bjornsson S. Screening for eye disease in type 2 diabetes mellitus. *Acta Ophthalmologica* 1994;72:341-346.
9. Agardh E, Agardh C-D, Hansson-Lundblad C. The five-year incidence of blindness after introducing a screening programme for early detection of treatable diabetic retinopathy. *Diabetic Med* 1993; 10:555-59.
10. Backlund LB, Algvere PV, Rosenqvist U. New blindness in diabetes reduced by more than onethird in Stockholm County. *Diabetic Med* 1997;14:732-740.
11. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993;329:977-986.
12. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group: Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet* 1998;12:352:854-865.
13. Klein R, Moss SE, Klein BEK, et al. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. XI. The incidence of macular edema. *Ophthalmology* 1989;96:1501-1510.
14. Moss SE, Klein R, Klein BEK. Ten-year incidence of visual loss in a diabetic population. *Ophthalmology* 1994;101:1061-70.
15. Chew EY, Klein ML, Ferris FL III, et al. Association of elevated serum lipid levels with retinal hard exudate in diabetic retinopathy. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS) report 22. *Arch Ophthalmol.* 1996;114:1079-1084.
16. Fong DS, Aiello LP, Ferris FL 3rd, Klein R. Diabetic retinopathy. *Diabetes Care* 2004;27:2540-2553.
17. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group: Effect of pregnancy on microvascular complications in the diabetes control and complications trial. *Diabetes Care* 2000; 23:1084-1091.
18. Early Treatment of Diabetic Retinopathy Study Research Group. Early photocoagulation for diabetic retinopathy. ETDRS Report No. 9. *Ophthalmology* 1991;98:766-785.

19. Management of type 2 diabetes retinopathy - screening and early management (NICE guideline 2002). Inherited clinical guideline E. London: National Institute for Health and Clinical Excellence. Accessible al: http://guidance.nice.org.uk/CGE (visitato il 09/12/2009).
20. Linee-guida per lo screening, la diagnostica e il trattamento della retinopatia diabetica in Italia. A cura di: AMD, ANAAO-ASSOMED, Consorzio Mario Negri Sud, FAND-AID, FIMMG, Gruppo di Studio Complicanze Oculari della Società Italiana di Diabetologia, SID, SIR, SOI-APIMO-AMOI, Tribunale dei Diritti del Malato. 2002. Accessibile al: http://www.aemmedi.it/linee-guida-e-raccomandazioni/pdf/2002-screening-diagnostica-trattamento-retinopatia-diabetica.pdf (visitato il 09/12/2009).
21. The Diabetic Retinopathy Vitrectomy Study Research Group. Early vitrectomy for severe vitreous hemorrhage in diabetic retinopathy. Four-year results of a randomized trial: Diabetic Retinopathy Study report 5. *Arch Ophthalmol.* 1990;108:958-964.
22. The Diabetic Retinopathy Vitrectomy Study Research Group. Early vitrectomy for severe proliferative diabetic retinopathy in eyes with useful vision. Results of a randomized trial – Diabetic Retinopathy Vitrectomy Study report 3. *Ophthalmology.*1988;95:1307-1320.
23. Smiddy WE, Flynn HW. Vitrectomy in the management of diabetic retinopathy. *Surv Ophthalmol* 1999;43:491-507.
24. Cunningham ET Jr, Adamis AP, Altaweel M, et al. A phase II randomized double-masked trial of pegaptanib, an anti-vascular endothelial growth factor aptamer, for diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2005;112:1747-1757.
25. Adamis AP, Altaweel M, Bressler NM, et al. Changes in retinal neovascularization after pegaptanib (Macugen) therapy in diabetic individuals. *Ophthalmology* 2006;113:23-28.
26. Grover D, Li J, Chong CW. Intravitreal steroid for macular edema in diabetes. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;(1):CD005656.
27. Diabetic Retinopathy Clinical Research Network (DRCR.net), Beck RW, Edwards AR, Aiello LP, Bressler NM, Ferris F, Glassman AR, Hartnett E, Ip MS, Kim JE, Kollman C. Three-year follow-up of a randomized trial comparing focal/grid photocoagulation and intravitreal triamcinolone for diabetic macular edema. *Arch Ophthalmol* 2009;127:245-251.
28. Chaturvedi N, Sjolie AK, Stephenson JM, et al. Effect of lisinopril on progression of retinopathy in normotensive people with type 1 diabetes. The EUCLID Study Group. EURODIAB Controlled Trial of Lisinopril in Insulin-Dependent Diabetes Mellitus. *Lancet* 1998;351:28-31.
29. Chaturvedi N, Porta M, Klein R, Orchard T, Fuller J, Parving HH, Bilous R, Sjølie AK; DIRECT Programme Study Group. Effect of candesartan on prevention (DIRECT-Prevent 1) and progression (DIRECT-Protect 1) of retinopathy in type 1 diabetes: randomised, placebo-controlled trials. *Lancet* 2008;372:1394-1402.
30. Sjølie AK, Klein R, Porta M, Orchard T, Fuller J, Parving HH, Bilous R, Chaturvedi N; DIRECT Programme Study Group. Effect of candesartan on progression and regression of retinopathy in type 2 diabetes (DIRECT-Protect 2): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2008;372:1385-1393.
31. Patel A, ADVANCE Collaborative Group, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Woodward M, Billot L, Harrap S, Poulter N, Marre M, Cooper M, Glasziou P, Grobbee DE, Hamet P, Heller S, Liu LS, Mancia G, Mogensen CE, Pan CY, Rodgers A, Williams B. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial. *Lancet* 2007;370:829-840.
32. Mauer M, Zinman B, Gardiner R, et al. Renal and retinal effects of enalapril and losartan in type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2009;361:40-51.

D. SCREENING E TRATTAMENTO DELLA NEUROPATIA DIABETICA

RACCOMANDAZIONI

Raccomandazioni generali

- Ottimizzare il compenso glicemico riduce il rischio di insorgenza e progressione della neuropatia. (**Livello della prova I, Forza della raccomandazione A**)
- Lo screening della neuropatia deve essere eseguito in tutti i diabetici tipo 2 alla diagnosi e nei diabetici tipo 1 dopo 5 anni di durata della malattia. Le successive valutazioni devono avere cadenza annuale. (**Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B**)

Polineuropatia simmetrica distale (DPN)

- Lo screening della polineuropatia sensitivo-motoria simmetrica distale cronica deve essere effettuato utilizzando semplici test clinici, quali la valutazione della sensibilità pressoria mediante il monofilamento di 10 g e della sensibilità vibratoria all'alluce mediante diapason, preferibilmente inseriti in un sistema strutturato a punteggio. (**Livello della prova I, Forza della raccomandazione A**)
- Gli esami elettrofisiologici non sono necessari per lo screening della polineuropatia distale simmetrica, mentre sono utili per la diagnosi differenziale qualora le caratteristiche cliniche siano atipiche. (**Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B**)
- Qualora sia diagnosticata la polineuropatia simmetrica distale, è utile che il diabetico sia inserito in un programma di educazione specifico per il piede diabetico, allo scopo di prevenirne le ulcerazioni e le amputazioni. (**Livello della prova III, Forza della raccomandazione B**)

Neuropatia vegetativa

- Lo screening per la neuropatia vegetativa deve essere eseguito attraverso un'accurata anamnesi, integrata dall'esame dei riflessi cardiovascolari, in quanto i sintomi sono aspecifici e non consentono di porre diagnosi di disfunzione vegetativa. (**Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B**)
- I test cardiovascolari sono particolarmente utili: in presenza di sintomi suggestivi di disfunzione vegetativa, in presenza di alto rischio cardiovascolare o complicanze microangiopatiche (retinopatia o nefropatia diabetica), prima di un intervento chirurgico maggiore, nella preparazione di un programma di attività fisica, nei diabetici in scarso controllo glicemico. (**Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B**)
- Il trattamento farmacologico è indicato per alleviare i sintomi specifici della DPN e della neuropatia autonomica e migliorare la qualità della vita. (**Livello della prova I, Forza della raccomandazione A**)

COMMENTO

Polineuropatia simmetrica distale (DPN)

La DPN è una patologia eterogenea con diverse manifestazioni cliniche. È una patologia comune, con una prevalenza del 20-30% circa nei diabetici adulti. Uno studio multicentrico italiano condotto su pazienti diabetici tipo 2, che ha coinvolto 109 centri diabetologici per un totale di 8757 pazienti reclutati, riporta una prevalenza di neuropatia periferica del 32,3% e dimostra come la severità della malattia aumenti con l'aumentare dell'età e della durata di malattia (1). Uno studio condotto in Piemonte in una coorte di diabetici tipo 1 ha mostrato una prevalenza di polineuropatia del 28,5% (2). Tra i fattori di rischio vi sono il compenso metabolico, la pressione arteriosa, i lipidi plasmatici, la durata del diabete, l'indice di massa corporea, il fumo di sigaretta e il consumo di alcool (3). Negli ultimi anni sono state proposte numerose classificazioni della DPN; una delle più utilizzate distingue la polineuropatia simmetrica generalizzata, suddivisa a sua volta in acuta sensitiva, cronica sensitivo-motoria e vegetativa, e le neuropatie focali e multifocali, comprendenti quella craniale, truncale, focale agli arti, prossimale motoria (3).

Lo screening della DPN deve essere effettuato utilizzando semplici test clinici, quali la valutazione della sensibilità pressoria mediante il monofilamento di 10 g e della sensibilità vibratoria all'alluce mediante diapason, preferibilmente inseriti in un sistema strutturato a punteggio come il Diabetic Neuropathy Index (Tabella 16) (4).

La valutazione della DPN è necessaria in quanto in più della metà dei casi è asintomatica, esponendo il paziente al rischio di lesioni ai piedi (16).

L'esame neurologico raccomandato è finalizzato alla identificazione della perdita della sensibilità protettiva (LOPS -Loss Of Protective Sensation) (16).

L'esame clinico iniziale è semplice e non richiede equipaggiamenti costosi. Può essere valutata utilizzando le seguenti tecniche (22):

- *Sensibilità pressoria:* monofilamento Semmes-Weinstein da 10 g
- *Sensazione vibratoria:* diapason calibrato a 128 Hz (sulla parte dorsale dell'alluce)
- *Discriminazione:* pin prick (dorso del piede, senza lesione della cute)
- *Sensazione tattile:* fiocco di cotone applicato sul dorso del piede
- *Riflessi:* riflesso evocato sul tendine di Achille.

Tabella 16
Diabetic Neuropathy Index (DNI) (4)

	PUNTEGGIO (PER OGNI LATO)
Ispezione del piede: • deformità • cute secca • callosità • infezione • ulcera	Normale = 0 Alterato = 1 (se ulcera + 1)
Riflessi achillei	Presente = 0 Con rinforzo = 0,5 Assente = 1
Sensibilità vibratoria dell'alluce	Presente = 0 Ridotta = 0,5 Assente = 1

Test positivo: > 2 punti.

Uno solo di tali test può essere utilizzato per la diagnosi di LOPS, ma sarebbe opportuno prevederne, durante l'esame di screening, almeno due, di solito il monofilamento e un altro test.

La riduzione della percezione della pressione tattile con monofilamento di 10 g e della sensibilità vibratoria sono i test più sensibili e specifici di rischio di ulcere podaliche (5-7).

La diagnosi di DPN è di esclusione, anche se raramente sono necessari esami complessi (16).

D'altra parte nei diabetici può essere presente una neuropatia non diabetica, che può essere efficacemente trattata.

Altre forme di neuropatia quali la polineuropatia demielinizzante infiammatoria cronica (CIDP), la carenza di vitamina B12, l'ipotiroidismo e l'uremia devono essere escluse prima di formulare la diagnosi di DPN. A tal fine, sono utili la rilevazione dei segni clinici, il dosaggio plasmatico della vitamina B12, della creatinina e lo screening della funzionalità tiroidea. Deficit di sensibilità distale con o senza sintomi neuropatici tipici sono altamente suggestivi di DPN; nei casi dubbi, è consigliabile richiedere una consulenza neurologica e l'esecuzione di esami elettrofisiologici (3).

Il DCCT e l'UKPDS hanno dimostrato che il primo passo per il trattamento della DPN deve essere il raggiungimento di uno stabile e ottimale controllo della glicemia.

Nei casi di neuropatia dolorosa è necessario instaurare un trattamento farmacologico (3). Sono attualmente disponibili diversi farmaci con efficacia confermata da trial controllati e randomizzati, tuttavia, a eccezione della duloxetina e del pregabalin, nessuno di essi è specificatamente autorizzato per il trattamento del dolore da DPN (8-10). È da sottolineare, inoltre, come il trattamento della neuropatia dolorosa sia spesso problematico a causa dell'efficacia non costante dei farmaci disponibili e dei frequenti eventi avversi, che rendono necessari la titolazione dei farmaci e il monitoraggio dell'efficacia e della sicurezza del trattamento; in caso di inefficacia o di eventi avversi, infatti, è necessario il passaggio da una classe di farmaci a un'altra.

Nella Tabella 17 sono riassunti i farmaci più usati per la DPN sintomatica (8,10,11,16,19,20).

Quali farmaci di seconda scelta, possono essere presi in considerazione gli oppioidi (tramadolo, ossicodone) (3,11). È stato ben dimostrato che la combinazione di gabapentin con un oppioide è in grado di produrre una maggiore analgesia a dosi più basse di ciascun farmaco (21).

Neuropatia vegetativa (DAN)

La DAN è una complicanza frequente del diabete mellito e si associa a un'aumentata mortalità (12). Si ritiene che interessi circa il 20% dei pazienti: la prevalenza oscilla dal 17 al 21% nel diabete tipo 1 e dal 16 al 22% nel diabete tipo 2, in rapporto alle metodiche diagnostiche utilizzate e alle caratteristiche della popolazione esaminata. Età, durata della malattia, tipo di diabete, compenso metabolico e fattori di rischio cardiovascolare sono fattori associati alla comparsa della complicanza (12,13).

Uno studio prospettico di coorte clinica, condotto nel 2000, ha valutato la relazione esistente tra il prolungamento dell'intervallo QT e la mortalità in diabetici tipo 1. In un follow-up di 5 anni, i pazienti che presentavano un maggiore rischio di morte avevano un QTc prolungato o erano affetti da neuropatia vegetativa (14). Queste importanti osservazioni sottolineano la

Tabella 17
Farmaci di prima scelta per il trattamento della DPN sintomatica

CLASSE	MOLECOLA	DOSE USUALE
Triciclici	Amitriptilina	10-75 mg/die
	Imipramina	25-75 mg/die
Anticonvulsivanti	Gabapentin	300-1200 mg/die
	Carbamazepina	200-400 mg/die
	Pregabalin	150-600 mg/die
Antidepressivi serotoninergici noradrenergici (SNRI)	Duloxetina	60-120 mg/die

Le dosi indicate si riferiscono a pazienti adulti. È preferibile iniziare con i dosaggi minori e aumentare lentamente la dose. La dose ottimale è la dose più bassa richiesta per il massimo di efficacia senza significativi effetti avversi.

necessità di una maggiore attenzione allo screening per la DAN, che potrebbe permettere una riduzione del rischio cardiovascolare e della mortalità nei diabetici affetti da tale complicanza.

Le manifestazioni cliniche della DAN sono numerose e possono interessare tutti gli apparati.

La neuropatia autonomica cardiovascolare, fattore di rischio per la CVD, è la forma clinicamente più importante di neuropatia autonomica (12,16). Vedere, a tale proposito, le raccomandazioni sull'uso dei test cardiovascolari del Gruppo di Studio SID "Neuropatia Diabetica" (23).

È possibile riscontrare tachicardia a riposo, intolleranza all'esercizio fisico, ipotensione ortostatica, ischemia cardiaca silente, sindrome da denervazione cardiaca e morte improvvisa.

Lo screening può essere effettuato con l'ausilio di una batteria di semplici e riproducibili test cardiovascolari, proposti da Ewing negli anni '70 del secolo scorso, che si basano sulla modificazione della frequenza cardiaca o della pressione arteriosa; mentre i primi esplorano prevalentemente la funzione cardiaca vagale, il test dell'ipotensione ortostatica valuta la funzione simpatica (15). I test della frequenza cardiaca più utilizzati sono il *deep breathing* (serie di espirazioni e inspirazioni profonde), la manovra di Valsalva (espirazione forzata contro resistenza) e il *lying-to-standing* (alzarsi e mettersi in piedi dopo essere stati sdraiati su un lettino). L'esecuzione di questi test richiede esclusivamente la disponibilità di uno sfigmomanometro e di un elettrocardiografo; sono disponibili in commercio anche software per l'esecuzione e la lettura dei test.

È da sottolineare che i test cardiovascolari sono soggetti a molti fattori confondenti, in particolare l'adeguatezza dello stimolo e l'età; sono quindi necessari valori di riferimento in rapporto

Tabella 18
Test per la neuropatia vegetativa (15)

TEST	MODALITÀ DI ESECUZIONE	INTERPRETAZIONE DEL TEST
Ipotensione ortostatica	Con il paziente supino, si misura la pressione arteriosa al braccio sinistro fino a che si stabilizza. Si invita quindi il paziente ad alzarsi in piedi rapidamente (entro 3 secondi) e si misura la pressione arteriosa ai tempi 30-60-90-120 secondi	Si ha ipotensione ortostatica se si rileva un calo della pressione sistolica di almeno 30 mmHg in due registrazioni successive; valori borderline 20-29 mmHg
Deep breathing	Il paziente respira al ritmo di 6 atti respiratori al minuto, 5 secondi per l'inspirazione e 5 secondi per l'espirazione, in posizione clinostatica. Si calcola la media delle differenze tra la massima frequenza in ispirazione e la minima in espirazione; oppure, si calcola il rapporto tra la media dei più lunghi intervalli RR nella espirazione e la media dei più brevi intervalli RR durante l'inspirazione	Normale > 15 battiti/minuto Borderline 11-15 battiti/minuto Patologico ≤ 10 battiti/minuto
Lying to standing	Dopo 5 minuti di riposo in posizione supina, il paziente si alza rapidamente in piedi. Si calcola il rapporto tra il più lungo intervallo RR intorno al 30° battito e il più corto intervallo RR intorno al 15° battito (30:15 ratio)	Normale > 1,03 Borderline 1,01-1,03 Patologico ≤ 1,0
Manovra di Valsalva	Il paziente è invitato a soffiare a glottide chiusa in un manometro e a mantenere una pressione di 40 mmHg per 15 secondi, al termine dei quali ritorna a respirare normalmente. Si calcola il Valsalva ratio dal rapporto tra l'intervallo RR più lungo dopo l'espirazione e quello più breve durante l'espirazione	Normale > 1,2 Borderline 1,11-1,2 Patologico ≤ 1,1

all'età, nonché cautela nell'interpretazione dei risultati in presenza di condizioni quali insufficienza respiratoria, scompenso cardiaco, uso di farmaci quali diuretici, α-litici, psicofarmaci.

Per uno screening ambulatoriale possono essere utilizzati tre test, la cosiddetta batteria ridotta dei test di Ewing (Tabella 18) (15). Si suggerisce l'utilizzo del test dell'ipotensione ortostatica + due test della frequenza cardiaca (*deep breathing* + manovra di Valsalva o *lying-to-standing*).

La neuropatia gastrointestinale è comune e può colpire qualsiasi tratto, provocando disfagia, gastroparesi, stipsi, diarrea, incontinenza fecale. La gastroparesi deve essere sospettata in pazienti con controllo glicemico irregolare, o con notevoli sintomi gastroenterici senza altre cause apparenti. In adulti con gastroparesi può essere effettuato un tentativo terapeutico con metoclopramide, domperidone o eritromicina (20). Come per la DPN questi interventi terapeutici non modificano la storia naturale della neuropatia, ma hanno un impatto positivo sulla qualità della vita.

La localizzazione urogenitale è causa di disfunzione vescicale e disfunzione erettile. Infine, possono essere compromessi sia la funzionalità delle ghiandole sudoripare, sia la capacità di riconoscimento dei segni dell'ipoglicemia, fino alla comparsa di un quadro anemico secondario a inappropriata secrezione di eritropoietina.

Bibliografia

1. Fedele D, Comi G, Coscelli C, Cucinotta D, Feldman EL, Ghirlanda G, Greene DA, Negrin P Santeusanio F. A multicenter study on the prevalence of diabetic neuropathy in Italy. Italian Diabetic Neuropathy Committee. *Diabetes Care* 1997;20:836-843.
2. Veglio M, Sivieri R. Prevalence of neuropathy in IDDM patients in Piemonte, Italy. The Neuropathy Study Group of the Italian Society for the Study of Diabetes, Piemonte Affiliate. *Diabetes Care* 1993;16:456-61.
3. Boulton AJ, Vinik AI, Arezzo JC, Bril V, Feldman EL, Freeman R, Malik RA, Maser RE, Sosenko JM, Ziegler D. Diabetic neuropathies: a statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2005;28:956-962.
4. Feldman EL, Stevens MJ, Thomas PK, Brown MB, Canal N, Green DA. A pratical two step quantitative clinical and electrophysiological assessment for the diagnosis and staging of diabetic neuropathy. *Diabetes Care* 1994;17:1281-1289.
5. American Diabetes Association: Standards of Medical Care in Diabetes. *Diabetes Care* 2007;30(Suppl):S4-S41.
6. Canadian Diabetes Association: Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Management of Diabetes in Canada. *Can J Diabetes* 2003;27(Suppl 2):S21-S23.
7. Scottish Intercollegiate Guidelines Network, SIGN 55: Management of Diabetes. Edinburgh, 2001.
8. McQuay HJ, Tramer M, Nye BA, Carroll D, Wiffen PJ, Moore RA. A systematic review of antidepressants in neuropathic pain. *Pain* 1998;75:160-161.
9. Raskin J, Smith TR, Wong K, Pritchett YL, D'Souza DN, Iyengar S, Wernicke JF. Duloxetine versus routine care in the long-term management of diabetic peripheral neuropathic pain. *J Palliat Med* 2006;9:29-40.
10. Rosenstock J, Tuchman M, LaMoreaux L, Sharma U. Pregabalin for the treatment of painful diabetic peripheral neuropathy: a double-blind, placebo-controlled trial. *Pain* 2004;110:628-633.
11. Argoff CE, Backonja MM, Belgrade MJ, Bennett GJ, Clark MR, Cole BE, Fishbain DA, Irving GA, McCarberg BH, McLean MJ. Consensus guidelines: treatment planning and options. Diabetic peripheral neuropathic pain. *Mayo Clin Proc* 2006;81(Suppl 4):S12-S25.
12. Vinik AI, Maser RE, Mitchell BD, Freeman R. Diabetic Autonomic Neuropathy. *Diabetes Care* 2003;26:1553-1579.
13. Witte DR, Tesfaye S, Chaturvedi N, Eaton SE, Kempler P, Fuller JH. EURODIAB Prospective Complications Study Group. Risk factors for cardiac autonomic neuropathy in type 1 diabetes mellitus. *Diabetologia* 2005;48:164-167.
14. Veglio M, Sivieri R, Chinaglia A, Scaglione L, Cavallo-Perin P. QT interval prolongation and mortality in type 1 diabetic patients: a 5-year cohort prospective study. Neuropathy Study Group of the Italian Society of the Study of Diabetes, Piemonte Affiliate. *Diabetes Care* 2000;23:1381-383.
15. Ewing DJ, Martyn CN, Young RJ, Clarke BF. The value of cardiovascular autonomic function tests: 10 years experience in diabetes. *Diabetes Care* 1985;8:491-498.
16. ADA. Standard of Medical Care in Diabetes 2009. *Diabetes Care* 2009;32:S13-S61.
17. Canadian Diabetes Association 2008 Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Management of Diabetes in Canada. *Can J Diabetes* 2008;32(Suppl 1):S140-S143.
18. AACE Diabetes Mellitus Guidelines. *Endocr Pract* 2007;13(Suppl 1): 2007-51.
19. ICSI-Institute for Clinical Systems Improvement - Health Care Guideline: Diagnosis and Management of Type 2 Diabetes Mellitus in Adults - Twelfth Edition March 2008; p.50.
20. Royall College of Physicians of London - NICE clinical guidelines on Type 2 diabetes 2008, p.235-240.
21. Gilron I, Bailey JM, Tu D, et al. Morphine, gabapentin, or theircombination for neuropathic pain. *N Engl J Med* 2005; 352:1324-1334.
22. International Consensus on the Diabetic Foot & Practical Guidelines on the Management and Prevention of the Diabetic Foot. International Working Group on the Diabetic Foot/ Consultative Section of IDF 2007.
23. Spallone V, Bax G, Bellavere F, Esposito K, Melga P, Morganti R, Quadri R, Scionti L, Viviani G, per il Gruppo di Studio SID "Neuropatia Diabetica". Raccomandazioni sull'uso dei test cardiovascolari nella diagnosi di neuropatia autonomica diabetica. *Il Diabete* 2007;19:197-223.

E. DISFUNZIONE ERETTILE

RACCOMANDAZIONI

- La diagnosi di disfunzione erettile (DE) equivale al riscontro di disfunzione endoteliale e quindi implica un forte rischio di complicanze aterosclerotiche. Ciò comporta la necessità di un approfondimento diagnostico cardiovascolare. (**Livello della prova I, Forza della raccomandazione A**)
- La presenza di DE nei diabetici tipo 2 va ricercata già alla diagnosi e poi rivalutata una volta l'anno. Nei diabetici tipo 1 la DE va ricercata in presenza di una lunga durata di malattia (> 10 anni) o di complicanze croniche, in particolare neuropatia e vasculopatia. (**Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B**)

- Lo screening, da effettuare periodicamente, consiste esclusivamente nel porre la domanda: "Negli ultimi sei mesi ha notato modifiche rilevanti nei rapporti sessuali?". (**Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B**)
- La risposta positiva impone di instaurare un percorso diagnostico composto da:
  - International Index of Erectile Function (IIEF-15* o IIEF-5) (1,2)
  - anamnesi
  - obiettività
  - esami di laboratorio (indice di testosterone libero, prolattina, TSH, PSA).
  - Una valutazione dei test vegetativi cardiovascolari può essere utile.

  (**Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B**)
- Non sono in genere necessarie altre indagini a meno che non si preveda la necessità di intervenire chirurgicamente. (**Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B**)
- Il trattamento medico prevede l'utilizzo dei farmaci inibitori della PDE-5 (sildenafil, vardenafil, tadalafil) tenendo in considerazione le specifiche caratteristiche farmacocinetiche e in particolare la loro durata d'azione (4 ore per sildenafil e vardenafil, oltre 17 ore per tadalafil). Il calo ponderale, l'attività fisica e il miglioramento del controllo glicemico possono essere d'aiuto. (**Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B**)

* L'IIEF-15 consente, in rapporto al punteggio ottenuto, di classificare la DE in: grave (< 10), moderata (11-16), lieve (17-26), assente (26-30) (1).

COMMENTO

Definizione: in accordo alla NIH *Consensus Conference on Impotence* per DE si deve intendere la "incapacità del maschio a ottenere e mantenere l'erezione del pene sufficiente a permettere un rapporto sessuale soddisfacente". Tale incapacità deve essere persistente.

La DE ha, nei diabetici, una prevalenza tre volte superiore di quella riscontrata nei soggetti non diabetici. Essa è spesso correlata alla presenza di una neuropatia periferica e/o di una vasculopatia.

Considerato il forte rischio di complicanze arteriosclerotiche nei soggetti con DE, in particolare se in trattamento con PDE-inibitori, va calcolato il rischio cardiovascolare utilizzando eventualmente l'algoritmo proposto dalla Second Princeton Consensus Conference (3).

La situazione italiana è stata descritta con studi di popolazione, da Parazzini e coll. (4) nella popolazione generale e da Fedele e coll. (5-7) e De Berardis e coll. (8) nei diabetici. In 2010 maschi, intervistati da 143 medici di medicina generale, Parazzini riporta una prevalenza della DE del 12,8% strettamente correlata all'età e alla presenza di fattori di rischio quali in particolare cardiopatia, diabete, ipertensione, neuropatia e fumo.

In 9868 diabetici, afferenti a 178 Servizi di Diabetologia, Fedele e coll. (5) riscontrano una prevalenza media del 35,8%.

Un'analisi in rapporto al tipo di diabete (6) evidenzia nei 1383 tipo 1 una prevalenza più elevata (51%) di quella riscontrata nei 8373 tipo 2 (37%). Anche nei diabetici la prevalenza è strettamente correlata all'età, al fumo, alla durata di malattia e alla presenza di altre complicanze croniche.

L'incidenza della DE nei diabetici, valutata in 1010 soggetti con un follow-up di 2,8 anni (7), è risultata di 68 casi/1000-anno, più che doppia pertanto di quella riportata dal Massachusetts Male Aging Study nella popolazione generale statunitense (2,8%) (9). A un'analisi multivariata risultano predittori significativi di DE l'età, la durata del diabete, la nefropatia e l'ipertensione (9).

Uno studio successivo coordinato dall'Istituto Mario Negri Sud (8) svolto su 1460 diabetici tipo 2 conferma una prevalenza della DE del 34% associata più frequentemente a depressione e a una peggiore qualità di vita.

Bibliografia

1. Rosen RC, Riley A, Wagner G, Osterloh IH, Kirkpatrick J, Mishra A. The international index of erectile function (IIEF): a multidimensional scale for assessment of erectile dysfunction. *Urology* 1997;49:822-830.
2. Rosen RC, Cappelleri JC, Smith MD, Lipsky J, Pena BM. Development and evaluation of an abridged, 5-item version of the International Index of Erectile Function (IIEF-5) as a diagnostic tool for erectile dysfunction. *Int J Impot Res* 1999;11:319-326.
3. Kostis JB, Jackson G, Rosen R, Barrett-Connor E, Billups K, Burnett AL, Carson C 3rd, Cheitlin M, Debusk R, Fonseca V, Ganz P, Goldstein I, Guay A, Hatzichristou D, Hollander JE, Hutter A, Katz S, Kloner RA, Mittleman M, Montorsi F, Montorsi P, Nehra A, Sadovsky R, Shabsigh R. Sexual dysfunction and cardiac risk (the Second Princeton Consensus Conference). *Am J Cardiol* 2005;96:313-321.
4. Parazzini F, Menchini Fabris F, Bortolotti A, Calabro A, Chatenoud L, Colli E, Landoni M, Lavezzari M, Turchi P, Sessa A, Mirone V. Frequency and determinants of erectile dysfunction in Italy. *Eur Urology* 2000;37:43-9.
5. Fedele D, Coscelli C, Santeusanio F, Bortolotti A, Chatenoud L, Colli E, Landoni M, Parazzini F. Erectile dysfunction in diabetic subjects in Italy. Gruppo Italiano Studio Deficit Erettile nei Diabetici. *Diabetes Care* 1998;21:1973-1977.
6. Fedele D, Bortolotti A, Coscelli C, Santeusanio F, Chatenoud L, Colli E, Lavezzari M, Landoni M, Parazzini F. Erectile dysfunction in type 1 and type 2 diabetics in Italy. *Intern J Epidemiol* 2000;29:524-531.
7. Fedele D, Coscelli C, Cucinotta D, Forti G, Santeusanio F, Viaggi S, Fiori G, Velona T, Lavezzari M; Diade Study Group. Incidence of erectile dysfuncion in Italian men with diabetes. *J Urology* 2001;166:1368-1371.
8. De Berardis G, Franciosi M, Belfiglio M, Di Nardo B, Greenfield S, Kaplan SH, Pellegrini F, Sacco M, Tognoni G, Valentini M, Nicolucci A; Quality of Care and Outcomes in Type 2 Diabetes (QuED) Study Group. Erectile dysfunction and quality of life in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2002;25:284-291.
9. Feldman HA, Goldstein I, Hatzichriston DG, Krane RJ, McKinlay JG. Impotence and its medical and psychosocial correlates: results of the Massachusetts Male Aging Study. *J Urology* 1994;151:54-61.

F. CURA DEL PIEDE

RACCOMANDAZIONI

Screening e prevenzione

- Tutti i pazienti con diabete mellito devono essere sottoposti a un esame completo del piede almeno una volta all'anno. Nei pazienti a elevato rischio l'ispezione dei piedi deve essere effettuata a ogni visita. (**Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B**)

- Al momento dello screening devono essere individuati i fattori di rischio per il piede diabetico. Il controllo successivo può essere programmato in base al rischio o alla presenza di lesioni (Tabella 19 e Tabella 20). (**Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B**)

- A tutti i diabetici deve essere garantito un programma educativo sul piede diabetico (Tabella 21). (**Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B**)

- Un team per la cura del piede diabetico dovrebbe includere medici specializzati nella cura del piede diabetico, personale con competenze in campo educativo e personale addestrato per la cura del piede diabetico (podologi e/o infermieri addestrati). (**Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B**)

- È necessario prestare particolare attenzione ai soggetti anziani (età > 70 anni), specialmente se vivono soli, se hanno una lunga durata di malattia, problemi visivi ed economici, in quanto a maggior rischio di lesioni al piede. (**Livello della prova III, Forza della raccomandazione B**)

- È necessario organizzare percorsi assistenziali specifici per la gestione del piede diabetico nei diabetici che vivono in strutture di cura particolari (lungodegenze) o che seguono un programma di cure domiciliari. (**Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B**)

- Ai pazienti con piede a rischio di lesioni devono essere prescritte calzature di qualità e plantari per ridurre i picchi di pressione a livello della superficie plantare del piede. (**Livello della prova II, Forza della raccomandazione B**)

Modalità della visita

- L'esame del piede deve includere la valutazione anamnestica di pregresse ulcere e amputazioni, l'ispezione, la palpazione, la valutazione della percezione della pressione (con il monofilamento di Semmes-Weinstein da 10 g) e della vibrazione (con diapason 128 Hz o con il biotesiometro). (**Livello della prova I, Forza della raccomandazione A**)

- Lo screening per l'arteriopatia periferica dovrebbe prevedere la valutazione della presenza di claudicatio, la rilevazione dei polsi pedidei e la misurazione dell'indice caviglia/braccio (ABI). (**Livello della prova III, Forza della raccomandazione B**)

Trattamento

- I diabetici con ulcere in atto o pregresse devono essere trattati da un team multidisciplinare, con esperienza nella gestione delle ulcere al piede, per prevenire la ricomparsa delle ulcere e le amputazioni. (**Livello della prova III, Forza della raccomandazione B**)

- L'organizzazione dell'assistenza ai pazienti con una lesione del piede dovrebbe essere strutturata su tre livelli: 1° livello (screening e diagnosi); 2° livello (medicazioni, piccola chirurgia, scarico delle lesioni neuropatiche plantari); 3° livello (procedure di rivascolarizzazione distali, chirurgiche ed endoluminali, interventi di chirurgia ortopedica, sia di urgenza che di elezione). (**Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B**)

- È indicato il ricorso al ricovero ospedaliero urgente in tutti i pazienti che presentino uno dei seguenti quadri clinici:
  - ischemia critica;
  - infezione grave.

  (**Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B**)

- Entro 24 ore dalla evidenza di ulcera o infezione a carico del piede è utile richiedere la consulenza di un team multidisciplinare esperto nella cura del piede, al fine di mettere in atto le seguenti azioni:
  - trattamento in urgenza delle infezioni severe (flemmone, gangrena, fascite necrotizzante)
  - appropriata gestione dell'ulcera, sbrigliamento, trattamento chirurgico dell'osteomielite, medicazione;
  - avvio della terapia antibiotica sistemica (spesso di lunga durata) per le celluliti o le infezioni ossee;
  - scarico delle lesioni;
  - studio e trattamento dell'insufficienza arteriosa;
  - studio radiologico (tradizionale e RMN), eventuale biopsia ossea in caso di sospetta osteomielite,
  - ottimizzazione del compenso glicemico.

  (**Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B**)

- Il paziente vasculopatico con ulcera deve essere indirizzato a procedure di rivascolarizzazione distali chirurgiche ed endoluminali, sia di urgenza, sia di elezione. (**Livello della prova III, Forza della raccomandazione B**)

- Le tecniche endovascolari sono di prima scelta per il trattamento di tutte quelle condizioni in cui è possibile raggiungere lo stesso risultato clinico ottenibile con tecniche chirurgiche, come il bypass. (**Livello della prova III, Forza della raccomandazione B**)
- Nel trattamento dell'ulcera neuropatica plantare, in assenza di ischemia ($TcPO^2 > 30$ mmHg), è indicato l'uso di un apparecchio deambulatorio di scarico in gesso o fibra di vetro. (**Livello della prova II, Forza della raccomandazione B)**
- Nella fase acuta del piede di Charcot, in attesa della sua risoluzione e al fine di evitare le deformità, è indicato l'impiego di un tutore rigido associato allo scarico assoluto del piede per un periodo variabile da 3 a 6 mesi. (**Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B**)
- Non ricorrere all'amputazione maggiore sino a che non sia stata effettuata una dettagliata valutazione vascolare e sia presente una o più delle seguenti condizioni:
  - un dolore ischemico a riposo che non possa essere gestito con analgesici o ricorrendo alla rivascolarizzazione;
  - un'infezione che metta in pericolo di vita e che non possa essere trattata in altro modo;
  - un'ulcera che non tenda a guarire e che sia accompagnata da un disagio più grave di quello conseguente a un'amputazione.

  (**Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B**)

- La pressione negativa è indicata come terapia nel trattamento delle ulcere diabetiche non vascolari. (**Livello della prova II, Forza della raccomandazione B**)
- Gli innesti autologhi di colture cellulari riducono i tempi di guarigione delle ulcere neuropatiche, specie se localizzate in sede dorsale. (**Livello della prova II, Forza della raccomandazione B**)
- Nei pazienti con pregressa ulcera è indicata la prescrizione di ortesi (calzature idonee e plantari su misura) per la prevenzione delle recidive. (**Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B**)

Tabella 19
Livello di rischio per l'insorgenza di piede diabetico

Non a rischio	Conservazione della sensibilità, assenza di segni di vasculopatia periferica, assenza di altri fattori di rischio
A rischio	Presenza di neuropatia o di altri singoli fattori di rischio
Ad alto rischio	Diminuita sensibilità e deformità dei piedi o evidenza di vasculopatia periferica Precedenti ulcerazioni o amputazioni
Piede ulcerato	Presenza di ulcera al piede

Tabella 20
Gestione del paziente con piede diabetico, in accordo con il livello di classificazione del rischio

Non a rischio	Concordare con ciascun paziente un programma di gestione che includa l'educazione alla cura del piede
A rischio	Organizzare regolari visite, approssimativamente ogni 6 mesi, con un team specializzato nella cura del piede diabetico A ciascuna visita: • ispezionare entrambi i piedi; garantire i presìdi per la cura dei piedi • esaminare le calzature; fornire adeguate raccomandazioni • rafforzare l'educazione alla cura dei piedi
Ad alto rischio	Organizzare frequenti visite, ogni 3-6 mesi, con un team specializzato nella cura del piede diabetico A ciascuna visita: • ispezionare entrambi i piedi; garantire presìdi per la cura dei piedi • esaminare le calzature; fornire adeguate raccomandazioni, plantari specifici e calzature ortopediche, se vi è indicazione • considerare la necessità di una valutazione o di una presa in carico del paziente da parte dello specialista vascolare • verificare e rafforzare l'educazione alla cura dei piedi

Tabella 21
Programma educativo per la cura del piede diabetico

1° livello	Discutere con ciascun paziente diabetico l'importanza di effettuare periodiche visite di controllo per la cura dei piedi, come facente parte di un programma educativo sulla cura del piede diabetico
2° livello	Concordare con ciascun paziente diabetico un piano di cura del piede, basato sulle informazioni scaturite dalle visite annuali
3° livello	Valutare e fornire un'adeguata educazione alla cura del piede tenendo conto delle necessità individuali e del rischio di ulcera e amputazione

COMMENTO

Il piede diabetico viene definito dalla presenza di una ulcerazione o da distruzione dei tessuti profondi che si associa ad anomalie neurologiche e a vari gradi di vasculopatia periferica. Rappresenta la prima causa di amputazione non traumatica degli arti ed è un frequente motivo di ricovero in ospedale per il paziente diabetico (1). Le amputazioni degli arti inferiori sono quasi sempre precedute da un'ulcera (85%), la cui prevalenza è pari a 0,6-0,8%.

È stato stimato che la probabilità di un diabetico di incorrere in una lesione al piede nell'arco della propria vita sia pari al 15% (1,2). Le evidenze scientifiche hanno dimostrato che lo screening per il piede diabetico è in grado di ridurre il rischio di amputazioni maggiori (1-3).

Il rischio di ulcere e/o amputazioni è aumentato (1,3,35,36) in pazienti che presentano:

- precedenti amputazioni
- storia di ulcere ai piedi
- neuropatia distale
- deformità ai piedi
- vasculopatia periferica
- visione diminuita
- nefropatia diabetica (specialmente i pazienti dializzati)
- scarso controllo metabolico
- fumo di sigaretta

Sono più frequentemente colpiti i soggetti di sesso maschile, quelli con maggior durata della malattia, di basso livello socioeconomico (1).

Alcuni studi suggeriscono che una riduzione del 49-85% delle amputazioni è stata ottenuta in paesi che hanno adottato protocolli di intervento che prevedono il trattamento delle ulcere da parte di un team multidisciplinare, Il Gruppo di Studio intersocietario AMD e SID sul Piede Diabetico ha organizzato nel 2004 una Consensus Italiana nella quale ha approvato la versione italiana del documento di consenso internazionale sul piede diabetico, proponendo, in molti casi, modifiche e miglioramenti significativi alla versione originale (1).

Inoltre, per garantire un'assistenza omogenea e capillare a tutti i pazienti con lesioni al piede, propone una organizzazione delle strutture diabetologiche basata su tre livelli di complessità (Tabella 22).

Gli *Annali* AMD 2008, confermando dati emersi in studi precedenti (6), evidenziano che dall'analisi dell'intero campione solo un quinto dei pazienti, a prescindere dal tipo di diabete, presentava in cartella informazioni relative a una valutazione del piede nel corso dell'anno. Fra i soggetti considerati a rischio (neuropatia, pregresse lesioni trofiche o amputazioni, arteriopatia degli arti inferiori), poco più di un terzo di quelli con diabete mellito tipo 1 e circa un quarto di quelli con diabete mellito tipo 2 aveva avuto un esame del piede nell'anno indice. Tali dati confermano l'assoluta e imprescindibile necessità di intensificare il monitoraggio di una delle complicanze più invalidanti del diabete (7).

Un'indagine effettuata nel 2008, tramite questionario, dal Gruppo di Studio Intersocietario SID-AMD sul Piede Diabetico ha coinvolto 223 strutture diabetologiche italiane: di queste oltre l'80% dichiara di avere un ambulatorio dedicato al piede ma solo il 70% esegue routinariamente lo screening per la stratificazione del rischio ulcerativo.

Uno studio multicentrico caso-controllo, condotto su 348 pazienti diabetici con complicanze agli arti inferiori e su 1050 controlli, arruolati da 35 centri diabetologici italiani e da 49 medici di medicina generale, ha dimostrato che i soggetti che non avevano ricevuto nessun intervento educativo avevano un rischio tre volte maggiore di sviluppare complicanze vasculopatiche e neuropatiche agli arti inferiori, rispetto a quelli che ricevevano regolarmente informazioni sull'argomento (8).

Per quanto concerne le amputazioni, uno studio condotto nella Regione Campania esaminando le diagnosi di dimissione

Tabella 22
Organizzazione dei livelli di assistenza per il piede diabetico

LIVELLO DI ASSISTENZA	ATTIVITÀ GARANTITE DAL CENTRO	EQUIPE OPERANTE
Ambulatorio di I livello	Attività di diagnosi del piede diabetico, attività di prevenzione e terapia educativa	Diabetologo, personale infermieristico dedicato, podologo e tecnico ortopedico
Ambulatorio di II livello	Attività di prevenzione, diagnosi e cura della patologia acuta e cronica del piede diabetico: • medicazioni • piccola chirurgia • scarico delle lesioni neuropatiche plantari	Diabetologo, personale infermieristico dedicato, podologo e tecnico ortopedico, chirurgo generale, ortopedico, chirurgo vascolare, chirurgo plastico, radiologo internista
Ambulatorio di III livello	Procedure di rivascolarizzazione distali chirurgiche ed endoluminali, interventi di chirurgia sia di urgenza che di elezione	Diabetologo, chirurgo generale, chirurgo vascolare, chirurgo plastico, ortopedico

ospedaliera ha riportato come il diabete fosse responsabile del 47,1% delle amputazioni maggiori agli arti inferiori. Anche le amputazioni minori erano più frequenti nei diabetici rispetto alla popolazione in generale (38,8% vs. 29,1%; $p < 0,001$), così come la frequenza di reamputazioni (7,2% vs. 2,9%; $p < 0,01$) (9).

La prevalenza di vasculopatia periferica è molto frequente nei diabetici, come dimostra uno studio multicentrico, che ha coinvolto 2559 diabetici tipo 2, arruolati da 265 centri diabetologici italiani, stimando una prevalenza di ABI $< 0,9$ pari a 21,1% (10). La diagnosi di claudicatio era presente nel 7,3% dei pazienti e la cianosi dei piedi era osservata nel 3,4% della popolazione studiata, mentre nel 33,5% si osservava atrofia degli annessi cutanei.

L'insieme di questi dati dimostra l'importanza di effettuare lo screening per il piede diabetico e per la vasculopatia periferica nei soggetti con diabete mellito.

Neuropatia

La neuropatia periferica e vegetativa sono le più frequenti complicanze associate al piede diabetico, poiché non solo danno luogo a una riduzione della sensibilità ma predispongono anche a ripetuti traumi al piede, frequente causa delle lesioni cutanee (1-4,11).

La neuropatia interessa circa il 20-40% dei diabetici e tale prevalenza aumenta con la durata della malattia e in presenza di uno scarso compenso metabolico (11).

Nello studio UKPDS, il 12,3% dei diabetici era già affetto alla diagnosi da tale complicanza, che interessava un terzo dei pazienti dopo 12 anni di follow-up (12).

Le alterazioni della cute (secchezza ed edema) dovute alla neuropatia vegetativa e la riduzione della sensibilità favoriscono l'ulcerazione. Inoltre, la neuropatia determina modificazioni dell'appoggio plantare, con formazione di ipercheratosi.

Con cadenza almeno annuale tutti i diabetici adulti dovrebbero essere sottoposti a un esame completo del piede per identificare una condizione di rischio: notizie anamnestiche di precedenti ulcere, sintomi di neuro o arteriopatia, diminuzione del visus, uso di tabacco e un esame obiettivo condotto in luogo ben illuminato per valutare l'integrità della cute, la presenza di deformità (38).

L'esame neurologico raccomandato è finalizzato alla identificazione della perdita della sensibilità protettiva (LOPS - Loss Of Protective Sensation) (si veda la sezione dedicata alla neuropatia diabetica) (37).

La riduzione della percezione della pressione tattile con monofilamento di 10 g e della sensibilità vibratoria sono i test più sensibili e specifici di rischio di ulcere podaliche

Vasculopatia

La vasculopatia periferica predispone alla comparsa dell'ulcera e si associa a un'incidenza 2-4 volte più elevata di amputazioni (1,2,14-16). La visita del piede deve quindi includere anche lo screening per la vasculopatia periferica basato sull'anamnesi e sull'esame clinico dei polsi del piede.

I pazienti con neuropatia possono presentare vasculopatia agli arti inferiori asintomatica, dato che la claudicatio nel diabetico è spesso inesistente o mascherata dalle parestesie e i dolori neuropatici, rendendo quindi necessario il ricorso ad approfondimenti diagnostici.

Tra questi, il più utilizzato è l'indice pressorio tra braccio e gamba (ABI), che, tuttavia, può risultare falsamente aumentato nei diabetici a causa dell'indurimento delle arterie, secondario alla calcificazione dell'intima (1,2,4,14).

In presenza di un ABI alterato, è indicato un approfondimento, con altre tecniche non invasive, come l'ecocolordoppler degli arti inferiori, l'ossimetria transcutanea e la pressione sistolica all'alluce (o l'indice alluce/braccio): esse sono più specifiche e possono meglio definire l'entità della vasculopatia (1,2,4,14).

L'ischemia critica dell'arto inferiore (CLI, *Critical Limb Ischemia*) è una condizione tipica di pazienti con dolore a riposo cronico o pazienti con lesioni ischemiche della cute, ulcere o gangrena. Il termine CLI deve essere usato solo in relazione a pazienti con patologia ischemica cronica, definita dalla presenza di sintomi da più di 2 settimane. La diagnosi di CLI deve essere confermata dalla pressione alla caviglia (inferiore a 50 mmHg), dalla pressione sistolica al dito (inferiore a 30 mmHg) o dall'ossimetria transcutanea (valore limite < 30 mmHg) (41).

Tecniche invasive, come l'arteriografia, sono più accurate, ma particolari precauzioni devono essere seguite nei pazienti in trattamento con metformina, che deve essere sospesa prima dell'esame. Inoltre, è importante valutare bene la funzionalità renale, non limitandosi alla creatinina ma utilizzando la stima del filtrato glomerulare, che può essere facilmente calcolata (si veda: www.kidney.org/professionals/kdoqi/gfr.cfm e si veda la sezione dedicata alla nefropatia diabetica).

L'angioplastica periferica per l'elevata applicabilità, la minore invasività, la bassa incidenza di complicazioni e la ripetibilità si è dimostrata una tecnica di prima scelta nel trattamento dell'arteriopatia diabetica (17,18). A conferma di questo dato, il trial BASIL, che ha coinvolto 452 pazienti con severa ischemia agli arti inferiori (42% dei quali affetti da diabete), ha dimostrato come sia l'intervento di bypass, sia l'angioplastica ottengano la stessa sopravvivenza libera da amputazione in un follow-up di 5,5 anni (19).

Inoltre, con le attuali tecniche percutanee anche la ricanalizzazione distale delle arterie tibiali e del piede, spesso indispensabile nella AOP del paziente diabetico, risulta attuabile ed efficace nel favorire la guarigione delle ulcere e la prevenzione delle amputazioni (17,18).

Deformità del piede

Numerosi studi hanno dimostrato l'importanza dell'appoggio plantare e della biomeccanica nella genesi dell'ulcera (1,2,4,15,20).

La comparsa di deformità del piede dipende da alterazioni della struttura dei tessuti dovute a diverse cause, fra le quali la neuropatia e la glicosilazione non enzimatica delle proteine, e determina modificazione della pressione d'appoggio plantare. Sono segni clinici specifici:

- un'area di ipercheratosi, che si forma quando vi è un aumento della pressione d'appoggio del piede e si associa a un maggiore rischio di ulcerazione. Inoltre, l'ipercheratosi stessa si comporta come un corpo estraneo aumentando ulteriormente la pressione plantare in quella sede con un ulteriore rischio per la formazione dell'ulcera. Vi sono chiare evidenze che la riduzione della pressione plantare è un presìdio fondamentale per la prevenzione e il trattamento dell'ulcera. Diverse misure si sono dimostrate efficaci nel ridurre le callosità, in particolare l'utilizzo di metodiche di scarico della pressione plantare, con solette e scarpe adatte e la rimozione del callo. In Italia è prevista la prescrizione gratuita di un paio di scarpe protettive ogni 12 mesi e di un plantare su misura ogni 6 mesi per tutti gli individui con una invalidità civile riconosciuta di almeno il 34%.
- le deformità del piede, dovute alla neuropatia o alle pregresse amputazioni, sono un importante fattore di rischio per la formazione dell'ulcera e per una nuova amputazione, specie se a esse

si associa la vasculopatia periferica. La pregressa amputazione conferisce un altissimo rischio di mortalità (68% in 5 anni) e aumenta di 3 volte il rischio di una nuova ulcerazione (21).

Le severe deformità del piede diabetico neuropatico che spesso si accompagnano a una grave instabilità articolare creano una condizione di elevato rischio di ulcerazioni recidivanti che possono portare a processi infettivi dei tessuti profondi con elevato rischio di amputazione maggiore. La chirurgia correttiva delle deformità e la stabilizzazione articolare si è dimostrata utile nel fermare il processo evolutivo della malattia permettendo una corretta ortesizzazione del piede con riduzione delle recidive ulcerative e delle amputazioni maggiori (22,23,24,25).

Ulcera

Un'ulcerazione del piede è presente nell'85% dei casi di amputazione e la pregressa amputazione predispone a una ulteriore amputazione (1,4,15,26). Fattori di rischio locali per l'ulcerazione sono le deformità del piede e le callosità, specie se associate alla neuropatia o alla vasculopatia periferica (1-4,15).

Nel caso di ulcere neuropatiche plantari, in assenza di ischemia, è dimostrato che il trattamento con un apparecchio deambulatorio di scarico in gesso o fibra di vetro è più efficace di tutte le altre modalità di scarico delle lesioni (calzature a suola rigida, scarpa di Barouk, tutori rimovibili come l'Aircast) (27,28).

L'infezione dell'ulcera è una grave complicanza che aumenta notevolmente il rischio di amputazione (1,2,4,15,16).

La diagnosi può essere posta clinicamente, mentre l'esame microbiologico può essere utile per impostare una terapia antibiotica mirata.

Una lesione si definisce infetta in presenza di (1,2):

- segni clinici di infezione;
- secrezioni purulente;
- due o più segni locali o sintomi di infiammazione.

È necessario considerare, tuttavia, la possibile riduzione dei segni dell'infezione nei soggetti diabetici.

La guarigione dell'ulcera è favorita dalla presenza di un ambiente umido. L'approccio corretto prevede una gestione globale e coordinata della lesione cutanea (Wound Bed Preparation: sbrigliamento, gestione dell'essudato e dell'infezione, stimolazione della granulazione e della riepitelizzazione) finalizzata a rimuovere le barriere locali alla guarigione.

Una migliore comprensione dei meccanismi patogenetici che stanno alla base del rallentamento della guarigione e della cronicizzazione delle ferite nei pazienti diabetici permetterà di mettere a punto delle medicazioni avanzate in grado di migliorare i livelli di cura (29).

Tra le misure terapeutiche va annoverata l'ossigeno terapia iperbarica sistemica nel trattamento delle ulcere ischemiche (30).

La metanalisi della Cochrane evidenzia come nelle ulcere del piede diabetico l'ossigeno terapia iperbarica riduca in modo significativo il rischio di amputazioni maggiori e possa migliorare le possibilità di guarigione delle ulcere a un anno, senza, peraltro, giustificarne un uso routinario (31,32).

Inoltre, non vi sono criteri basati sull'evidenza per selezionare con precisione i soggetti da sottoporre alla terapia iperbarica e per predirne il risultato (43).

Tra le tecniche innovative va segnalata la terapia a pressione negativa (*vacuum-assisted closure*), che attraverso la creazione di una pressione negativa sulla ferita, si è rivelata un trattamento sicuro ed efficace in grado di accelerare il processo di guarigione e di ridurre, rispetto alle cure standard, la frequenza di reamputazioni (33).

Anche l'utilizzo di innesti di colture cellulari può aumentare la percentuale di guarigione e ridurre i tempi di riparazione delle ulcere dorsali (34).

Educazione

L'educazione del paziente e la formazione del personale sanitario è parte integrante della strategia preventiva del piede diabetico (37).

I pazienti diabetici ad alto rischio di ulcerazione, soprattutto se con condizioni psicofisiche compromesse, dovrebbero ricevere una educazione finalizzata alla corretta gestione dei fattori di rischio, alla cura complessiva quotidiana del piede e alla sorveglianza della comparsa di alterazioni del trofismo e dell'integrità del piede (38). L'incompleto esame del piede è riportato in oltre il 50% dei pazienti che subiscono un'amputazione.

Obiettivo dell'intervento dovrebbe essere l'autogestione delle persone con diabete, la correzione dei comportamenti scorretti e l'aumento dell'aderenza alle prescrizioni (38).

Nel caso di pazienti con visus compromesso, disturbi psichici o cognitivi che ne riducano l'abilità, l'attività educativa va estesa ad altri membri del nucleo familiare.

Bibliografia

1. Documento di Consenso Internazionale sul Piede Diabetico. Seconda Edizione Italiana. A cura del Gruppo di studio Interassociativo "Piede Diabetico" della Società Italiana di Diabetologia e della Associazione Medici Diabetologi. 2005. Accessibile al: http://www.aemmedi.it/linee-guida-e-raccomandazioni/pdf/2005-piede-diabetico.pdf (visitato il 09/12/2009).
2. American Diabetes Association: Consensus Development Conference on Diabetic Foot Wound Care. *Diabetes Care* 1999;22:1354-1360.
3. Canadian Diabetes Association: Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Management of Diabetes in Canada. *Can J Diabetes* 2003;27(Suppl 2):S21-S23.
4. American Diabetes Association: Standards of Medical Care in Diabetes. *Diabetes Care* 2006;29(Suppl 1): S4-42S.
5. IDF: Clinical Guidelines Task Force, Guidelines for Diabetes Care. Accessibile al: http://www.staff.newcastle.ac.uk/philip.home/IDF%20GGT2D.pdf (visitato il 09/12/2009).
6. De Berardis G, Pellegrini F, Franciosi M, Belfiglio M, Di Nardo B, Greenfield S, Kaplan SH, Rossi MC, Sacco M, Tognoni G, Valentini M, Nicolucci A. QuED Study Group-Quality of Care and Outcomes in Type 2 Diabetes. Are Type 2 diabetic patients offered adequate foot care? The role of physician and patient characteristics. *J Diabetes Complications* 2005;19:319-327.
7. Annali AMD 2008. Accessibile al: http://www.infodiabetes.it/annali/index.asp (visitato il 09/12/2009).
8. el-Shazly M, Abdel-Fattah M, Scorpiglione N, Benedetti MM, Capani F, Carinci F, Carta Q, Cavaliere D, De Feo EM, Taboga C, Tognoni G, Nicolucci A. Risk factors for lower limb complications in diabetic patients. The Italian Study Group for the Implementation of the St. Vincent Declaration. *J Diabetes Complications* 1998;12:10-17.
9. Vaccaro O, Lodato S, Mariniello P, De Feo E. Diabetes-related lower extremity amputations in the community: a study based on hospital discharge diagnoses. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2002;12:331-336.
10. Faglia E, Caravaggi C, Marchetti R, Mingardi R, Morabito A, Piaggesi A, Uccioli L, Ceriello A. SCAR (SCreening for ARteriopathy) Study Group. Screening for peripheral arterial disease by means of the ankle-brachial index in newly diagnosed Type 2 diabetic patients. *Diabet Med* 2005;22:1310-1314.

11. Boulton AJ, Vinik AI, Arezzo JC, Bril V, Feldman EL, Freeman R, Malik RA, Maser RE, Sosenko JM, Ziegler D. Diabetic neuropathies: a statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2005;28:956-962.
12. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet* 1998;352:837-853.
13. Kamei N, Yamane K, Nakanishi S, Yamashita Y, Tamura T, Ohshita K, Watanabe H, Fujikawa R, Okubo M, Kohno N. Effectiveness of Semmes-Weinstein monofilament examination for diabetic peripheral neuropathy screening. *J Diabetes Complications* 2005; 19:47-53.
14. American Diabetes Association. Peripheral Arterial Disease in People With Diabetes. *Diabetes Care* 2003;26:3333-3340.
15. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. SIGN 55: Management of Diabetes. Edinburgh; 2001.
16. Diabetes Australia: Evidence Based Guidalines for the Management of Type 2 Diabetes Mellitus:. Accessibile al: http://www.diabetesaustralia.com.au (visitato il 14/06/2009).
17. Faglia E, Dalla Paola L, Clerici G, Clerissi J, Graziani L, Fusaro M, Gabrielli L, Losa S, Stella A, Gargiulo M, Mantero M, Caminiti M, Ninkovic S, Curci V, Morabito A. Peripheral angioplasty as the first-choice revascularization procedure in diabetic patients with critical limb ischemia: prospective study of 993 consecutive patients hospitalized and followed between 1999 and 2003. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2005;29:620-627.
18. Faglia E, Mantero M, Caminiti M, Caravaggi C, De Giglio R, Pritelli C, Clerici G, Fratino P, De Cata P, Dalla Paola L, Mariani G, Poli M, Settembrini PG, Sciangula L, Morabito A, Graziani L. Extensive use of peripheral angioplasty, particularly infrapopliteal, in the treatment of ischaemic diabetic foot ulcers: clinical results of a multicentric study of 221 consecutive diabetic subjects. *J Intern Med* 2002;252:225-232.
19. Adam DJ, Beard JD, Cleveland T, Bell J, Bradbury AW, Forbes JF, Fowkes FG, Gillepsie I, Ruckley CV, Raab G, Storkey H. BASIL trial participants: Bypass versus angioplasty in severe ischaemia of the leg (BASIL): multicentre, randomised controlled trial. *Lancet* 2005;366:1925-1934.
20. van Schie CH. A Review of the Biomechanics of the Diabetic Foot. *Int J Low Extrem Wounds* 2005;4:160-170.
21. Adler AI, Bokio EJ, Ahroni JH, Smith DG. Lower-extremity amputation in diabetes. The independent effects of peripheral vascular disease, sensory neuropathy, and foot ulcers. *Diabetes Care* 1999; 22:1019-1022.
22. Armstrong DG, Lavery LA, Vazquez JR, Short B, Kimbriel HR, Nixon BP, Boulton AJ. Clinical efficacy of the first metatarsophalangeal joint arthroplasty as a curative procedure for hallux interphalangeal joint wounds in patients with diabetes. *Diabetes Care* 2003;26:3284-3287.
23. Malufa K S, Mueller M J. Tendon Achilles next term lengthening for the treatment of neuropathic ulcers causes a temporary reduction in forefoot pressure associated with changes in plantar flexor power rather than ankle motion during gait. *Journal of Biomechanics* 2004;37:897-906.
24. Piaggesi A, Schipani E, Campi F, Romanelli M, Baccetti F, Arvia C, Navalesi R. Conservative surgical approach versus non-surgical management for diabetic neuropathic foot ulcers: a randomized trial. *Diabet Med* 1998;15:412-417.
25. Caravaggi C, Cimmino M, Caruso S, Dalla Noce S. Intramedullary compressive nail fixation for the treatment of severe charcot deformity of the ankle and rear foot. *J Foot Ankle Surg* 2006;45:20-24.
26. Reiber GE. Diabetic foot care. Financial implications and practice guidelines. *Diabetes Care* 1992;15:29-31.
27. Caravaggi C, Faglia E, De Giglio R, Mantero M, Quarantiello A, Sommariva E, Gino M, Pritelli C, Morabito A. Effectiveness and safety of a nonremovable fiberglass off-bearing cast versus a therapeutic shoe in the treatment of neuropathic foot ulcers: a randomized study. *Diabetes Care* 2000;23:1746-1751.
28. Armstrong DG, Nguyen HC, Lavery LA, van Schie CH, Boulton AJ, Harkless LB. Off-loading the diabetic foot wound: a randomized clinical trial. *Diabetes Care* 2001;24:1019-1022.
29. Falanga V. Wound healing and its impairment in the diabetic foot. *Lancet* 2005;366:1736-1743.
30. Faglia E, Favales F, Aldeghi A, Calia P, Quarantiello A, Oriani G, Michael M, Campagnoli P, Morabito A. Adjunctive systemic hyperbaric oxygen therapy in treatment of severe prevalently ischemic diabetic foot ulcer. A randomized study. *Diabetes Care* 1996;19:1338-1343.
31. Kranke P, Bennett M, Roeckl-Wiedmann I, Debus S. Hyperbaric oxygen therapy for chronic wounds. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;(2):CD004123.
32. Kessler L, Bilbault P, Ortega F, Grasso C, Passemard R, Stephan D, Pinget M, Schneider F. Hyperbaric oxygenation accelerates the healing rate of nonischemic chronic diabetic foot ulcers: a prospective randomized study. *Diabetes Care* 2003;26:2378-2382.
33. Armstrong DG, Lavery LA. Negative pressure wound therapy after partial diabetic foot amputation: a multicentre, randomised controlled trial. *Lancet* 2005;366:1704-1710.
34. Caravaggi C, De Giglio R, Tritelli C, Sommaria M, Dalla Noce S, Faglia E, Mantero M, Clerici G, Fratino P, Dalla Paola L, Mariani G, Mingardi R, Morabito A. Hyaff 11–Based Autologous Dermal and Epidermal Grafts in the Treatment of Noninfected Diabetic Plantar and Dorsal Foot Ulcers. *Diabetes Care* 2003; 26:2853-2859.
35. Boulton AJ, Armstrong DG, Albert SF, Frykberg RG, Hellman R, Kirkman MS, Lavery LA, Lemaster JW, Mills JL Sr, Mueller MJ, Sheehan P, Wukich DK: Comprehensive foot examination and risk assessment: a report of the task force of the foot care interest group of the American Diabetes Association, with endorsement by the American Association of Clinical Endocrinologists. *Diabetes Care* 2008;31:1679.1685.
36. American Diabetes Association: Consensus Development Conference on Diabetic Foot Wound Care: 7-8 April 1999, Boston, Massachusetts. *Diabetes Care* 1999;22:1354-1360.
37. International Consensus on the Diabetic Foot & Practical Guidelines on the Management and Prevention of the Diabetic Foot – International Working Group on the Diabetic Foot/ Consultative Section of IDF - 2007.
38. American Diabetes Association. Standard of Medical Care in Diabetes 2009: *Diabetes Care* 2009;32:S13-S61.
39. Jeffcoate WJ, Chipchase SY, Ince P, Game FL. Assessing the outcome of the management of diabetic foot ulcers using ulcer-related and person-related measures. *Diabetes Care* 2006;29:1784-1787.
40. Dargis V, Pantelejeva O, Jonushaite A, Vileikyte L, Boulton AJM. Benefits of a multidisciplinary approach in the management of diabetic foot ulceration in Lithuania. *Diabetes Care* 1999;22:1428-1431.
41. Inter-Society Consensus of Menagement of Pad – TASC II - *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2007;33(Suppl 1). Accessibile al: http://www.tasc-2-pad.org (visitato il 09/12/2009).
42. Dargis V, Pantelejeva O, Jonushaite A, et al. Benefits of a multidisciplinary approach in the management of recurrent diabetic foot ulceration in Lithuania: a prospective study. *Diabetes Care* 1999;22:1428-1431.
43. Räkel A, Huot C, Ekoé JM. Canadian Diabetes Association Technical Review: The diabetic foot and hyperbaric oxygen therapy. *Can J Diabetes* 2006;30:411-421.
44. Canadian Diabetes Association. 2008 Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Management of Diabetes in Canada. *Can J Diabetes* 2008;32(Suppl 1).

VII. CURA DEL DIABETE IN POPOLAZIONI SPECIFICHE

A. CURA DEL DIABETE IN BAMBINI E ADOLESCENTI

1. Diabete tipo 1

RACCOMANDAZIONI

Controllo glicemico

- Tutti i bambini e gli adolescenti con diabete mellito devono essere seguiti da un team multidisciplinare di specialisti fin dal momento della diagnosi. **(Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B**)
- La scelta degli obiettivi glicemici deve essere individualizzata nelle diverse fasce di età, bilanciando il beneficio di ottenere un valore più basso di HbA_{1c} con il rischio di ipoglicemia. È indicato un obiettivo di HbA_{1c} compreso fra 6,5 e 8,5% in età 0-6 anni; $<$ 7,5% in età 6-12 anni; negli adolescenti (età 13-19 anni) l'obiettivo $<$ 7,5% può essere proposto se raggiungibile senza eccessivi episodi ipoglicemici. (**Livello della prova III, Forza della raccomandazione B**)
- Come per altre fasce di età, anche nei bambini e negli adolescenti lo schema di terapia insulinica di prima scelta è il basal-bolus. Al di sotto dei 3 anni di età lo schema terapeutico deve essere individualizzato. (**Livello della prova IV, Forza della raccomandazione B**)
- Gli analoghi dell'insulina, rapidi e long-acting, possono essere significativamente efficaci nel ridurre la frequenza delle ipoglicemie notturne, nel migliorare il controllo glicemico postprandiale con benefici anche sulla qualità della vita. (**Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B**)
- In soggetti selezionati che, malgrado un regime basal-bolus ottimale, presentino scarso controllo glicemico, marcata instabilità metabolica con ipoglicemie ricorrenti, insulino-resistenza o ridotto fabbisogno insulinico, può essere considerata l'indicazione all'uso del microinfusore. (**Livello della prova I, Forza della raccomandazione B**)

Screening delle patologie autoimmuni associate (patologia tiroidea e malattia celiaca)

- Alla diagnosi eseguire la determinazione di: TSH, FT4; anticorpi antitiroide, IgA, EMA o antitransglutaminasi.
- Annualmente controllare TSH, anticorpi antitiroide, EMA o antitransglutaminasi. In caso di EMA o antitransglutaminasi positivi in 2 occasioni è opportuno eseguire biopsia intestinale per formulare la diagnosi istologica di malattia celiaca.

  (**Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B**)

Screening e gestione delle complicanze croniche

Nefropatia

- Lo screening annuale della microalbuminuria deve essere avviato dall'età di 10 anni o dopo 5 anni di durata di malattia. (**Livello della prova III, Forza della raccomandazione B**)
- Livelli di microalbuminuria persistentemente elevati, una volta confermati, devono essere trattati con un ACE-inibitore titolato, se possibile, sino alla normalizzazione della microalbuminuria. (**Livello della prova IV, Forza della raccomandazione B**)

Ipertensione

- Il trattamento dei valori pressori normali-alti (vedi oltre) deve includere, quando appropriato, un intervento sulla dieta e sull'esercizio fisico finalizzati al controllo ponderale e all'aumento dell'attività fisica. Se gli obiettivi pressori non vengono raggiunti dopo 3-6 mesi di intervento sullo stile di vita, dovrebbe essere avviata la terapia farmacologica. (**Livello della prova III, Forza della raccomandazione B**)
- Gli ACE-inibitori devono essere presi in considerazione come trattamento iniziale dell'ipertensione. (**Livello della prova III, Forza della raccomandazione B**)

Dislipidemia

- Bambini in età pre-puberale: un profilo lipidico a digiuno deve essere effettuato in tutti i bambini con età $>$ 2 anni alla diagnosi del diabete (dopo che sia stato raggiunto un adeguato controllo glicemico) e storia di ipercolesterolemia familiare (colesterolo totale $>$ 240 mg/dl) o anamnesi familiare positiva per eventi cardiovascolari prima dei 55 anni di età o anamnesi familiare sconosciuta. Se l'anamnesi familiare è negativa il primo screening lipidico dovrebbe essere effettuato alla pubertà ($>$ 12 anni). Se i valori rientrano in livelli di rischio accettabile (colesterolo

LDL < 100 mg/dl) il controllo dovrebbe essere ripetuto ogni 5 anni. (**Livello della prova III, Forza della raccomandazione B**)

- Bambini in età puberale (> 12 anni): un profilo lipidico a digiuno deve essere effettuato alla diagnosi del diabete (dopo che sia stato raggiunto un adeguato controllo glicemico). Se i valori rientrano in livelli di rischio accettabile (colesterolo LDL < 100 mg/dl) il controllo deve essere ripetuto ogni 5 anni. (**Livello della prova III, Forza della raccomandazione B**)
- La terapia della dislipidemia deve basarsi sull'assetto lipidico a digiuno (principalmente sul colesterolo LDL) valutato dopo che sia stato raggiunto un adeguato controllo glicemico, con l'obiettivo di ottenere valori di colesterolo LDL < 100 mg/dl. (**Livello della prova III, Forza della raccomandazione B**)
- La terapia iniziale deve prevedere un'ottimizzazione del compenso glicemico e una terapia nutrizionale finalizzata alla riduzione della quantità dei grassi saturi della dieta. (**Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B**)
- L'aggiunta di agenti farmacologici ipolipemizzanti è consigliata in presenza di colesterolo LDL > 160 mg/dl ed è inoltre raccomandata nei pazienti con valori di colesterolo LDL tra 130 e 159 mg/dl, sulla base del profilo di rischio cardiovascolare, dopo l'insuccesso della terapia nutrizionale e delle modificazioni dello stile di vita. (**Livello della prova III, Forza della raccomandazione B**)

Retinopatia

- La prima valutazione oftalmologica deve essere effettuata all'esordio e, se normale, ripetuta quando il bambino ha raggiunto l'età di 10 anni e ha il diabete da 3-5 anni. (**Livello della prova III, Forza della raccomandazione B**)
- Dopo i 10 anni di età è generalmente raccomandato un follow-up annuale. Controlli meno frequenti possono essere considerati accettabili su indicazione di un oculista. (**Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B**)

COMMENTO

In età pediatrica sono validi gli stessi criteri diagnostici adottati nell'adulto; in particolare, anche la soglia per la diagnosi di *Impaired Fasting Glucose* (IFG) è stabilita a 100 mg/dl. Pertanto in bambini non obesi (in condizioni di benessere e in assenza di farmaci iperglicemizzanti) con glicemia a digiuno > 100 mg/dl, riconfermata, è opportuno ricercare la presenza di autoanticorpi contro le β-cellule (GADA, IA2, antinsulina). Una positività di queste indagini, indicativa di una condizione di rischio per diabete tipo 1, richiederà un attento follow-up e un completamento dell'indagine con dati genetici (HLA di rischio) e metabolici (OGTT e successivo IVGTT per valutare la *first phase insulin response*). Il tutto per evitare che si ponga diagnosi tardiva di diabete tipo 1 con possibile comparsa di chetoacidosi (1,2).

Attualmente in Italia la quasi totalità dei casi di diabete nei soggetti di età inferiore ai 18 anni è costituita da diabete tipo 1 con una minima percentuale di pazienti con diabete monogenico neonatale o MODY (*Maturity Onset Diabetes of the Young*) o diabete tipo 2 con obesità di tipo genetico o essenziale.

Prendere in considerazione gli aspetti peculiari della cura e della gestione del diabete tipo 1 in età pediatrica è necessario, in quanto i bambini con diabete differiscono dagli adulti in molti aspetti, che comprendono la sensibilità all'insulina correlata alla maturazione sessuale, la crescita fisica, la capacità di attuare l'autogestione, una particolare vulnerabilità neurologica all'ipoglicemia e la variabilità dei comportamenti alimentari e dell'attività fisica. Sono inoltre da considerare essenziali, nello sviluppo e nell'attuazione di una gestione diabetologica ottimale, una particolare attenzione alle dinamiche familiari, alle fasi dello sviluppo e alle differenze psicologiche correlate alla maturità sessuale.

Raramente le raccomandazioni sono sostenute da evidenze derivate da ricerche rigorose, a causa delle limitazioni alla ricerca scientifica in età pediatrica. Quanto qui riportato rappresenta una sintesi delle raccomandazioni e delle linee-guida concernenti in modo specifico la cura e la gestione dei bambini e degli adolescenti contenute in un recente Statement dell'ADA (3) e nelle linee-guida del 2000 dell'ISPAD (4).

La cura di un bambino o di un adolescente deve essere garantita da un team multidisciplinare di specialisti preparati specificamente per la cura del diabete in ambito pediatrico. Alla diagnosi è fondamentale che l'educazione al diabete venga impostata in modo tempestivo e adatto al momento, con l'aspettativa che l'equilibrio tra la supervisione dell'adulto e l'autogestione venga a definirsi e a evolversi progressivamente a seconda della maturità fisica, psicologica ed emozionale del paziente. L'ambito più idoneo per tale educazione, nell'attuale organizzazione assistenziale italiana, è rappresentato dal ricovero in un reparto o day-hospital pediatrico con specializzazione diabetologica. La terapia nutrizionale dovrebbe essere fornita al momento della diagnosi da parte di un operatore sanitario con conoscenza ed esperienza del fabbisogno nutrizionale del bambino in crescita e dei problemi comportamentali che hanno un particolare impatto nella dieta di un adolescente, e successivamente rivalutata almeno annualmente.

Controllo glicemico

Mentre gli standard attuali per la gestione del diabete rispecchiano la necessità di mantenere il controllo glicemico il più possibile vicino alla normalità, è necessaria una specifica considerazione sui rischi conseguenti all'ipoglicemia nel bambino piccolo. Gli obiettivi glicemici devono essere modificati considerando che la maggior parte dei bambini di età inferiore ai 6 anni ha una particolare forma di inconsapevolezza dell'ipoglicemia, dovuta ai meccanismi controregolatori ancora immaturi, che li rende privi della capacità cognitiva di riconoscere e rispondere alla sintomatologia ipoglicemica; sono pertanto esposti a un rischio maggiore di ipoglicemia e delle sue conseguenze. È inoltre noto da molti studi che un controllo glicemico vicino alla normalità è raramente ottenibile nei bambini e negli adolescenti e dopo il periodo di remissione del diabete (5): i livelli di HbA_{1c} ottenuti nel DCCT in una coorte di adolescenti in trattamento "intensivo" sono risultati maggiori dello 1% rispetto a

quelli ottenuti in pazienti con età superiore, corrispondenti alle attuali raccomandazioni dell'ADA per i pazienti in generale (6). Tuttavia la disponibilità dei nuovi analoghi dell'insulina e l'utilizzo dei microinfusori possono consentire il raggiungimento di un miglior controllo metabolico.

Per quanto riguarda le indicazioni generali sulla terapia insulinica si rimanda al capitolo dedicato alla terapia farmacologica del diabete. Con particolare riferimento all'età pediatrica si sottolinea come, nell'ambito di schemi insulinici basal-bolus, gli analoghi a azione rapida consentano una maggior flessibilità delle iniezioni in relazione ai pasti e all'attività fisica, mentre gli analoghi ad azione lenta abbiano un profilo di azione più riproducibile senza effetto picco. Finora i trial clinici condotti nei bambini e adolescenti sono pochi, ma le evidenze ricavabili da questi e da altri studi condotti in adulti con diabete tipo 1 suggeriscono che gli analoghi possano essere significativamente efficaci nel ridurre la frequenza delle ipoglicemie notturne, nel migliorare il controllo glicemico postprandiale con benefici anche sulla qualità della vita (7,8). D'altra parte, vi sono poche evidenze di una riduzione lungo termine dell'emoglobina glicata. Sono necessari studi di sorveglianza a lungo termine e accurati studi prospettici per valutare i vantaggi complessivi e l'efficacia clinica degli analoghi dell'insulina nei bambini e adolescenti con diabete tipo 1.

La SIEDP ha formulato nel 2008 un documento di raccomandazione (9) in base al quale l'indicazione principale alla scelta del microinfusore (CSII) è rappresentata dal raggiungimento del buon compenso metabolico in soggetti che presentano uno scarso controllo glicemico, una marcata instabilità metabolica con ipoglicemie ricorrenti, insulino-resistenza o ridotto fabbisogno insulinico, pur seguendo già un regime multiniettivo basal-bolus ottimale e un programma di educazione all'autocontrollo e alla corretta alimentazione.

Tali indicazioni, tuttavia, non sono sufficienti; sono ritenuti indispensabili, infatti, requisiti relativi al centro di cura diabetologico, al paziente e al nucleo familiare.

Una recente meta analisi (10) sui trial randomizzati con gruppi di controllo ha evidenziato che la CSII è più efficace della terapia multiniettiva basal-bolus per ottenere una riduzione dell'HbA_{1c} nei bambini con diabete mellito tipo 1. La differenza nei valori medi di HbA_{1c} nei due gruppi, seppur limitata (0,24%), ha raggiunto la significatività statistica. Una maggior riduzione dell'HbA_{1c} con la CSII era osservata a 3 mesi dall'inizio e si manteneva al termine dello studio. Altri potenziali benefici della CSII includevano un ridotto fabbisogno insulinico in confronto con soggetti in terapia multiniettiva basal-bolus, senza tendenza a variazioni del BMI. Nei pazienti in CSII è stata osservata una minor frequenza di ipoglicemie gravi, non statisticamente significativa. Simile è risultata la frequenza di chetoacidosi, mentre gli indicatori di qualità di vita sono a favore della CSII. I risultati della metanalisi sono in accordo con la consensus statement della European Society for Pediatric Endocrinology, della Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society e dell'International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes sulla CSII nei bambini. La citata metanalisi aggiunge un'evidenza di categoria A a queste raccomandazioni.

Nella scelta degli obiettivi glicemici il beneficio di ottenere un valore più basso di HbA_{1c} deve essere bilanciato con il rischio di ipoglicemia. Gli obiettivi glicemici e di HbA_{1c} per queste fasce di età sono presentati nella Tabella 23.

Nel 2001 è stata condotta un'indagine nazionale sul controllo metabolico in 3500 soggetti con diabete tipo 1 (pari a circa la metà della popolazione affetta) di età inferiore ai 18 anni. La media totale dell'HbA_{1c} era pari a 8,9%. Il 32% dei pazienti aveva valori di HbA_{1c} inferiori a 8% e il 24% superiori a 10%.

Tabella 23
Obiettivi di glicemia plasmatica e di HbA_{1c} per fasce di età nel diabete tipo 1

	OBIETTIVO DI GLICEMIA (mg/dl)				
Valori per età (anni)	**Pre-prandiale**	**Post-prandiale**	**Bedtime/ notte**	**HbA_{1c}**	**Razionale**
Lattante e in età prescolare (< 6)	100-180	140-200	110-200	< 8,5% ma > 6,5%	Elevato rischio e vulnerabilità alla Ipoglicemia
Età scolare (6-12)	90-180	130-180	100-180	< 7,5%	Rischio di ipoglicemia e rischio relativamente basso di complicanze prima della pubertà
Adolescenti e giovani adulti (13-19)	90-130	120-160	90-150	< 7,5%	Rischio grave di ipoglicemia Problemi psicologici e inerenti allo sviluppo Un obiettivo più basso è ragionevolmente proponibile se esso può essere raggiunto senza eccessivi episodi ipoglicemici

Concetti chiave nel definire gli obiettivi glicemici:
- Gli obiettivi devono essere individualizzati; obiettivi glicemici più bassi di quelli consigliati devono essere basati sulla valutazione del rischio di ipoglicemia in relazione al beneficio atteso.
- Gli obiettivi glicemici dovrebbero essere più alti rispetto a quelli sopraindicati in bambini con frequenti ipoglicemie o con episodi di ipoglicemia inavvertita.

(La glicemia post-prandiale deve essere misurata qualora vi sia dissociazione tra i valori glicemici pre-prandiali e l'HbA_{1c})

Il 54% dei soggetti era in terapia con 4 o più iniezioni, il 38% con 3 iniezioni, il 7% con 2 iniezioni e solo lo 1% in trattamento con microinfusore (5).

Screening delle patologie autoimmuni associate (patologia tiroidea e malattia celiaca)

Lo screening della patologia tiroidea e della malattia celiaca sono indicati alla diagnosi e nel corso del follow-up in considerazione della loro elevata frequenza e del possibile effetto sullo sviluppo psicofisico (11,12). Nei pazienti con patologia autoimmune multipla e/o familiarità per poliendocrinopatie autoimmuni può essere opportuna la ricerca degli anticorpi antisurrene e antimucosa gastrica (PCA).

Screening e gestione delle complicanze croniche

Lo screening della microalbuminuria può essere effettuato preferenzialmente analizzando il rapporto albuminuria/creatininuria su un campione casuale di urine o, in alternativa, come escrezione urinaria di albumina su raccolta temporizzata notturna.

Nei bambini l'ipertensione è definita come un valore medio di pressione sistolica o diastolica, riscontrato in almeno 3 giorni diversi, $>$ 95° percentile per età, sesso e percentile di altezza. La pressione arteriosa "normale-alta" è definita come un valore medio di pressione sistolica o diastolica, riscontrato in almeno 3 giorni diversi, maggiore o uguale al 90° ma inferiore al 95° percentile per età, sesso e percentile di altezza. I valori di normalità della pressione arteriosa per età, sesso e altezza e il metodo adeguato per il loro rilevamento sono disponibili online all'indirizzo Internet: www.nhlbi.nih.gov/health/prof/heart/hbp/hbp_ped.pdf.

Anche se la retinopatia compare più comunemente dopo l'inizio della pubertà e dopo 5-10 anni di durata del diabete, sono stati segnalati alcuni casi in bambini in età pre-pubere e dopo soli 1-2 anni di durata del diabete. La fotografia del fundus dopo dilatazione pupillare è un metodo sicuro, non invasivo sensibile e riproducibile per lo screening della retinopatia.

La gestione della malattia

Un argomento importante, degno di particolare attenzione in questa fascia di età, è l'"adesione". Indipendentemente da quale sia il regime terapeutico, l'adesione può essere adeguata solo in funzione della capacità della famiglia e dell'individuo di realizzarla. Il coinvolgimento familiare è una componente importante della gestione ottimale del diabete attraverso l'infanzia verso l'adolescenza.

Informazioni specifiche devono essere fornite al personale scolastico, così che esso possa essere reso consapevole della diagnosi di diabete nello studente e dei segni, sintomi e trattamento dell'ipoglicemia. Nella maggior parte dei casi è importante che il test della glicemia capillare venga effettuato a scuola o negli asili prima del pasto e quando vi sono segni o sintomi di alterati livelli glicemici. Molti bambini, a scuola o negli asili, possono necessitare di aiuto prima del pranzo (e spesso anche prima di colazione) per la somministrazione dell'insulina con iniezione o con microinfusore. Per ulteriori approfondimenti si consigliano il position statement dell'ADA (13) e la pubblicazione del National Diabetes Education Program (14).

2. Diabete tipo 2

È noto che, negli USA, l'incidenza del diabete tipo 2 nei bambini e negli adolescenti è in aumento, in particolar modo nelle minoranze etniche (15,16). Tale trend è atteso anche in Italia in considerazione dell'aumento di incidenza dell'obesità, anche se a tutt'oggi la frequenza del diabete tipo 2 appare molto bassa. In una casistica italiana di 710 soggetti obesi in età pediatrica (17) è stata posta una sola diagnosi di diabete in base all'OGTT mentre in 33 casi è stata diagnosticata ridotta tolleranza glucidica. Nella casistica nazionale della SIEDP i casi di diabete tipo 2 non superano le poche decine contro circa 8000 casi tipo 1. La distinzione tra diabete tipo 1 e tipo 2 nei bambini può essere difficile poiché gli autoanticorpi e la chetosi possono essere presenti in alcuni soggetti con altrimenti un chiaro diabete tipo 2 (inclusa obesità e *acanthosis nigricans*). Una corretta distinzione tra i due tipi di diabete alla diagnosi, basata principalmente sulla presenza degli autoanticorpi verso la β-cellula e i livelli di insulinemia, è estremamente importante poiché il tipo di trattamento, l'approccio educativo e le prescrizioni dietetiche differiranno nettamente nei due tipi di diabete. Il consensus statement dell'ADA (18) fornisce una guida per la prevenzione, lo screening e il trattamento del diabete tipo 2, così come delle sue comorbilità, nei giovani.

La correzione dello stile di vita è il primo provvedimento terapeutico. In caso di fallimento di queste misure la metformina è il farmaco di prima scelta per il diabete tipo 2 senza chetosi negli adolescenti diabetici (19,20). La terapia insulinica deve essere iniziata in caso di marcata iperglicemia con chetosi. Non ci sono indicazioni all'utilizzo delle sulfoniluree in età pediatrica. Questi farmaci sono invece la terapia di mantenimento di scelta per il diabete neonatale permanente dovuto a mutazioni di Kir 6,2 (21,22).

Bibliografia

1. Lorini R, Alibrandi A, Vitali L, Klersy C, Martinetti M, Betterle C, d'Annunzio G, Bonifacio E. Pediatric Italian Study Group of Pre-diabetes. Risk of type 1 diabetes development in children with incidental hyperglycemia: A multicenter Italian study. *Diabetes Care* 2001;24:1210-1216.
2. Lorini R, Vanelli M. Normal values of first-phase insulin response to intravenous glucose in healthy Italian children and adolescents. *Diabetologia* 1996;39:370-371.
3. Silverstein J, Klingensmith G, Copeland KC, Plotnick L, Kaufman F, Laffel L, Deeb LC, Grey M, Anderson BJ, Holzmeister LA, Clark NG. Care of children and adolescents with type 1 diabetes mellitus: a statement of the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2005;28:186-1212.
4. Consensus Guidelines 2000. Linee-guida dell'ISPAD per la Gestione del Diabete Mellito nel Bambino e negli Adolescenti. Ed. italiana a cura di Francesco Chiarelli, ISPAD International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes. Pacini Ed. Medicina, 2000.
5. Vanelli M, Cerutti F, Chiarelli F, Lorini R, Meschi F, and the MCDC-Italy Group. Nationwide cross-sectional survey of 3560 children and adolescents with diabetes in Italy. *J Endocrinol Invest* 2005;28:692-699.
6. American Diabetes Association: Standards of Medical Care in Diabetes (Position Statement). *Diabetes* Care 2009;32(Suppl 1): S13-S61.

7. Danne T. Flexibility of rapid-acting insulin analogues in children and adolescents with diabetes mellitus. *Clinical Therapeutics* 2007;29(Suppl 4):S145-S152.
8. Rachmiel M, Perlman K, Daneman D. Insulin Analogues in Children and Teens with Type 1 Diabetes: Advantages and Caveats. *Pediatr Clin N Am* 2005;52:1651-1675.
9. Gruppo di Studio sul Diabete della Società Italiana di Endocrinologia e Diabetologia Pediatrica. Raccomandazioni italiane all'utilizzo del microinfusore in età pediatrica. *Acta Bio Medica* 2008;79(Suppl 1):1-71.
10. Pankowska E, B1azik M, Dziechciarz P, Szypowska A, Szajewska H. Continuous subcutaneous insulin infusion vs. multiple daily injections in children with type 1 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomized control trials. *Pediatric Diabetes* 2009;10:52-58.
11. Cerutti F, Bruno G, Chiarelli F, Lorini R, Meschi F, Sacchetti C. Diabetes Study Group of the Italian Society of Pediatric Endocrinology and Diabetology. Younger age at onset and sex predict celiac disease in children and adolescents with type 1 diabetes: an Italian multicenter study. *Diabetes Care* 2004;27:1294-1298.
12. Lorini R, d'Annunzio G, Vitali L, Scaramuzza A. IDDM and autoimmune thyroid disease in the pediatric age group. *J Pediatr Endocrinol Metab* 1996(Suppl 1);89-94.
13. American Diabetes Association: Diabetes care in the school and day care setting (Position Statement). *Diabetes Care* 2007;30(Suppl 1):S66-S73.
14. National Diabetes Education Program: Helping the student with diabetes succeed: a guide for school personnel [article online]. Accessibile al: http://www.ndep.nih.gov/diabetes/pubs/Youth_NDEPSchoolGuide.pdf (visitato il 07/12/2009).
15. Fagot-Campagna A, Pettitt DJ, Engelgau MM, Burrows NR, Geiss LS, Valdez R, Beckles GL, Saaddine J, Gregg EW, Williamson DF, Narayan KM. Type 2 diabetes among North American children and adolescents: an epidemiologic review and a public health perspective. *J Pediatr* 2000;136:664-672.
16. Gahagan S, Silverstein J. Prevention and treatment of type 2 diabetes mellitus in children, with special emphasis on American Indian and Alaska Native children: American Academy of Pediatrics Committee on Native American Child Health. *Pediatrics* 2003;112:e328.
17. Invitti C, Guzzaloni G, Giardini L, Morabito F, Viberti G. Prevalence and concomitants of glucose intolerance in european obese children and adolescents. *Diabetes Care* 2003;26:118-124.
18. American Diabetes Association: Type 2 diabetes in children and adolescents (Consensus Statement). *Diabetes Care* 2000;23:381-389.
19. Freemark M, Bursey D. The effects of metformin on body mass index and glucose tolerance in obese adolescents with fasting hyperinsulinemia and a family history of type 2 diabetes. *Pediatrics* 2001;107:E55.
20. Kay JP, Alemzadeh R, Langley G, D'Angelo L, Smith P, Holshouser S. Beneficial effects of metformin in normoglycemic morbidly obese adolescents. *Metabolism* 2001;50:1457-1461.
21. Tonini G, Bizzarri C, Bonfanti R, Vanelli M, Cerutti F, Faleschini E, Meschi F, Prisco F, Ciacco E, Cappa M, Torelli C, Cauvin V, Tumini S, Iafusco D, Barbetti F. Early-Onset Diabetes Study Group of the Italian Society of Paediatric Endocrinology and Diabetology. Sulfonylurea treatment outweighs insulin therapy in short-term metabolic control of patients with permanent neonatal diabetes mellitus due to activating mutations of the KCNJ11 (KIR 6.2) gene. *Diabetologia* 2006;49:2210-2231.
22. Pearson ER, Flechtner I, Njolstad PR, Malecki MT, Flanagan SE, Larkin B, Ashcroft FM, Klimes I, Codner E, Iotova V, Slingerland AS, Shield J, Robert JJ, Holst JJ, Clark PM, Ellard S, Sovik O, Polak M, Hattersley AT. Neonatal Diabetes International Collaborative Group. Switching from insulin to oral sulfonylureas in patients with diabetes due to Kir 6.2 mutations. *N Engl J Med* 2006;355:467-477.

B. CURA DEL DIABETE PRIMA E DURANTE LA GRAVIDANZA

RACCOMANDAZIONI

Pre-concepimento

- Tutte le donne con diabete in età fertile devono essere informate della necessità di ottenere un buon controllo metabolico nella fase precedente il concepimento, del rischio di una gravidanza non programmata e della necessità di pianificare il concepimento utilizzando metodi contraccettivi efficaci. (**Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B**)
- È opportuno che ogni donna con diabete che intenda intraprendere una gravidanza sia sottoposta a screening ed eventuale trattamento delle complicanze della malattia (retinopatia, nefropatia, neuropatia, malattia cardiovascolare). (**Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B**)
- Nella fase precedente il concepimento deve essere ricercata l'ottimizzazione del controllo glicemico. L'obiettivo terapeutico è definito da valori di HbA_{1c} normali o il più possibile vicini alla norma, consentendo al massimo uno scostamento pari all'1% dal limite superiore della norma (< 7,0%). (**Livello della prova III, Forza della raccomandazione B**)
- In fase di programmazione di gravidanza, è indicata l'assunzione di un supplemento di acido folico alla dose di almeno 400 µg/die, allo scopo di prevenire difetti del tubo neurale. (**Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B**)
- L'uso di ACE-inibitori, ARB e statine e antidiabetici orali non è consentito in gravidanza: questi farmaci, quindi, devono essere sospesi prima del concepimento. (**Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B**)

Gestione durante la gravidanza

- Gli obiettivi glicemici da raggiungere durante la gravidanza in donne con diabete gestazionale o pregestazionale (tipo 1 o tipo 2) sono i seguenti:
  < 95 mg/dl a digiuno;
  < 140 mg/dl un'ora dopo i pasti;
  < 120 mg/dl 2 ore dopo i pasti.

  (**Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B**)

- Le donne con diabete in gravidanza devono praticare l'autocontrollo domiciliare della glicemia (4-8 misurazioni/die) con misurazioni pre-prandiali, post-prandiali (1 ora dopo il pasto) e notturna. (**Livello della prova V, Forza della raccomandazione B**)
- Il monitoraggio continuo del glucosio sc può essere utile in gravidanza, in aggiunta all'autocontrollo su sangue capillare, in donne selezionate con diabete tipo 1, soprattutto in presenza di episodi di ipoglicemia non avvertita. (**Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B**)
- Il dosaggio dell'HbA_{1c}, con una metodica standardizzata DCCT, deve essere prescritto alla prima visita in gravidanza e ripetuto mensilmente, con l'obiettivo di raggiungere valori $< 6{,}0\%$. (**Livello della prova V, Forza della raccomandazione B**)
- È necessario evitare la chetosi durante la gravidanza; sono, quindi, utili controlli quotidiani della chetonuria al risveglio, o in presenza di iperglicemia persistente ($>$ 200 mg/dl). (**Livello della prova V, Forza della raccomandazione B**)
- La terapia nutrizionale in gravidanza deve essere personalizzata, tenendo conto sia delle abitudini alimentari della donna con diabete sia del BMI pregravidico. Gli obiettivi sono: adeguata nutrizione materna e fetale, adeguato apporto calorico, vitaminico e minerale e controllo glicemico ottimale in assenza di chetonuria. (**Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B**)
- In tutte le donne nelle quali l'obiettivo glicemico non è raggiungibile con la sola dieta deve essere prontamente instaurata la terapia insulinica. Gli antidiabetici orali non devono essere somministrati durante la gravidanza, in quanto non sono disponibili dati sufficienti a garantirne l'innocuità per il feto. (**Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B**)
- Durante la gravidanza possono essere mantenuti o introdotti in terapia gli analoghi rapidi dell'insulina aspart (**Livello della prova II, Forza della raccomandazione B**) e lispro (**Livello della prova IV, Forza della raccomandazione B**), potenzialmente più efficaci dell'insulina umana regolare nel controllare l'iperglicemia post-prandiale, con minor rischio di ipoglicemia (**Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B**).
- Non vi sono al momento sufficienti dati sull'uso in gravidanza dell'analogo rapido glulisina; non è indicato, infine, l'uso degli analoghi ad azione ritardata, sui quali non esistono ancora dati sufficienti a garantirne la sicurezza. (**Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B**)
- Le donne con diabete pre-gestazionale tipo 1 devono essere trattate con plurime somministrazioni di insulina sc, con schemi basal-bolus, o con l'utilizzo del microinfusore (CSII). Anche nel diabete pre-gestazionale tipo 2 l'ottimizzazione del compenso rende generalmente necessaria l'adozione di una terapia insulinica intensiva. (**Livello della prova I, Forza della raccomandazione A**)

Diabete gestazionale

- Le donne con diabete gestazionale devono essere sottoposte a un trattamento efficace allo scopo di evitare effetti negativi sul feto. (**Livello della prova II, Forza della raccomandazione B**)
- L'autocontrollo glicemico deve essere iniziato immediatamente dopo la diagnosi di diabete gestazionale. Nelle forme trattate con sola dieta possono essere utilizzati schemi semplificati a "scacchiera", mentre protocolli intensificati, del tutto analoghi a quelli indicati per il diabete pre-gestazionale, devono essere applicati in tutte le forme di diabete insulino-trattato. (**Livello della prova V, Forza della raccomandazione B**)
- Nelle donne con diabete gestazionale la terapia insulinica deve essere iniziata prontamente se gli obiettivi glicemici non sono raggiunti entro 2 settimane di trattamento con sola dieta. (**Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B**)
- Nel diabete gestazionale gli schemi insulinici devono essere individualizzati: sono possibili schemi a 1 o 2 iniezioni, tuttavia può essere necessario ricorrere al trattamento insulinico intensivo per raggiungere l'ottimizzazione della glicemia. (**Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B**)

COMMENTO

Il documento fa riferimento prevalentemente, oltre che agli *Standard of Care* ADA 2009 (per la sola cura pre-concezionale), al volume di technical reviews della stessa ADA sulla gestione del diabete pregestazionale pubblicato nel 2008 (1), e successivamente sintetizzato su *Diabetes Care* in un consensus statement (2). Ci si è inoltre basati sulle posizioni espresse in questi anni dal Gruppo di Studio AMD-SID "Diabete e Gravidanza", sulle *2008 Clinical Practice Guidelines* della Canadian Diabetes Association (3) e, per quanto riguarda il Diabete Gestazionale, sulle Raccomandazioni Finali del 5° Workshop-Conference on Gestational Diabetes (4).

Dimensioni del problema

Si calcola che nei paesi occidentali circa il 6-7% delle gravidanze sia complicato da diabete mellito (5,6). Questo dato di prevalenza è sostenuto in modo preponderante dal diabete gestazionale, ma negli ultimi anni si sta verificando un progressivo aumento del diabete pre-gestazionale, in particolare delle forme tipo 2. Una recente pubblicazione del NICE riporta infatti, nel

Regno Unito, una quota del 87,5% di diabete gestazionale e del 12,5% di diabete pre-gestazionale (7).

In Italia la percentuale di gravidanze programmate risulta inferiore al 50% nelle donne con diabete tipo 1 e al 40% in quelle con diabete tipo 2. Questo spiega almeno in parte come l'incidenza di malformazioni nella popolazione diabetica risulti 5-10 volte maggiore rispetto alla popolazione generale; allo stesso modo elevata è l'incidenza di parti pre-termine e di tagli cesarei. La mancata programmazione della gravidanza e la carenza di centri di riferimento dedicati (8) fa sì che la situazione italiana sia ancora lontana dagli standard ottimali indicati dalla dichiarazione di S. Vincent: rendere l'outcome della gravidanza diabetica simile a quella della gravidanza fisiologica.

Programma pre-concepimento

Un'attenta programmazione della gravidanza permette di ridurre sensibilmente il rischio di malformazioni congenite e la morbilità materno-fetale legata al diabete; nella donna diabetica la gravidanza non dovrebbe mai essere casuale, ma al contrario coincidere con l'ottimizzazione del controllo metabolico e la stabilizzazione delle complicanze croniche. Numerosi studi hanno, infatti, dimostrato come il rischio di malformazioni aumenti in relazione al grado di alterazione glicometabolica presente nella fase immediatamente post-concepimento (9). Le principali malformazioni congenite si determinano nelle prime 7-8 settimane di gestazione (10). Un'analoga relazione esiste fra scompenso diabetico peri-concezionale e tasso di abortività precoce (11). Non è stato individuato un livello-soglia di HbA_{1c} al di sopra del quale si verifichi un aumento del rischio di malformazioni; valori superiori di almeno 1% rispetto al range di riferimento determinano un'aumentata incidenza di malformazioni maggiori (12).

In considerazione del rischio di difetti del tubo neurale, già nella fase di programmazione della gravidanza è indicata l'assunzione di un supplemento di acido folico, al dosaggio di almeno 400 µg/die, da proseguire poi per l'intera durata della gestazione (13-14). Anche se al momento mancano evidenze a supporto dell'adozione di dosaggi superiori a quelli usati nella popolazione normale, fonti autorevoli (14-15) suggeriscono nelle donne diabetiche un posologia di 5 mg/die, da proseguire fino al termine del primo trimestre di gestazione, analogamente ad altre categorie a elevato rischio per questo tipo di embriopatia.

Studi non randomizzati hanno dimostrato la possibilità di ridurre significativamente l'incidenza di malformazioni con programmi di intervento pre-concezionali (9,16-19). L'esigenza di arrivare al concepimento con il miglior controllo metabolico possibile richiede un particolare impegno nei mesi precedenti, possibile solo con una programmazione della gravidanza. Al momento, solo una minoranza delle gravidanze in donne diabetiche risulta programmata: anche in Europa la percentuale di programmazione rimane al di sotto del 50% (20).

Un programma di educazione sui temi della riproduzione e della sessualità femminile deve dunque far parte del corrente approccio educativo rivolto a tutte le donne diabetiche in età fertile seguite nei centri diabetologici. Un counselling mirato deve portare a un'effettiva programmazione, da iniziare mesi prima del concepimento, coinvolgendo eventualmente anche il partner e tutte le figure professionali che sono a contatto con la paziente diabetica.

Il piano di programmazione della gravidanza deve comprendere diversi aspetti:

- Verifica della capacità di eseguire la terapia insulinica e adattarla ai valori della glicemia, di riconoscere e trattare le ipoglicemie, di praticare correttamente il monitoraggio glicemico domiciliare.
- Valutazione medica e laboratoristica dello stato di salute, screening della funzionalità tiroidea, studio delle complicanze. Si considerano controindicazioni alla gravidanza: malattia ischemica coronarica, retinopatia in fase attiva non trattata, ipertensione arteriosa grave, insufficienza renale (creatinina $>$ 3 mg/dl, filtrato glomerulare stimato 30 ml/min), gastroparesi diabetica.
- Valutazione psicosociale.
- Sospensione di farmaci potenzialmente tossici: ACE-inibitori, sartani, statine. È stata dimostrata una tossicità degli ACE-inibitori già nelle prime settimane di gestazione (21); è quindi indicata la loro sospensione in fase di programmazione della gravidanza.
- Avvio alla terapia insulinica nelle pazienti in trattamento con ipoglicemizzanti orali. Mancano a tutt'oggi evidenze certe sulla innocuità o meno di molte di queste sostanze nella fase della organogenesi; anche se metformina e acarbosio sono farmaci classificati in categoria B e pertanto senza evidenze di rischio nell'uomo, non si considera comunque prudente il loro uso nelle prime settimane di gestazione, e ne è pertanto indicata la sospensione in fase pre-concezionale.

L'ottimizzazione del controllo metabolico, con il perseguimento di valori di HbA_{1c} prossimi al range di normalità, richiede solitamente l'impostazione della terapia insulinica intensiva tipo basal-bolus (sempre nel diabete pre-gestazionale tipo 1, molto spesso nel diabete pre-gestazionale tipo 2) con plurisomministrazioni sottocutanee o mediante l'utilizzo del microinfusore (CSII). Gli analoghi dell'insulina ad azione rapida aspart e lispro possono essere mantenuti o introdotti in terapia; non è indicato, invece, l'uso degli analoghi ad azione ritardata, in quanto non ancora considerati sicuri in gravidanza.

Devono essere programmate visite di controllo a cadenza orientativamente mensile da parte di un'équipe multidisciplinare comprendente, oltre al diabetologo, un infermiere esperto, un dietista e altre figure professionali richieste dalla situazione specifica. Deve, inoltre, essere garantita un'efficace contraccezione fino all'ottimizzazione del compenso glicemico.

Gestione durante la gravidanza

Numerose evidenze dimostrano ormai in modo inequivocabile come l'iperglicemia materna nel corso della gravidanza comporti un aumentato rischio di morbilità e mortalità fetale (22); in particolare, un aumento delle complicanze perinatali si correla con i livelli glicemici registrati nelle ultime fasi della gravidanza. Nonostante questa consapevolezza, la gravidanza diabetica è ancora gravata da un eccesso di morbilità materno fetale (23).

Obiettivi glicemici

Anche se recenti segnalazioni, basate sul controllo intensificato su sangue capillare (24) o sull'uso del monitoraggio continuo del glucosio (25), hanno evidenziato come i valori glicemici nella gravidanza fisiologica siano notevolmente inferiori a quanto ritenuto precedentemente, nella gestione clinica della donna diabetica in gravidanza si fa ancora riferimento agli obiettivi indicati dall'ADA e fatti propri dalle maggiori società scientifiche internazionali (Tabella 24).

Tabella 24
Obiettivi glicemici in gravidanza (sangue capillare intero)

A digiuno	≤ 95 mg/dl
1 ora dopo il pasto	≤ 140 mg/dl
2 ore dopo il pasto	≤ 120 mg/dl

Terapia nutrizionale

Obiettivi della terapia nutrizionale sono: assicurare un'adeguata nutrizione materna e fetale, fornire un adeguato apporto calorico, vitaminico e minerale garantendo un controllo glicemico ottimale senza determinare la comparsa di chetonuria (26-29).

La dieta deve essere personalizza in relazione alle abitudini alimentari e al BMI pre-gravidico (Tabella 25).

Anche in caso di obesità grave, l'utilizzo di diete drasticamente ipocaloriche è controindicato: non bisogna quindi ridurre l'apporto calorico a valori inferiori a 1500 kcal/die. L'introito calorico complessivo deve essere distribuito in 3 pasti principali e 3 spuntini (metà mattino, metà pomeriggio e prima di coricarsi), con suddivisione delle calorie giornaliere secondo il seguente schema:

- prima colazione 10-15%;
- pranzo 20-30%;
- cena 30-40%;
- 3 spuntini 5-10%.

Lo spuntino serale dovrebbe contenere 25 grammi di carboidrati e 10 g di proteine.

Il rapporto fra i diversi macronutrienti prevede il 50% di carboidrati (complessi, a basso indice glicemico), il 20% di proteine, il 30% di lipidi (mono-poliinsaturi), e una quantità di fibre pari a 28 g/die. Per contenere le escursioni glicemiche post-prandiali può essere presa in considerazione una riduzione della quota di carboidrati, che comunque non è consigliabile ridurre al di sotto del 40%.

Per quanto riguarda gli oligoelementi, in gravidanza si ha il raddoppio del fabbisogno di calcio, ferro e iodio. Per le donne che non assumono latte o derivati, si consiglia l'utilizzazione di alimenti fortificati con calcio o supplementazione farmacologica. È da valutare anche l'eventuale supplementazione farmacologia di ferro e l'utilizzo di sale iodato.

Sono sconsigliati l'assunzione di bevande alcoliche e di caffeina in quantità superiore a 300 mg/die (una tazzina di caffè espresso contiene da 30 a 50 mg di caffeina), che possono determinare ritardi della crescita fetale. È ammesso l'uso di aspartame, saccarina, acesulfame e sucralosio in moderate quantità.

Terapia insulinica

Fabbisogno insulinico

Il fabbisogno insulinico giornaliero in gravidanza varia notevolmente nell'arco della gestazione (30). L'autocontrollo domiciliare consente di mettere in atto rapidamente le opportune variazioni della dose insulinica. Nelle donne insulino-trattate prima del concepimento è frequente riscontrare una diminuzione del fabbisogno insulinico nel primo trimestre di gestazione (10-20%); in questo periodo, il profilo glicemico risulta spesso instabile, con tendenza a frequenti ipoglicemie notturne. Successivamente, il fabbisogno aumenta progressivamente, raggiungendo un "plateau" intorno alla 36ª settimana (l'aumento complessivo può essere del 100% o maggiore); il profilo glicemico tende a stabilizzarsi con il progredire della gravidanza.

Schemi di terapia insulinica

Le donne con diabete pre-gestazionale tipo 1 devono essere trattate con plurisomministrazioni di insulina con schemi di tipo basal-bolus. È necessaria l'impostazione di piani terapeutici individuali, tenendo conto dello schema in corso prima della gravidanza; una suddivisione indicativa del fabbisogno insulinico totale in gravidanza può comunque prevedere:

- insulina ad azione pronta (circa 50% delle unità totali) ai pasti: 20% prima di colazione, 40% prima di pranzo, 40% prima di cena;
- insulina ad azione intermedia (preferibilmente isofano) necessaria per garantire l'insulinizzazione notturna e delle ore preprandiali, 1-3 somministrazioni/die.

Anche in questo caso rimane essenziale l'adeguamento delle dosi in relazione al controllo glicemico giornaliero (31).

Iniziando una terapia insulinica in donne con diabete pregestazionale tipo 2 precedentemente in terapia orale, si può fare riferimento a una dose iniziale di 0,7 U/kg del peso attuale, con una suddivisione della dose totale analoga a quella indicata sopra per il diabete tipo 1 (32).

Uso degli analoghi dell'insulina

Gli analoghi ad azione rapida presentano caratteristiche farmacologiche che li rendono particolarmente indicati in gravidanza, data l'importanza di controllare le escursioni glicemiche post-prandiali. Per quanto concerne la sicurezza, la maggiore esperienza ha finora riguardato l'analogo lispro, per il quale non vi sono evidenze di azioni teratogene o di altri effetti negativi (33-35); recentemente, però, dati del tutto rassicuranti sono stati ottenuti anche per aspart, in uno studio controllato randomizzato condotto su 322 gravide con diabete tipo 1, che non ha evidenziato un aumento delle complicazioni materne (36) o fetali e perinatali (37) nelle donne trattate con l'analogo, rispetto a quelle che utilizzavano insulina regolare umana. Si può quindi affermare che queste molecole possono essere usate con sicurezza in donne gravide; non vi sono invece, al momento, sufficienti dati sull'uso in gravidanza dell'analogo rapido glulisina, anche se studi sulla riproduzione animale non hanno rilevato alcuna differenza fra questo farmaco e l'insulina umana in termini di gravidanza, sviluppo embrio-fetale, parto, o sviluppo post-natale. Meno chiara è la situazione per gli analoghi ad azione ritardata.

Tabella 25
Determinazione del fabbisogno energetico e incremento ponderale raccomandato

STRUTTURA	BMI (kg/m²)	FABBISOGNO ENERGETICO (kcal/kg/die)	AUMENTO PONDERALE (kg)
Sottopeso	< 18,5	40	12,5-18
Normopeso	18,5-25	30	11,5-16
Sovrappeso	> 25	24	7-11,5

Gli studi finora pubblicati, riguardanti quasi esclusivamente glargine, consistono in una serie di case-report o studi osservazionali (38,39) e studi caso-controllo su casistiche limitate (40,41). Al momento è invece stata pubblicata un'unica segnalazione relativa all'uso di detemir in una piccola casistica di gravide con diabete tipo 1 (42). L'eventuale impiego in gravidanza degli analoghi long-acting deve pertanto avvenire dietro esplicito consenso da parte della donna, adeguatamente informata in relazione al rapporto rischio/benefici.

Terapia insulinica con microinfusore

L'uso del microinfusore insulinico in gravidanza ha registrato negli ultimi anni un continuo incremento, soprattutto in fase di programmazione. Anche se i pochi trial clinici randomizzati (molto datati, e condotti con strumenti di vecchia concezione) non erano stati in grado di dimostrare un effettivo vantaggio rispetto alla terapia multiniettiva, sia sul controllo metabolico, sia sull'esito della gravidanza, alcuni recenti studi retrospettivi e caso-controllo hanno segnalato una maggiore stabilità glicemica, con ridotte escursioni e più rari episodi di ipoglicemia, probabilmente in conseguenza di un più fisiologico rilascio di insulina. È inoltre segnalata un'ottima accettazione da parte delle pazienti, con ricadute positive sulla qualità di vita (43).

In base alle evidenze disponibili, al momento non vi è un'indicazione generalizzata all'uso di questi strumenti in gravidanza; essi possono tuttavia rappresentare una valida opzione in pazienti particolarmente complicate e instabili, meglio se applicati prima del concepimento, in fase di programmazione. Prospettive interessanti paiono poi aprirsi con la disponibilità di sistemi integrati microinfusore/sensore del glucosio, che potrebbero permettere una maggiore aggressività terapeutica senza rischi aggiuntivi di ipoglicemia materna, consentendo il raggiungimento di una effettiva normalizzazione glicemica.

Terapia insulinica durante il travaglio, il parto e il post-partum

L'ottimizzazione del controllo glicemico durante le fasi del travaglio e del parto è condizione indispensabile per il benessere del neonato. A tal fine, in special modo per prevenire l'ipoglicemia neonatale, i valori glicemici devono essere mantenuti entro valori molto ristretti (tra 70 e 120 mg/dl secondo alcuni autori, tra 70 e 90 mg/dl secondo l'ADA). Per raggiungere questi obiettivi è necessario un frequente controllo della glicemia capillare e l'infusione di insulina e glucosio secondo algoritmi predefiniti.

Nel post-partum si ha una rapida e brusca diminuzione del fabbisogno insulinico; la terapia insulinica non dovrà essere ripristinata prima di un'ora dal parto e solo quando i valori glicemici siano costantemente superiori a 140 mg/dl.

Monitoraggio metabolico

Tutte le donne con diabete in gravidanza devono praticare autocontrollo domiciliare della glicemia. Schemi di autocontrollo intensificato, con rilievi sia pre- sia post-prandiali e notturni (6-8 punti/die) devono essere effettuati in tutte le forme di diabete insulino-trattato. La glicemia post-prandiale è di estrema importanza e deve essere preferibilmente controllata dopo 1 ora dal pasto (44).

Anche se non sufficientemente sensibile per guidare i frequenti adeguamenti terapeutici necessari in corso di gravidanza, il dosaggio dell'HbA_{1c}, effettuato mensilmente, può integrare il dato dell'autocontrollo glicemico nel definire il grado di compenso metabolico raggiunto. Va però considerato che i valori di normalità dell'HbA_{1c} nella donna gravida sono inferiori rispetto a quelli riscontrati fuori dalla gravidanza: secondo quanto emerso da uno studio multicentrico italiano nelle gestanti non diabetiche il parametro si situa su un valore mediano di 4,8%, con range 3,3-5,7% (45). L'obiettivo da perseguire deve, pertanto, essere più basso di quello extragravidanza, e comunque $< 6\%$.

Una misurazione dell'HbA_{1c} effettuato alla prima visita fornisce indicazioni utili sul livello di compenso metabolico preconcepimento, e di conseguenza sul rischio di aborto precoce e di malformazioni. Il dosaggio andrà poi ripetuto mensilmente nel corso della gravidanza.

Una chetosi frequente e prolungata può avere effetti negativi sul feto e deve essere evitata durante la gravidanza; a questo scopo, devono essere effettuati controlli quotidiani della chetonuria al risveglio, in caso di malattie intercorrenti, e comunque in presenza di valori glicemici persistentemente > 200 mg/dl.

I controlli ambulatoriali diabetologici devono essere effettuati ogni 2 settimane o più spesso in caso di instabilità del controllo glicemico; visite più frequenti (settimanali) sono solitamente programmate nel 3° trimestre. In tutte le forme di diabete in gravidanza devono essere effettuati ogni mese il dosaggio dell'HbA_{1c} e a ogni visita l'esame completo delle urine. La presenza di piuria significativa richiede l'effettuazione di urocoltura.

Il diabete pre-gestazionale richiede poi una serie di indagini aggiuntive:

- controllo della funzionalità tiroidea (T4 libera, TSH) a inizio gravidanza, eventualmente da ripetere durante la gestazione;
- controllo delle complicanze microangiopatiche, che richiede una misurazione a ogni trimestre del VFG stimato e della proteinuria nelle 24 ore; una valutazione del fundus oculi effettuata nel primo trimestre e, successivamente, secondo necessità;
- la funzione cardiaca deve essere tenuta sotto attento controllo.

Diabete gestazionale

Un evidente rapporto fra livelli glicemici e outcome della gravidanza è ormai chiaro anche nel diabete gestazionale. Un trial clinico randomizzato australiano ha infatti dimostrato come in questa patologia un intervento terapeutico efficace sia in grado di influire positivamente sull'esito della gravidanza, riducendo significativamente il rischio di complicazioni perinatali (46). Oltre a ciò, i risultati dello studio HAPO, pubblicati nel maggio 2008 (47), hanno documentato un rapporto lineare fra livelli glicemici e esiti ostetrici e neonatali anche in assenza di alterazioni maggiori della tolleranza glucidica.

La gestione clinica del diabete gestazionale é basata su terapia medica nutrizionale personalizzata, programma di attività fisica, e autocontrollo glicemico con misurazioni quotidiane, da iniziare immediatamente dopo la diagnosi. Nelle donne trattate con sola dieta possono essere utilizzati schemi semplificati, a "scacchiera", mentre protocolli intensificati, del tutto analoghi a quelli indicati per il diabete pre-gestazionale, devono essere applicati in tutte le forme di diabete insulino-trattato. Se gli obiettivi glicemici non vengono raggiunti dopo 2 settimane di dieta seguita correttamente, deve essere iniziata la terapia insulinica. In questa decisione possono essere considerati anche parametri ecografici di crescita fetale, considerati indici indiretti di insulinizzazione fetale (48-51). In funzione dell'andamento glicemico, sono possibili schemi insulinici semplificati, con 1 o 2 iniezioni/die, tuttavia può essere necessario un approccio intensificato sovrapponibile a quello del diabete pre-gestazionale (4).

Bibliografia

1. Kitzmiller JL, Block JM, Brown FM, Catalano PM, Conway DL, Coustan DR, Gunderson EP, Herman WH, Hoffman WH, Inturrisi M, Jovanovic LB, Kjos SI., Knopp RH, Montoro MN, Ogata ES, Parasmothy P, Reader DM, Rosenn BM, Thomas A. Managing preexisting diabetes and pregnancy. Alexandria, Virginia, American Diabetes Association, 2008.
2. Kitzmiller JL, Block JM, Brown FM, Catalano PM, Conway DL, Coustan DR, Gunderson EP, Herman WH, Hoffman WH, Inturrisi M, Jovanovic LB, Kjos SI., Knopp RH, Montoro MN, Ogata ES, Parasmothy P, Reader DM, Rosenn BM, Thomas A, Kiekman MS. Managing preexisting diabetes and pregnancy. Summary of evidence and consensus recommendation for care. *Diabetes Care* 2008;31:1060-1079.
3. Canadian Diabetes Association. 2008 Clinical practice guidelines for the prevention and management of diabetes in Canada – Diabetes in pregnancy. *Can J Diabetes* 2008;32(Suppl 1): 168-180.
4. Metzger B, Buchanan TA, Coustan DR, De Leiva A, Dunger DB, Hadden DR, Hod M, Kitzmiller JL, Kjos SL, Oats JN, Pettitt DJ, Sacks DA, Zoupas C. Summary and recommendations of the Fifth International Workshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 2007;30(Suppl 2):S251-S260.
5. Ben-Haroush A, Yogev Y, Hod M. Epidemiology of gestational diabetes mellitus. In Hod M, Jovanovic L (eds). Textbook of diabetes in pregnancy. London, Martin Dunits-Taylor & Francis Group 2.
6. Lapolla A, Dalfrà MG, Lencioni C, Di Cianni G. Epidemiology of diabetes in pregnancy: a review of italian data. *Diabetes Nutr Metab* 2004;17:358-367.
7. National Collaborating Centre for Women's and Children Health. Commissioned by the National Institute for Health and Clinical Excellence. Diabetes in pregnancy – management of diabetes and its complications from preconception to the postnatal period. RCOG Press, 2008.
8. Bonomo M, Lapolla A, Mannino D, Arcangeli A, Di Benedetto A, Di Berardino P, Fresa R, Napoli A, Torlone E, Vero R, Vitacolonna E, Di Cianni G. Care of diabetes in pregnancy in Italy: structural and organizational aspects. *Diabet Med* 2008;25:379-380.
9. Kitzmiller JL, Gavin LA, Gin GD, Jovanovic-Peterson L, Main EK, Zigrang WD. Preconception care of diabetes: glycemic control prevents congenital anomalies. *JAMA* 1991;265:731-736.
10. Mills Jl, Baker L, Goldman AS. Malformations in infants of diabetic mothers occur before the seventh week. Implications for treatment. *Diabetes* 1979;28:292-293.
11. Kitzmiller JL, Buchanan TA, Kjos S, Combs CA, Ratner RE. Pre-conception care of diabetes, congenital malformations, and spontaneous abortions. *Diabetes Care* 1996;19:514-541.
12. American Diabetes Association – Preconception Care of woman with diabetes in pregnancy. *Diabetes Care* 2004;27(Suppl 1);S76-78.
13. Bailey LB, Rampersaud GC, Kauwell GPA: Folic acid supplements and fortification affects the risk for neural tube defects, vascular disease and cancer: evolvine science. *J Nutr* 2003;133: 1961S-1968S.
14. Wilson RD. Pre-conception vitamin/folic acid supplementation 2007: the use of folic acid in combination with a multivitamin supplement for the prevention of neural tube defects and other congenital anomalies. *J Obstet Gynaecol Can* 2007;29:1003-1026.
15. National Institute for Clinical Excellence: Diabetes in pregnancy. London: NICE, 2008 (CG63). Accessibile al: www.nice.org.uk/CG63 (visitato il 07/12/2009).
16. Goldman JA, Dicker D, Feldberg D, Yeshaya A, Samuel N, Karp M. Pregnancy outcome in patients with insulin-dependent diabetes mellitus with preconceptional diabetic control: a comparative study. *Am J Obstet Gynecol* 1986;155:293-97.
17. Rosenn B, Miodovnik M, Combs CA, Khoury J, Siddiqi TA. Pre-conception management of insulin-dependent diabetes: improvement of pregnancy outcome. *Obstet Gynecol* 1991;77:846-849.
18. Tchobroutsky C, Vray MM, Altman JJ. Risk/benefit ratio of changing late obstetrical strategies in the management of insulin-dependent diabetic pregnancies: a comparison between 1971-1977 and 1978-1985 periods in 389 pregnancies. *Diabete Metab* 1991;17:287-294.
19. Willhoite MB, Bennert HW, Jr, Palomaki GE, Zaremba MM, Herman WH, Williams JR, Spear NH. The impact of preconception counseling on pregnancy outcomes: the experience of the Maine Diabetes in Pregnancy Program. *Diabetes Care* 1993;16:450-455.
20. Diabetes and Pregnancy Group France: French multicenter survey of outcome of pregnancy in women with pregestational diabetes. *Diabetes Care* 2003;26:2990-2993.
21. Cooper WO, Hernandez-Diaz S, Arbogast PG, Dudley JA, Dyer S, Gideon PS, Hall K, Ray WA. Major congenital malformations after first-trimester exposure to ACE inhibitors. *N Engl J Med* 2006;354:2443-2451.
22. DCCT: pregnancy outcome in the diabetes control and complication trials. *Am J Obstet Gynecol* 1996;174:1343-53.
23. Casson I F, Clarke C A, Howard C V, McKendrick O, Pennyccok S, Pharaoh P O, Platt M J, Stanisstret M, Dan-Velszen D, Walkinshaw. Outcomes of pregnancy in insulin dependent diabetic women: results of a five year population cohort study. *BMJ* 1997;315:275-278.
24. Parretti E, Mecacci F, Papini M, Cioni R, Carignani L, Mignosa M, La Torre P, Mello G. Third-trimester maternal glucose levels from diurnal profiles in nondiabetic pregnancies: correlation with sonographic parameters of fetal growth. *Diabetes Care* 2001;24:1319-1323.
25. Yogev Y, Ben Haroush A, Chen R, Rosenn B, Hod M, Langer O. Diurnal glycemic profile in obese and normal weight non?diabetic pregnant women. *Am J Obstet Gynecol* 2004;191:949-953.
26. Di Cianni G, Fatati G, Lapolla A, Leotta S, Mannino D, Parillo M, Pipicelli G. La terapia dietetica nella gravidanza diabetica. AMD, ADI, SID 2006. Accessibile al: http://www.aemmedi.it/linee-guida-e-raccomandazioni/pdf/2006-terapia-dietetica-gravidanza-diabetica.pdf (visitato il 07/12/2009).
27. Kennedy E, Meyers L. American Dietetic Association. Position of the American Dietetic Association nutrition and lifestyle for a healthy pregnancy outcome. *J Am Dietet Assoc* 2002; 102:1479-1488.
28. Diabetes and Nutrition Study Group (DNSG) of the EASD: evidence based nutritional approaches to the treatment and prevention of diabetes mellitus. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2004;14:373-94.
29. Istituto nazionale di ricerca per gli alimenti e la nutrizione (INRAN). Linee-guida per una sana alimentazione italiana. Revisione 2003. Accessibile al: http://www.inran.it/servizi_cittadino/stare_bene/guida_corretta_alimentazione (visitato il 07/12/2009).
30. Kitzmiller JL, Jovanovic L. Insulin therapy in pregnacy. In Hod M, Jovanovic L (eds). Textbook of diabetes in pregnancy. London, Martin Dunits-Taylor & Francis Group 2003;359-378.
31. American Diabetes Association. Use of insulin during pregnancy in preexsting diabetes. In: Medical management of pregnancy complicated by diabetes (3nd ed). American Diabetes Association, Alexandria 2003;88-98.

32. Jovanovic L, Kitzmiller JL: Insulin therapy in pregnancy. In: Hod M, Jovanovic L, Di Renzo GC, de Leiva A, Langer O eds. Textbook of Diabetes in Pregnancy 2nd ed. London: Informa Healthcare; 2008:205-216.
33. Gamson K, Chia S, Jovanovic L. The safety and efficacy of insulin analogs in pregnancy. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2004;15:26-34.
34. Lapolla A, Dalfrà M, Fedele D. Insulin therapy in pregnancy complicated by diabetes: are insulin analogs a new tool? *Diabetes Metab Res Rev* 2005;21:241-252.
35. Lapolla A, Dalfrà MG, Spezia R, Anichini R, Bonomo M, Bruttomesso D, Di Cianni G, Franzetti I, Galluzzo A, Mello G, Menato G, Napoli A, Noacco G, Parretti E, Santini C, Scaldaferri E, Scaldaferri L, Songini M, Tonutti L, Torlone E, Gentilella R, Rossi A, Valle D. Outcome of pregnancy in type 1 diabetic patients treated with insulin lispro or regular insulin: an Italian experience. *Acta Diabetol* 2008;45:61-66.
36. Mathiesen E, Kinsley B, Amiel SA, Heller S, McCance D, Duran S, Bellaire S, Raben A. Maternal glycemic control and hypoglicemia in type 1 diabetic pregnancy: a randomized trial of insulin aspart versus human insulin in 322 pregnant women. *Diabetes Care* 2007;30:771-776.
37. Hod M, Damm P, Kaaja R, Visser GHA, Dunne F, Demidova I, Hansen A-S P, Mersebach H, the Insulin Aspart Pregnancy Study Group. Fetal and perinatal outcomes in type 1 diabetes pregnancy: a randomized study comparino insulin aspart with human insulin in 322 subjects. *Am J Obstet Gynecol* 2008;198:186.e1-186.e7.
38. Di Cianni G, Torlone E, Lencioni C, Bonomo M, Di Benedetto A, Napoli A, Vitacolonna E, Mannino D, Lapolla A. Perinatal outcomes associated with the use of glargine during pregnancy. *Diabet Med* 2008;25:993-996.
39. Gallen IW, Jaap Aj, Roland JM, Chirayath HH. Survey of glargine use in 115 pregnant women with type 1 diabetes. *Diabet Med* 2008;25:165-169.
40. Price N, Bartlett C, Gillmer MD. Use of insulin glargine during pregnancy: a case-control pilot study. *BJOG* 2007;114:453-457.
41. Poyhonen-Alho M, Roennemaa T, Saltevo J, Ekblad U, Kaaja RJ. Use of insulin glargine during pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2007;86:1171-1174.
42. Lapolla A, Di Cianni G, Bruttomesso D, Dalfrà MG, Fresa R, Mello G, Napoli A, Romanelli T, Sciacca L, Stefanelli G, Torlone E, Mannino D. Use of insulin detemir in pregnancy: a report on 10 type 1 diabetic women. *Diabetic Medicine* 2009;26:1181-1182
43. Gabbe SG, Holing E, Temple P. Brown ZA. Benefits, risks, costs, and patient satisfaction associated with insulin pump therapy for the pregnancy complicated by type 1 diabetes mellitus. *Am J Obstet Gynecol* 2000;182:1283-91.
44. De Veciana M, Major C, Morgane T. Postprandial versus preprandial blood glucose monitoring in women with gestational diabetes requiring insulin therapy. *N Eng J Med* 1995;333:1237-1241.
45. Mosca A, Paleari R, Dalfrà MG, Di Cianni G, Cuccuru I, Pellegrini G, Malloggi L, Bonomo M, Granata S, Ceriotti F, Castiglioni MT, Songini M, Tocco G, Masin M, Plebani M, Lapolla A. Reference intervals for hemoglobin A1c in pregnant women: data from an Italian multicenter study. *Clin Chem* 2006;2:1138-1143.
46. Crowther CA, Hiller JE, Moss JR, McPhee AJ, Jeffries WS, Robinson JS for the Australian Carbohydrates Intolerance Study in Pregnant Women (ACHOIS) Trial Group. Effect of treatment of gestational diabetes mellitus on pregnancy outcomes. *N Engl J Med* 2005;352:2477-2486.
47. The HAPO Study Cooperative Research Group. Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes. *N Engl J Med* 2008;358:1991-2002.
48. Kjos S, Schaefer-Graf U, Sardesi S, Peters RK, Buley A, Xiang AH, Bryne JD, Sutherland C, Montoro MN, Buchanan TA. A randomized controlled trial using glycemic plus fetal ultrasound parameters versus glycemic parameters to determine insulin therapy in gestational diabetes with fasting hyperglycemia. *Diabetes Care* 2001,24,1904-1910.
49. Schaefer-Graf UM, Kjios S, Fauzan OH, Buhling KJ, Siebert G, Buhrer C, Ladendorf B, Dudenhausen JW, Vetter K. A randomized trial evaluating a predominantly fetal growth-based strategy to guide management of gestational diabetes in Caucasian women. *Diabetes Care* 2004;27,297-302.
50. Bonomo M, Cetin I, Pisoni MP, Faden D, Mion E, Tarocco E, Nobile de Santis M, Radaelli T, Motta G, Costa M, Solerte L, Morabito A. Flexible treatment of gestational diabetes modulated on ultrasound evaluation of intrauterine growth: a controlled randomized clinical trial. *Diabetes Metab* 2004;30:237-244.
51. Kjos SJ, Schaefer-Graf U. Modified therapy for gestational diabetes using high-risk and low-risk fetal abdominal circumference growth to select strict versus relaxed maternal glycemic targets. *Diabetes Care* 2007;30(Suppl 2):S200-205.

C. CURA DEL DIABETE NELLE PERSONE ANZIANE

RACCOMANDAZIONI

Il compenso glicemico e il trattamento ipoglicemizzante

- Nei diabetici anziani gli obiettivi glicemici dovrebbero essere individualizzati. Se le condizioni generali sono relativamente buone, il valore di HbA_{1c} potrà essere compreso tra 6,5 e 7,5%. (**Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B**)
- Negli anziani fragili (con complicanze, affetti da demenza, con pluripatologie, nei quali il rischio di ipoglicemia è alto e nei quali i rischi di un controllo glicemico intensivo superino i benefici attesi) è appropriato un obiettivo meno restrittivo, con valori di HbA_{1c} compresi tra 7,5 e 8,5%. (**Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B**)
- Nei diabetici anziani lo schema di automonitoraggio dovrebbe essere commisurato al grado di autosufficienza e quindi alle singole capacità funzionali, affettive e cognitive. Lo schema deve essere basato sugli obiettivi glicemici e di HbA_{1c} programmati, sulle reali possibilità di modificare la terapia e sul rischio di ipoglicemia. (**Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B**)
- Se in un soggetto anziano è indicata una terapia con antidiabetici orali, non è opportuno l'utilizzo di clorpropamide e glibenclamide. (**Livello della prova V, Forza della raccomandazione B**)

- In diabetici anziani la metformina è utilizzabile con cautela fino a un VFG stimato di 30 ml·min^{-1}·1,73m^{-2}, purché siano attentamente considerati i fattori di rischio di peggioramento della funzione renale; al di sotto di tali valori non è opportuno l'uso di metformina, dato il maggior rischio di acidosi lattica. (**Livello della prova IV, Forza della raccomandazione B**)
- In diabetici anziani trattati con metformina il controllo del filtrato glomerulare stimato dovrebbe essere effettuato almeno una volta all'anno e in occasione di ogni incremento posologico. (**Livello della prova VI, Forza della raccomandazione C**)

Il rischio cardiovascolare e il trattamento farmacologico

- Alla prima visita in tutti i pazienti, compresi gli anziani con diabete, deve essere eseguita una valutazione del rischio cardiovascolare. (**Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B**)
- Nei diabetici anziani con dislipidemia è necessario correggere le anomalie del quadro lipidico, compatibilmente con una valutazione complessiva dello stato di salute del paziente. (**Livello della prova II, Forza della raccomandazione B**)
- Se un diabetico anziano presenta valori di colesterolo LDL > 130 mg/dl, è necessaria la terapia farmacologica in aggiunta alle modificazioni dello stile di vita. Il quadro lipidico deve poi essere ricontrollato almeno annualmente. (**Livello della prova I, Forza della raccomandazione A**)
- Nei diabetici anziani che necessitano di terapia farmacologica antipertensiva, l'obiettivo del trattamento deve prevedere il raggiungimento di valori pressori < 140/80, se ben tollerati. Un ulteriore abbassamento dei valori pressori (< 130/80) può comportare un beneficio aggiuntivo. (**Livello della prova I, Forza della raccomandazione A**)
- Dato che i soggetti in età avanzata possono manifestare una scarsa tolleranza alla riduzione dei valori pressori (in particolare in caso di pregressi episodi sincopali, cadute a terra e ipotensione ortostatica) il trattamento antipertensivo dovrebbe essere instaurato e titolato gradualmente. (**Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B**)
- In diabetici anziani in terapia con ACE-inibitori o con sartani dovrebbero essere effettuati controlli della creatininemia con calcolo del filtrato glomerulare stimato e della potassiemia entro 1-2 settimane dall'inizio della terapia, a ogni incremento posologico e, comunque, almeno annualmente. (**Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B**)
- In diabetici anziani in terapia con tiazidici o diuretici dell'ansa dovrebbero essere effettuati controlli di sodiemia e potassiemia entro 1-2 settimane dall'inizio della terapia, a ogni incremento posologico e, comunque, almeno annualmente. (**Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B**)

La valutazione funzionale

- Il paziente anziano con diabete tipo 2 dovrebbe ricevere una valutazione multidimensionale geriatrica e una valutazione delle sindromi geriatriche. (**Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B**)
- La valutazione deve includere la misura delle funzioni globale/fisica, cognitiva e affettiva. (**Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B**)
- La valutazione funzionale deve essere completata da un accertamento delle comorbilità e dello stato nutrizionale. (**Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B**)
- Il diabetico anziano dovrebbe essere valutato periodicamente riguardo alla possibilità di eseguire attività fisica e informato sui benefici che ne possono derivare e le risorse disponibili per incrementare il livello di attività praticata. (**Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B**)
- Nei diabetici anziani dovrebbero essere valutati periodicamente l'apporto alimentare, lo stato nutrizionale e l'idratazione, fornendo indicazioni per una terapia nutrizionale adeguata allo stato socioeconomico e culturale, consigli sul contenuto della dieta e sui potenziali benefici derivanti da una riduzione del peso corporeo. Dovrà sempre essere valutato anche il rischio di una malnutrizione calorico-proteica, condizione assai frequente nella persona anziana. (**Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B**)
- Il diabetico anziano presenta un rischio aumentato di depressione maggiore, per cui particolare attenzione deve essere posta alla ricerca di sintomi suggestivi di tale diagnosi, sia nel corso della valutazione iniziale, sia in occasione di peggioramenti dello stato clinico non altrimenti giustificabili. (**Livello della prova III, Forza della raccomandazione C**)
- Il diabetico anziano dovrebbe essere invitato a tenere una registrazione aggiornata dei farmaci assunti, da presentare al medico curante. (**Livello della prova VI, Forza della raccomandazione C**)
- Il medico curante di un diabetico anziano dovrebbe prendere in considerazione la possibile presenza di un decadimento cognitivo, sia nel corso della valutazione iniziale sia in presenza di un declino non altrimenti giustificabile dello stato clinico che si manifesti (ad esempio, con un'aumentata difficoltà nella cura di sé). (**Livello della prova VI, Forza della raccomandazione C**)

- Lo screening annuale del diabetico anziano dovrebbe prevedere la ricerca di sintomi di incontinenza. (**Livello della prova VI, Forza della raccomandazione C**)
- Il diabetico anziano dovrebbe essere interrogato su eventuali episodi di cadute a terra. In tal caso, ne andranno indagate le cause (per es. farmaci, fattori ambientali, ecc.). (**Livello della prova VI, Forza della raccomandazione C**)
- Durante la valutazione iniziale, il diabetico anziano dovrebbe essere interrogato sulla eventuale presenza di dolore cronico. (**Livello della prova VI, Forza della raccomandazione C**)
- Ogni residenza sanitaria assistenziale che ospiti pazienti diabetici dovrebbe avere un piano o un protocollo concordato di assistenza diabetologica, sottoposto a regolari revisioni. (**Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B**)

OBIETTIVI DI CURA PER I PAZIENTI IN RESIDENZA SANITARIA ASSISTENZIALE E IN CASA DI RIPOSO

I due più importanti obiettivi per la cura dei pazienti diabetici anziani ospiti nelle residenze sanitarie assistenziali (RSA) e nelle case di riposo dovrebbero essere (2):

- mantenere il massimo livello di qualità di vita e di benessere, evitando di sottoporre i pazienti a interventi medici e terapeutici non appropriati e superflui;
- fornire supporto per consentire ai pazienti di gestire la propria condizione diabetica, ove ciò sia possibile e utile.

Altri obiettivi essenziali dovrebbero essere:

- raggiungere un controllo metabolico soddisfacente (se non ottimale), evitando sia l'iperglicemia sia l'ipoglicemia, consentendo il massimo livello di funzione fisica e cognitiva;
- ottimizzare la cura dei piedi e la cura della vista, per favorire il miglior grado possibile di mobilità, ridurre il rischio di cadute ed evitare ricoveri ospedalieri non necessari;
- assicurare un piano nutrizionale e dietetico bilanciato al fine di prevenire uno stato malnutritivo (in eccesso e in difetto);
- effettuare uno screening efficace delle complicanze del diabete a intervalli regolari, con particolare attenzione alla neuropatia e alla vasculopatia periferica, che predispongono all'ulcerazione e all'infezione dei piedi, nonché alle complicanze oculari.

COMMENTO

Sono state attentamente considerate le *Guidelines for Improving the Care of the Older Person with Diabetes Mellitus* della California Healthcare Foundation/American Geriatrics Society Panel on Improving Care for Elders with Diabetes (1), sul quale si basano prevalentemente gli *Standard of Care* ADA 2009 (2) e le linee-guida europee dell'European Diabetes Working Party for Older People (3).

Definizione e dimensioni del problema

Gli *Standard of Care* dell'ADA e le linee-guida dell'American Geriatric Society definiscono anziane le persone con età maggiore di 65 anni, mentre le indicazioni della European Union Geriatric Medicine Society sono indirizzate alla cura dei pazienti di età maggiore ai 70 anni. Questo documento ha inteso come anziane le persone con età maggiore ai 65 anni.

Globalmente, almeno il 20% degli ultrasessantacinquenni ha il diabete (2) (ma il gruppo è estremamente eterogeneo per durata di malattia, comorbilità e aspettativa di vita).

Negli ultimi 10 anni c'è stato un progressivo incremento della prevalenza della malattia nella popolazione di età superiore ai 65 anni, in particolare nelle fasce di età più avanzata.

I dati del *Casale Monferrato Study* (4) indicano che nella popolazione di età > 65 anni la prevalenza di diabete noto è aumentata dal 6,52% (IC 95%, 6,18-6,86) nel 1988 al 9,10% (IC 95%, 8,72-9,48) nel 2000. L'aumento di prevalenza è evidente soprattutto nella fascia di età > 80 anni, dove il rischio di diabete è raddoppiato dal 1988 al 2000. Oltre i due terzi della coorte di popolazione presenta età > 65 anni ed è verosimile che questa tendenza proseguirà in futuro, parallelamente all'aumentata sopravvivenza della popolazione generale e dei diabetici stessi. Questo dato è confermato dagli *Annali* AMD 2008 (5) "Indicatori di qualità dell'assistenza diabetologica in Italia", i quali mostrano come nei 122 centri antidiabetici che hanno partecipato allo studio, su 205.000 pazienti visti nel 2007, oltre la metà sia rappresentata da soggetti con età maggiore di 65 anni. In particolare il 36,27% degli analizzati appartiene alla fascia compresa tra 65 e 75 anni e il 26,70% ha età > 75 anni.

Approccio generale

La cura dei soggetti diabetici anziani è complicata da una notevole eterogeneità clinica e funzionale, della quale i medici curanti devono tener conto nel definire gli obiettivi del trattamento. La valutazione multidimensionale può fornire informazioni fondamentali per l'inquadramento del paziente geriatrico

La formazione ad hoc del personale dedicato all'assistenza agli anziani è di fondamentale importanza.

Obiettivi terapeutici

Controllo glicemico

Obiettivi individualizzati

Sono al momento pochi gli studi clinici controllati sui benefici a lungo termine di uno stretto controllo glicemico nei soggetti diabetici in età senile.

L'analisi dei dati dello studio UKPDS su pazienti diabetici tipo 2 nel range di età più elevato, con minima comorbilità, ha indicato come anche in questa fascia di età una riduzione dell'1% dei valori di HbA_{1c} si associ a una diminuzione del 37% delle complicanze microvascolari, e del 21% di eventi avversi legati al diabete (6,7). Sulla base di tali dati, le persone diabetiche in età

più avanzata in buona salute, con un'aspettativa di vita sufficiente per raccogliere i benefici di una gestione intensiva del diabete a lungo termine (circa 10 anni), attivi, cognitivamente integri, e che si sentono in grado di praticare l'autogestione, dovrebbero essere incoraggiati a farlo, finalizzando il trattamento agli stessi obiettivi dei diabetici più giovani. Le linee-guida europee propongono valori di HbA_{1c} compresi tra 6,5 e 7,5%.

In soggetti diabetici anziani di età più avanzata, più fragili, affetti da comorbilità, e conseguente riduzione dell'aspettativa di vita, è opportuna l'identificazione di un obiettivo glicemico meno restrittivo, definito – orientativamente e in linea con le linee-guida europee – da valori di HbA_{1c} compresi tra 7,5 e 8,5% considerando anche il fatto che il valore di HbA_{1c} negli anziani può essere sottostimato a causa dell'incrementata emocateresi splenica e della frequente malnutrizione calorico-proteica.

Autocontrollo

Mentre c'è accordo fra gli esperti sul valore dell'autocontrollo glicemico nelle persone con diabete tipo 2 trattate con insulina (8), mancano evidenze cliniche sulla sua utilità in soggetti trattati con sola dieta o con ipoglicemizzanti orali (9). È però convinzione diffusa che l'incidenza delle complicanze possa essere ridotta utilizzando i valori dell'autocontrollo glicemico per effettuare i necessari adeguamenti terapeutici. Si ritiene, inoltre, che l'autocontrollo possa ridurre il rischio di gravi ipoglicemie nell'anziano in trattamento farmacologico. Non è, tuttavia, definita la frequenza ottimale dei controlli, che secondo l'ADA deve essere modulata sulla base delle esigenze di ogni singolo paziente.

Controllo lipidico

La cardiopatia coronarica è la principale causa di mortalità nel diabete tipo 2 e rimane il rischio principale per i pazienti diabetici nelle fasce di età più avanzata. Livelli elevati di lipidi rappresentano un fattore di rischio indipendente per la coronaropatia e vi sono evidenze di un beneficio cardiovascolare derivante dal trattamento ipolipemizzante (3). Sia trial clinici randomizzati sia metanalisi hanno dimostrato come una riduzione del colesterolo LDL diminuisca il rischio di eventi cardiovascolari anche nei soggetti diabetici di età più avanzata.

Le linee-guida europee sul diabete nell'anziano considerano anormale un profilo lipidico che presenti livelli di colesterolo totale $\geq$ 190 mg/dl, colesterolo LDL $\geq$ 115 mg/dl, trigliceridi $\geq$ 205 mg/dl.

Controllo pressorio

I diabetici anziani, rispetto ai non diabetici di pari età, presentano un rischio più elevato di morte prematura, disabilità funzionale e comorbilità quali cardiopatia ipertensiva e ictus.

Numerosi trial randomizzati molti dei quali comprendenti pazienti diabetici (10-12) hanno evidenziato come la terapia antipertensiva riduca gli eventi cardiovascolari e la mortalità sia in soggetti di mezza età sia negli anziani. Nella maggior parte degli studi, l'obiettivo pressorio era definito da valori $<$ 140/90 mmHg, mentre alcuni indicavano obiettivi inferiori ($<$ 130/80), allo scopo di rallentare la progressione delle complicanze microangiopatiche (13).

Anche se è non definito l'intervallo di tempo ottimale entro il quale raggiungere l'obiettivo pressorio, gli esperti concordano sull'indicazione a un abbassamento graduale nell'anziano, al fine di evitare l'insorgenza di complicazioni.

Approccio terapeutico

Esiste una buona evidenza che un intervento multidisciplinare – in grado di fornire un'educazione al corretto utilizzo dei farmaci, al monitoraggio glicemico e al riconoscimento dell'ipoglicemia e dell'iperglicemia – possa significativamente migliorare il controllo glicemico in pazienti diabetici di mezza età e anziani (14). È, inoltre, indispensabile il controllo delle comorbilità e di tutti i fattori di rischio cardiovascolare.

Attività fisica e alimentazione

Studi clinici randomizzati in diabetici anziani hanno evidenziato che un aumento dell'attività fisica – associata a una corretta educazione nutrizionale – è in grado di ridurre significativamente il peso corporeo e migliorare i livelli di pressione arteriosa e il controllo lipidico e glicemico (15,16). Tuttavia, vi sono pochi dati sull'effetto del calo ponderale sulla morbilità e mortalità in questa fascia di età, e la riduzione del peso corporeo può non essere un obiettivo appropriato in tutti i casi. Inoltre, in alcuni di questi pazienti una compromissione funzionale o cognitiva troppo avanzata impedisce di aumentare in modo sufficiente il livello di attività fisica.

Alcuni trial hanno poi valutato il ruolo dell'educazione alimentare e della terapia nutrizionale nella gestione clinica dei soggetti diabetici adulti o anziani, rilevando come questi approcci possano essere utili per migliorare anche pressione arteriosa, livelli lipidici e glicemici (17).

Scelta della terapia farmacologica

Terapia ipoglicemizzante

L'anziano può essere trattato con gli stessi schemi terapeutici di un soggetto più giovane, ma un'attenzione particolare deve essere posta nella prescrizione e nel monitoraggio della terapia farmacologica.

A causa del rischio di acidosi lattica – complicazione rara ma potenzialmente grave della terapia con metformina (18) – l'uso della metformina è controindicato in presenza di insufficienza renale o di scompenso cardiaco. È pertanto necessario effettuare un monitoraggio almeno annuale della funzionalità renale in tutti i diabetici anziani trattati con metformina: in presenza di un valore di filtrato glomerulare stimato $<$ 30 ml/min, il farmaco deve essere sospeso. La fenformina è associata a un rischio maggiore di acidosi lattica fatale e questo ne ha comportato il ritiro in molti stati; tuttavia, in Italia è ancora disponibile in associazione con le sulfoniluree, ma se ne sconsiglia l'uso, soprattutto nei soggetti anziani.

Le sulfoniluree e gli altri secretagoghi possono causare ipoglicemia, e la preferenza andrebbe data a molecole con breve durata di azione. In conseguenza della loro lunga emivita, clorpropamide e – in misura minore – glibenclamide, comportano un rischio elevato di ipoglicemia, in misura crescente con l'età e andrebbero evitati nei soggetti anziani.

I tiazolidinedioni non devono essere utilizzati nei pazienti con scompenso cardiaco (NYHA Classi I-IV).

Gli inibitori del DDP-4 (sitagliptin e vildagliptin disponibili in Italia) e gli incretino-mimetici (exenatide è disponibile in Italia) rappresentano una nuova classe di farmaci che aprono nuove prospettive nel campo della terapia del diabete tipo 2. L'assenza di rischio ipoglicemico ne suggerirebbe l'impiego anche nel paziente anziano, ma gli scarsi dati clinici su popolazioni anziane impongono la massima cautela nella loro prescrizione (19-21).

È comunque da segnalare che alcune evidenze cliniche suggeriscono che gli inibitori della DPP-4, vildagliptin e sitagliptin, potrebbero trovare indicazione, grazie al buon profilo di sicurezza, anche nell'anziano fragile diabetico (22).

L'avvio della terapia insulinica richiede una sufficiente acuità visiva, abilità nell'effettuazione di movimenti fini e capacità cognitive da parte del paziente o di chi effettua la terapia.

Tutti i farmaci, inoltre, dovrebbero essere utilizzati inizialmente alle dosi più basse e titolati gradualmente fino al raggiungimento dell'obiettivo o alla comparsa di effetti collaterali.

Terapia antipertensiva

L'importanza del trattamento antipertensivo nei pazienti anziani è fortemente supportata dai dati dei trial clinici (23,24). Anche se non esiste una classe di farmaci specificamente raccomandata per il controllo della pressione arteriosa nel diabetico anziano, un'attenzione particolare deve essere posta ad alcune categorie terapeutiche di uso comune.

Gli ACE-inibitori sono stati associati a riduzione della funzionalità renale e iperpotassiemia (25,26); è pertanto indicato un controllo periodico della creatininemia con calcolo del filtrato glomerulare stimato e della potassiemia, da effettuarsi poche settimane dopo l'inizio della terapia, a ogni aumento posologico e, periodicamente, almeno una volta all'anno.

In corso di trattamento con diuretici sono stati segnalati casi di ipopotassiemia e aritmie ventricolari; un monitoraggio della potassiemia è quindi suggerito all'inizio della terapia e, in seguito, a intervalli regolari.

Terapia ipolipemizzante

L'opinione degli esperti suggerisce l'individuazione di livelli specifici di colesterolo LDL come guida alle decisioni terapeutiche: le linee-guida dell'American Geriatric Society (1) propongono le seguenti azioni:

- colesterolo LDL $\leq$ 100 mg/dl: il quadro lipidico dovrebbe essere ricontrollato almeno ogni 2 anni;
- colesterolo LDL 100-129 mg/dl: è raccomandata terapia nutrizionale, con aumento dell'esercizio fisico. Il quadro lipidico deve essere ricontrollato almeno annualmente: se non si raggiungono livelli $\leq$ 100 mg/dl, andrebbe aggiunta terapia farmacologica;
- colesterolo LDL $\geq$ 130 mg/dl: è necessaria terapia farmacologica in aggiunta alle modificazioni dello stile di vita. Il quadro lipidico deve essere ricontrollato annualmente.

La terapia farmacologica con statine, la terapia nutrizionale, l'esercizio fisico e il calo ponderale si sono dimostrati in grado di influenzare positivamente i profili di rischio cardiovascolare nel diabetico anziano. Non esistono, comunque, prove sufficienti per la prevenzione primaria con farmaci in soggetti di età $>$ 80 anni.

Diabetici anziani con valori di colesterolo LDL normale o vicino alla normalità, colesterolo HDL basso e trigliceridi elevati dovrebbero essere trattati – in aggiunta alla terapia nutrizionale – anche con fibrati; le evidenze scientifiche, tuttavia, non sono di livello elevato.

Terapia antiaggregante

Nonostante gli studi sull'efficacia della terapia antiaggregante nei pazienti diabetici non abbiano prodotto finora conclusioni univoche, diverse linee-guida condividono il suggerimento che i diabetici anziani debbano assumere aspirina alle dosi di 75-325 mg/die, a meno che assumano terapia anticoagulante o presentino controindicazioni al suo utilizzo.

Sindromi geriatriche e diabete

Gli anziani con diabete hanno un rischio più elevato di comorbilità e quindi di essere affetti dalle comuni sindromi geriatriche come la *adverse drug reactions* da polifarmacoterapia, la depressione, il decadimento cognitivo e la demenza, l'incontinenza urinaria e fecale, le cadute traumatiche, compromissioni funzionali, disabilità, la sincope e il dolore cronico misto.

Il *Welsh Community Diabetes Study* ha valutato il considerevole impatto del diabete sulle capacità fisiche e cognitive degli anziani (età media 75 anni), il danno significativo nelle attività di vita quotidiana (ADL, *activities of daily living*), nelle ADL estese (comprendenti la valutazione delle attività domestiche/sociali), nei test di screening cognitivi e nella qualità di vita (27).

Nei diabetici vi è un aumento del rischio di caduta di quasi tre volte e un rischio raddoppiato di riportare lesioni conseguenti (28,29), con una maggiore frequenza di fratture nei soggetti di sesso femminile.

Importante è l'identificazione precoce degli anziani fragili, dal momento che gli obiettivi assistenziali per tali soggetti risultano diversi.

Deficit cognitivo

Nei pazienti anziani affetti da diabete tipo 2 è stata dimostrata la possibilità di alterazioni precoci delle funzioni cognitive.

In base alla gravità, la disfunzione cognitiva di un diabetico anziano può non essere diagnosticata e avere ripercussioni considerevoli, comprendenti un aumentato tasso di ricovero ospedaliero, minori capacità autoassistenziali, probabilità inferiori di un follow-up specialistico e un rischio incrementato di istituzionalizzazione (30).

Tutte queste condizioni andrebbero indagate inizialmente attraverso la valutazione multidimensionale e in seguito nel corso dei controlli periodici, eventualmente ricercandone cause potenzialmente reversibili mediante l'appropriata riabilitazione.

Bibliografia

1. Brown AF, Mangione CM, Saliba D, Sarkistan CA. California Healthcare Foundation/American Geriatric Society Panel on Improving Care for Elders with Diabetes: Guidelines for improving the care of the older person with diabetes mellitus. *J Am Geriatr Soc* 2003;51(5 Suppl Guidelines):S265-80.
2. Standards of Medical Care in Diabetes 2009. *Diabetes Care* 2009;32(Suppl 1).
3. Clinical Guidelines for Type 2 Diabetes Mellitus European Union Geriatric Medicine Society. Accessibile al: http://www.eugms.org/index.php?pid=115 (visitato il 07/12/2009).
4. Bruno G, Merletti F, Barbero G, Melis D, Masi I, Ianni A, Novelli G, Pagano G, Cavallo-Perin P. Changes over time in the prevalence and quality of care of type 2 diabetes in Italy: the Casale Monferrato Surveys, 1988 and 2000. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2007.
5. Annali AMD 2008. Indicatori di qualità dell'assistenza diabetologica in Italia. Accessibile al: http://www.infodiabetes.it/annali/pdf/2008_annali_AMD_ita.pdf (visitato il 07/12/2009).
6. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group: Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998;12;352:837-853.

7. Stratton IM, Adler AI, Neil HA, Matthews DR, Manley SE, Cull CA, Hadden D, Turner RC, Holman RR. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ* 2000;321:405-412.
8. American Diabetes Association. Self monitoring of blood glucose. *Diabetes Care* 1994;17:81-86.
9. Faas A, Schellevis FG, Van Eijk JT. The efficacy of self-monitoring of blood glucose in NIDDM patients. A criteria-based literature review. *Diabetes Care* 1997;20:1482-1486.
10. Lindholm LH, Hansson L, Ekbom T. Comparison of antihypertensive treatments in preventing cardiovascular events in elderly diabetic patients: results from the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension-2. STOP Hypertension-2 Study Group. *J Hypertens* 2000;18:1671-1675.
11. Tuomilento J, Rastenyte D, Birkenhager WH. Effects of calcium-channel blockade in older patients with diabetes and systolic hypertension. Systolic Hypertension in Europe Trial Investigators. *N Engl J Med* 1999;340:677-684.
12. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators: Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE Study and MICRO-HOPE Substudy. *Lancet* 2002;359:1004-1010.
13. Schrier RW, Estacio RO, Esler A, Mehler P. Effects of aggressive blood pressure control in normotensive type 2 diabetic patients on albuminuria, retinopathy and strokes. *Kidney Int* 2002;61:1086-1097.
14. Weinberger M, Kirkman MS, Samsa GP. A nurse-coordinated intervention for primary care patients with non-insulin dependent diabetes mellitus. Impact on glycemic control and health-related quality of life. *J Gen Intern Med* 1995;10:59-66.
15. Glasgow RE, Toobert DJ, Hampson SE, Brown JE, Lewinsohn PM, Donnelly J. Improving self-care among older patients with type II diabetes: the "Sixty Something" Study. *Patient Educ Couns* 1992;19:61-74.
16. Agurs-Collins TD, Kumanyica SK, Ten Have TR, Adams-Campbell LL. A randomized controlled trial of weight reduction and exercise for diabetes management in older African-American subjects. *Diabetes Care* 1997;20:1503-1511.
17. Miller CK, Edwards L, Kissling G. Nutrition education improves metabolic outcomes among older adults with diabetes mellitus: results from a randomized controlled trial. *Prev Med* 2002;34:252-259.
18. Salpeter S, Greyber E, Pasternak G, Salpeter E. Risk of fatal and nonfatal lactic acidosis with metformin use in type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 4, 2005;4:CD003566.
19. Pratley RE, Rosenstock J, Pi-Sunyer FX, Banerji MA, Schweizer A, Couturier A, Dejager S. Management of Type 2 Diabetes in Treatment-Naive Elderly Patients. Benefits and risks of vildagliptin monotherapy. *Diabetes Care* 2007;30:3017-3022.
20. Mathieu C, Bollaerts K. Antihyperglycaemic therapy in elderly patients with type 2 diabetes: potential role of incretin mimetics and DPP-4 inhibitors. *Int J Clin Pract* 2007;61(Suppl 154): 29-37.
21. Thearle M, Brillantes AMB. Unique characteristics of the geriatric diabetic population and the role for therapeutic strategies that enhance glucagon-like peptide-1 activity. *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care* 2005,8:9-16.
22. Abbatecola AM, Maggi S, Paolisso G. New approaches to treating type 2 diabetes mellitus in the elderly: role of incretin therapies. *Drugs & Aging* 2008;25:913-925.
23. Curb JD, Pressel SL, Cutler JA, Savage PJ, Applegate WB, Black H, Camel G, Davis BR, Frost PH, Gonzalez N, Guthrie G, Oberman A, Rutan GH, Stamler J: Effect of diuretic-based antihypertensive treatment on cardiovascular disease risk in older diabetic patients with isolated systolic hypertension: Systolic Hypertension in the Elderly Program Cooperative Research Group. *JAMA* 1996;276:1886-1892.
24. Beckett NS, Peters R, Fletcher AE, Staessen JA, Liu L, Dumitrascu D, Stoyanovsky V, Antikainen RL, Nikitin Y, Anderson C, Belhani A, Forette F, Rajkumar C, Thijs L, Banya W, Bulpitt CJ: Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. *N Engl J Med* 2008;358:1887-1898.
25. The Randomized Aldactone Evaluation Study Group. Effectiveness of spironolactone added to an angiotensin-converting enzyme inhibitor and a loop diuretic for severe chronic congestive heart failure (the Randomized Aldactone Evaluation Study [RALES]). *Am J Cardiol* 1996;15;78:902-907.
26. Liou HH, Huang TP, Campese VM. Effect of long-term therapy with captopril on proteinuria and renal function in patients with non-insulin-dependent diabetes and with non-diabetic renal diseases. *Nephron* 1995;69:41-48.
27. Sinclair AJ, Bayer AJ: All Wales Research in Elderly (AWARE) diabetes study. London, UK Dept. of Health (121/3040), 1998.
28. Gregg EW, Beckles GL, Williamson DF, Leveille SG, Langlois JA, Engelgau MM, Narayan KM: Diabetes and physical disability among older U.S. adults. *Diabetes Care* 2000;23:1272-1277.
29. Gregg EW, Mangione CM, Cauley JA, Thompson TJ, Schwartz AV, Ensrud KE, Nevitt MC; Study of Osteoporotic Fractures Research Group: Diabetes and incidence of functional disability in older women. *Diabetes Care* 2002;25:61-67.
30. Sinclair AJ, Girling AJ, Bayer AJ: Cognitive dysfunction in older subjects with diabetes mellitus: impact on diabetes self-management and use of care services: All Wales Research into Elderly (AWARE) study. *Diabetes Res Clin Pract* 2000;50:203-212.

VIII. CURA DEL DIABETE IN CONTESTI SPECIFICI

A. CURA DEL DIABETE IN OSPEDALE

RACCOMANDAZIONI

- La diagnosi di diabete mellito deve essere chiaramente riportata nella cartella clinica di tutti i pazienti diabetici ricoverati in ospedale. (**Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B**)
- Qualora venga occasionalmente riscontrata iperglicemia durante un ricovero ospedaliero, è opportuno effettuare la determinazione dell'HbA_{1c}, allo scopo di identificare uno stato di diabete misconosciuto. (**Livello della prova V, Forza della raccomandazione B**)
- In tutti i pazienti diabetici ricoverati deve essere monitorata la glicemia capillare e i risultati riportati in cartella, in modo da renderli accessibili a tutti i membri dell'équipe curante. (**Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B**)
- Per ogni paziente deve essere definito un programma di trattamento dell'ipoglicemia. Gli episodi occorsi durante il ricovero ospedaliero devono essere registrati sulla cartella clinica. (**Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B**)
- Il ricovero non è il momento più idoneo all'impostazione di un programma educativo organico sulla malattia diabetica. Tuttavia, un intervento educativo su alcuni aspetti essenziali, quali le modalità di iniezione dell'insulina e i principi dell'autocontrollo, deve essere fornito al diabetico prima della dimissione. (**Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B**)
- I pazienti non noti come diabetici che manifestino iperglicemia in occasione di un ricovero ospedaliero devono essere avviati a una valutazione presso il servizio diabetologico di riferimento. (**Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B**)

Gli obiettivi glicemici

- Gli obiettivi glicemici durante un ricovero ospedaliero possono essere differenziati in funzione delle diverse situazioni cliniche:
  - Pazienti in situazione critica, ricoverati in Terapia Intensiva, medica o chirurgica: valori glicemici 140-180 mg/dl, in funzione del rischio stimato di ipoglicemia.

  (**Livello della prova II, Forza della raccomandazione B**)
  - Pazienti in situazione non critica: valori glicemici prepandriali $<$ 140 mg/dl, post-prandiali $<$ 180 mg/dl, se ottenibili senza rischi elevati di ipoglicemia.

  (**Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B**)
- In alcune situazioni cliniche a elevato rischio di ipoglicemia è opportuno un innalzamento degli obiettivi glicemici. (**Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B**)

Il trattamento

- L'utilizzo dei principali farmaci ipoglicemizzanti orali (secretagoghi, biguanidi, tiazolidinedioni) presenta notevoli limitazioni in ambito ospedaliero. La somministrazione di insulina è pertanto la terapia di scelta nel paziente diabetico ospedalizzato non stabilizzato. (**Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B**)
- La terapia insulinica per via sottocutanea deve seguire uno schema programmato. Questo schema può essere integrato da un algoritmo di correzione basato sulla glicemia al momento dell'iniezione. Il metodo di praticare insulina solamente "al bisogno" (*sliding scale*) deve essere abbandonato. (**Livello della prova IV, Forza della raccomandazione B**)
- In tutti i pazienti non noti come diabetici sottoposti a trattamenti che comportano un rischio elevato di iperglicemia (corticosteroidi ad alte dosi, nutrizione enterale o parenterale, farmaci come octreotide o immunosoppressori) deve essere praticato monitoraggio glicemico, prevedendo eventuale somministrazione di dosi correttive di insulina. In caso di iperglicemia persistente, si può rendere necessaria l'impostazione di terapia insulinica basal-bolus, con gli stessi obiettivi glicemici utilizzati nei pazienti con diabete noto. (**Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B**)
- In pazienti critici e/o che non si alimentano per os, nel periodo perioperatorio e in situazioni di grave instabilità metabolica, la terapia insulinica deve essere effettuata in infusione venosa continua, applicando algoritmi basati su frequenti controlli dei valori glicemici e validati nel contesto di applicazione. (**Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B**)

- I pazienti non critici, esperti nell'autosomministrazione di insulina e nell'autocontrollo glicemico, possono essere autorizzati a proseguire l'autogestione anche durante il ricovero, concordandone le modalità con l'équipe curante. (**Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B**)
- Nei pazienti già in trattamento con microinfusore (CSII) può essere utile proseguire tale modalità di somministrazione della terapia anche durante il ricovero ospedaliero, purché ne sia possibile la corretta gestione nella specifica situazione clinica. (**Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B**

COMMENTO

Il documento fa riferimento prevalentemente agli *Standards of Care* ADA 2009. A sua volta, questo documento era basato per buona parte su una technical review di Clement (1), e sugli atti di una conferenza dell'American Association of Clinical Endocrinologists (2,3).

Dimensioni del problema

A livello internazionale la prevalenza del diabete negli adulti ospedalizzati è stimata tra il 12 e il 25%. Nel 2000 il 12,4% delle dimissioni negli USA era riferita a pazienti con diabete.

Nel 1999 in Italia il tasso di dimissione ospedaliero/1000 abitanti con codice DRG 250**, riferibile al diabete, come diagnosi di dimissione principale, è risultato pari al 2,5 su tutto il territorio nazionale, con una grande variabilità interregionale: dall'1,30 in Friuli Venezia Giulia, al 2,30 in regioni come Piemonte, Lombardia e Lazio, fino al 4,60 in Molise, Puglia e Basilicata (4). L'utilizzo della diagnosi principale e secondaria di dimissione ha consentito di stimare una prevalenza di diabete pari al 6,0 in Campania e Piemonte e al 21 in Emilia Romagna.

Tipologia dei pazienti

È possibile suddividere i pazienti nei quali si riscontrano valori glicemici in range patologico durante la degenza ospedaliera in almeno tre categorie diverse:

a) diabete mellito noto preesistente al ricovero;
b) diabete mellito di prima diagnosi durante la degenza, persistente dopo la dimissione;
c) iperglicemia correlata alla degenza: si tratta di persone non note come diabetiche, con un'iperglicemia comparsa per la prima volta durante il ricovero e regredita alla dimissione.

La distinzione fra queste forme non è sempre immediata. È di grande utilità a questo scopo il dosaggio dell'HbA_{1c}, che andrebbe sempre eseguito al momento del ricovero in ospedale (5).

Controllo glicemico e prognosi ospedaliera

Numerose evidenze si sono accumulate sull'associazione tra i livelli glicemici durante la degenza ospedaliera e l'esito della degenza stessa. Conseguentemente, si è cercato di definire obiettivi glicemici utilizzabili nelle diverse situazioni cliniche.

Medicina e chirurgia generale (pazienti non critici)

Alcuni studi hanno messo in evidenza nei reparti di terapia non intensiva un'associazione fra livelli glicemici e mortalità intraospedaliera, frequenza di trasferimento in terapia intensiva, durata della degenza, frequenza di infezioni nosocomiali. Questo rilievo vale anche per soggetti con iperglicemia di nuovo riscontro, la cui evoluzione clinica, secondo alcuni, è più sfavorevole di quella riscontrata in pazienti diabetici noti (6). In ambito sia chirurgico sia medico è stato segnalato un aumento delle complicanze infettive in presenza di valori glicemici > 220 mg/dl (7); al contrario, un esito migliore si riscontra in pazienti con glicemie a digiuno all'ingresso < 126 mg/dl, e comunque < 200 mg/dl rilevate in modo random (6).

Sono, purtroppo, carenti trial clinici in grado di definire gli obiettivi glicemici nei degenti non critici. Pur essendo ormai acquisito l'effetto negativo di valori glicemici elevati sull'esito della degenza, negli ultimi anni l'obiettivo di mantenere anche durante il ricovero target glicemici sovrapponibili a quelli usati nella gestione ambulatoriale ha lasciato il posto a un atteggiamento di maggiore prudenza (8), in considerazione delle particolari condizioni ospedaliere (iperglicemia da stress, irregolarità nell'alimentazione, ecc). In quest'ottica, le posizioni attuali dell'ADA, che indicano un obiettivo glicemico < 140 mg/dl a digiuno e < 180 mg/dl nel corso della giornata, paiono sostanzialmente condivisibili.

Unità coronariche

Una relazione stretta fra iperglicemia ed esito finale in pazienti ricoverati in unità coronarica era già emersa in passato in studi osservazionali (9): una metanalisi relativa a 15 studi, pubblicata nel 2000, aveva segnalato che il rischio relativo di mortalità intraospedaliera era aumentato significativamente nei soggetti non noti come diabetici, con glicemia al momento del ricovero superiore a 110 mg/dl e nei diabetici con glicemia > 180 mg/dl (10). In uno studio del 2001 anche la mortalità un anno dopo IMA risultava associata alla glicemia all'ingresso (11).

Nel 1999 lo studio DIGAMI aveva evidenziato come in diabetici con infarto miocardico acuto l'infusione di insulina e glucosio per 48 h, seguita da terapia insulinica intensiva per 3 mesi, fosse associata alla riduzione della mortalità a breve e a lungo termine (-30% a un anno e -11% a 3,4 anni) e alla riduzione del rischio di reinfarto non fatale e di scompenso cardiaco (12). Rimaneva indefinito, tuttavia, se il beneficio fosse attribuibile al miglior controllo glicemico in fase acuta, al compenso metabolico mantenuto anche dopo la dimissione con terapia insulinica per via sottocutanea o a entrambi. Il trial DIGAMI-2, disegnato al fine di dirimere questo quesito, non ha tuttavia evidenziato differenze significative tra terapia convenzionale e intensiva, verosimilmente a causa di problemi metodologici (13). Anche altri studi recenti, pur confermando una correlazione positiva fra concentrazioni glicemiche e mortalità, non sono riusciti a dimostrare una riduzione della mortalità nei gruppi sottoposti a trattamento intensivo (14,15).

È inoltre da sottolineare il potenziale effetto negativo delle crisi ipoglicemiche nella fase critica: uno studio osservazionale svedese in pazienti diabetici con IMA ha evidenziato come sia l'iperglicemia al momento del ricovero sia l'ipoglicemia durante il ricovero siano indipendentemente associati a un aumentato rischio di morte in un follow-up di 2 anni (16).

Questo aspetto si ricollega a editoriali recenti sulla necessità di valutare con attenzione il rapporto rischio-beneficio di obiettivi glicemici così stringenti durante il ricovero ospedaliero (8).

Stroke Unit

L'iperglicemia e il diabete conclamato sono frequenti in pazienti con ictus e ne condizionano sia l'outcome a breve termine sia

i risultati riabilitativi. Una metanalisi di 26 studi ha mostrato che, tanto nelle forme ischemiche quanto in quelle emorragiche, rispetto a valori di glicemia all'ingresso < 108 mg/dl, valori compresi fra 108 e 144 mg/dl si associano ad aumento della mortalità intraospedaliera e a 30 giorni (17).

Travaglio di parto

Anche nelle fasi conclusive della gravidanza il controllo glicemico materno è essenziale per evitare un'iperinsulinizzazione fetale e una conseguente ipoglicemia neonatale. I range raccomandati variano da 70-120 a 70-90 mg/dl; mancano tuttavia studi controllati a questo proposito.

Cardiochirurgia

In ambito cardiochirurgico il mantenimento di valori glicemici strettamente controllati si associa a ridotta mortalità e minor rischio di infezioni sternali profonde (18,19); questo rilievo rafforza la convinzione che l'iperglicemia perioperatoria sia un predittore indipendente di infezione. La mortalità più bassa si osserva nei pazienti con glicemia < 150 mg/dl (18).

Terapia intensiva

L'approccio terapeutico al paziente iperglicemico all'interno dell'area critica è da anni al centro di un confronto serrato, con posizioni in continua evoluzione.

Nel primo trial di Van den Berghe un gruppo di soggetti ricoverati in unità di cura intensiva chirurgica (ICU) era stato randomizzato a trattamento insulinico intensivo (target glicemico 80-110 mg/dl) o a trattamento convenzionale (target glicemico 180-200 mg/dl). Sia la mortalità durante la degenza in ICU, sia la mortalità ospedaliera complessiva erano minori nel gruppo trattato intensivamente; la sopravvivenza in ospedale e in ICU risultava inoltre associata linearmente con i livelli glicemici e con la più alta sopravvivenza nei pazienti che raggiungevano una glicemia media < 110 mg/dl (20).

Altri studi sono stati condotti in ICU mediche, su casistiche miste, prevalentemente respiratorie. In quest'ambito, i range glicemici proposti sono stati variabili, da 100-139 (21) a 80-110 mg/dl (22). Un recente trial randomizzato, ancora del gruppo della Van den Berghe, ha ottenuto una riduzione della morbilità nel gruppo in trattamento intensificato, ma non ha potuto evidenziare un effetto complessivamente positivo sulla mortalità, se non nei pazienti trattati per periodi superiori ai 3 giorni. Nel 2008 Brunkhorst, utilizzando target analoghi in pazienti ricoverati per sepsi, non ha rilevato differenze di mortalità rispetto a un gruppo in trattamento convenzionale, mentre ha registrato una maggiore frequenza di ipoglicemia e di eventi avversi (23).

I dubbi nei confronti della utilità di un approccio molto aggressivo nel paziente critico, già autorevolmente avanzati negli scorsi anni (8), sono poi stati confermati e ampliati dalla pubblicazione su *JAMA* nel maggio 2008 di una metanalisi relativa a 29 studi, per un totale di oltre 8000 pazienti, trattati con target variabili da < 110 mg/dl a livelli glicemici meno stringenti (24). I dati non hanno mostrato alcuna associazione fra stretto controllo glicemico e riduzione della mortalità, o necessità di dialisi, evidenziando invece un marcato aumento nel rischio di ipoglicemia. Solamente nelle ICU chirurgiche è stata rilevata una minore incidenza di sepsi nei pazienti trattati in modo intensivo.

Infine, l'ampio studio randomizzato prospettico multicentrico NICE-SUGAR (25), che ha interessato oltre 6000 pazienti ricoverati in ICU sia chirurgiche che mediche, ha sostanzialmente ribaltato i risultati del gruppo di Leuven, riportando esiti significativamente più sfavorevoli, con più elevata mortalità a 90 giorni, nei soggetti sottoposti a trattamento intensivo (target glicemico 81-108 mg/dl), rispetto a quelli mantenuti a livelli glicemici meno stringenti (inferiori a 180 mg/dl). Come prevedibile, anche l'incidenza di ipoglicemia è stata significativamente maggiore nei pazienti in terapia intensiva.

A fronte di risultati così contrastanti, pur dando per acquisita l'esigenza di evitare un'iperglicemia marcata nei pazienti ricoverati in area critica, è evidentemente necessaria una riconsiderazione dell'atteggiamento di grande aggressività terapeutica adottato negli ultimi anni. In accordo con un recente editoriale del *New England Journal of Medicine* (26) e con il documento congiunto ADA-AACE del giugno 2009 (27) pertanto, in attesa di nuove evidenze, un obiettivo di 140-180 mg/dl, pare al momento ragionevole.

Gestione terapeutica

Un inquadramento complessivo della gestione dell'iperglicemia nel paziente ospedalizzato in condizioni non critiche è stato delineato in una messa a punto pubblicata sul *New England Journal of Medicine* nel 2006 (28). Lo schema riassuntivo di questo approccio, con minime modificazioni, viene riproposto nella Tabella 26.

Misurazione della glicemia

Il controllo della glicemia capillare sul "punto di cura" è ormai divenuto un componente insostituibile della gestione clinica, consentendo di adattare in tempi molto rapidi gli schemi di terapia ipoglicemizzante. A questo scopo, i risultati devono essere facilmente reperibili sulla cartella clinica del paziente. In situazioni non critiche si può orientativamente indicare una valutazione ogni 4-6 ore per i pazienti che non si alimentano per os, mentre in chi assume regolarmente i pasti le determinazioni dovranno essere almeno pre-prandiali e al momento di coricarsi, con la possibilità di aggiungere controlli post-prandiali ed eventualmente notturni. In corso di infusione insulinica endovenosa continua, invece, il controllo dovrà essere più serrato, con determinazioni ogni 1-2 ore, secondo le necessità cliniche.

Antidiabetici orali

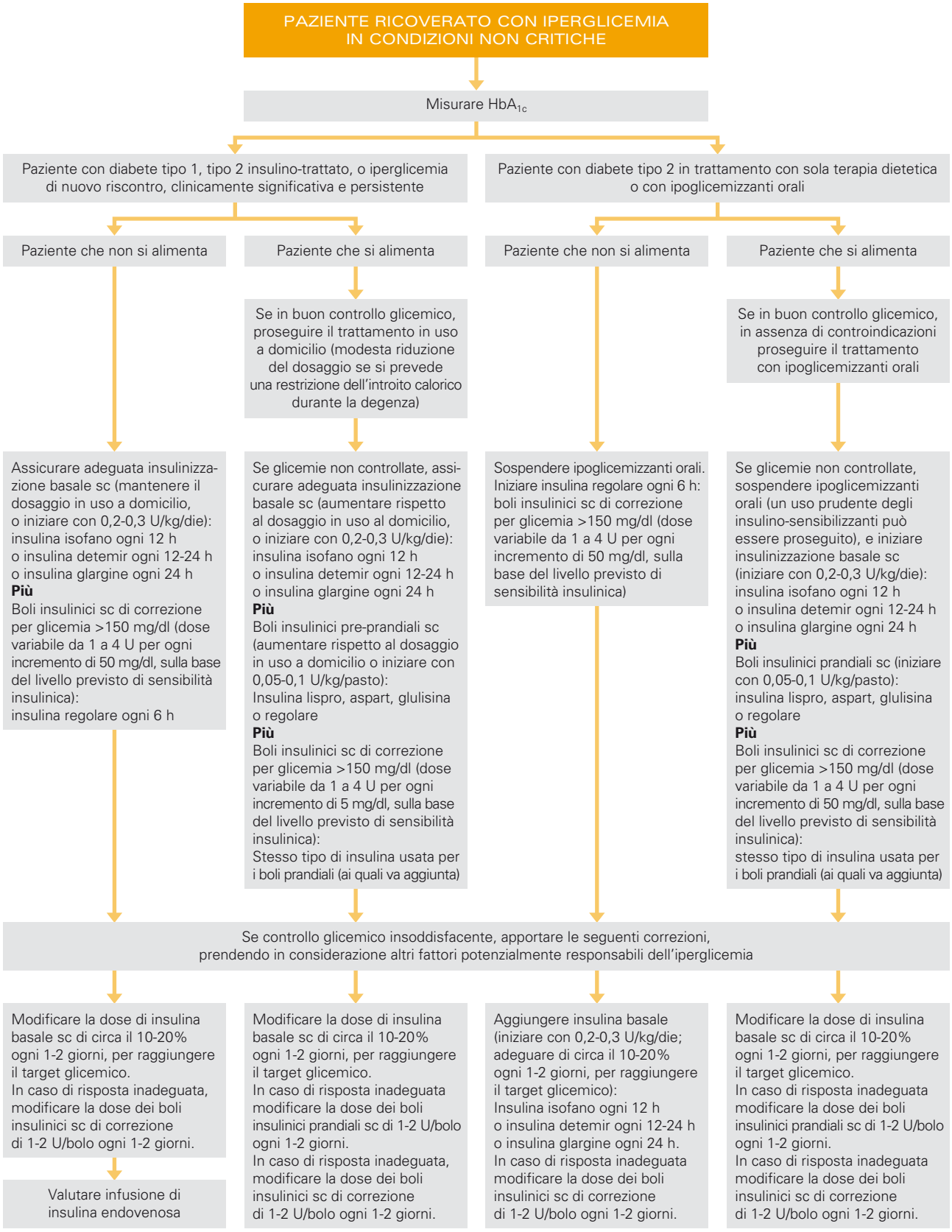
Non si dispone di studi sistematici sul ruolo delle principali categorie di ipoglicemizzanti orali in ambito ospedaliero. Tutti questi farmaci, tuttavia, hanno caratteristiche che potrebbero renderli poco adatti all'uso nel paziente non stabilizzato, e comunque in situazione critica.

Secretagoghi. La lunga durata di azione delle molecole e la predisposizione all'ipoglicemia in pazienti che non si alimentano regolarmente costituiscono controindicazioni relative all'uso ospedaliero delle sulfoniluree (29). Questi farmaci non permettono, infatti, il rapido adattamento posologico richiesto dalle mutevoli necessità dei pazienti ospedalizzati. Anche se le meglitinidi (in Italia è disponibile la sola repaglinide) teoricamente dovrebbero causare ipoglicemia con minore frequenza delle sulfoniluree, la mancanza di dati derivanti da trial clinici dovrebbe sconsigliarne l'uso.

Insulino-sensibilizzanti

Metformina. La principale limitazione all'uso della metformina in ospedale è costituita dal rischio di acidosi lattica, complicazione potenzialmente mortale. Questa condizione, rara in ambiente extraospedaliero (30,31) si verifica con maggiore frequenza in presenza di scompenso cardiaco congestizio,

Tabella 26
Modello schematico di gestione dell'iperglicemia nel paziente ospedalizzato in condizioni non critiche
(da 21, modificato)



ipoperfusione periferica, insufficienza renale, età avanzata e malattie polmonari croniche (32), tutte situazioni di frequente riscontro fra i pazienti ricoverati. Data la relazione segnalata fra acidosi lattica e terapia con metformina, sembra pertanto prudente limitarne l'uso durante la degenza.

Tiazolidinedioni. In considerazione della latenza con la quale si sviluppa il loro effetto clinico, non è indicato iniziare il trattamento con questi farmaci durante il ricovero ospedaliero. Oltre a ciò, essi aumentano il volume intravascolare; questo rappresenta un problema particolarmente nei pazienti predisposti allo scompenso congestizio e in quelli con alterazioni emodinamiche, quali l'ischemia coronaria acuta o sottoposti a interventi chirurgici.

Mimetici dell'incretina. Vi è ancora scarsa esperienza, e nessun dato pubblicato, sull'uso ospedaliero di questa nuova categoria di farmaci. Tuttavia, anche se non sembrano esserci problemi di sicurezza, pare difficile individuare un spazio rilevante per gli incretino-mimetici nella cura del paziente ospedalizzato. L'azione principale dell'exenatide e degli inibitori del DPP4 consiste in una riduzione dell'iperglicemia post-prandiale: la loro utilizzazione sarebbe quindi chiaramente inappropriata in degenti che non si alimentano, o si alimentano poco. Inoltre, inappetenza e nausea sono fra gli effetti collaterali più frequenti dell'exenatide, soprattutto nelle prime fasi del trattamento; vi è quindi una specifica controindicazione a iniziare la somministrazione del farmaco in un ambito come quello ospedaliero, dove sono frequenti problemi nella regolare assunzione di cibo.

Insulina

Alla luce dei limiti degli ipoglicemizzanti orali, la terapia di scelta nel paziente ospedalizzato non stabilizzato deve oggi essere considerata la somministrazione di insulina.

Insulina per via sottocutanea

L'insulina per via sottocutanea può essere usata nella maggior parte dei pazienti ospedalizzati in situazioni non critiche, quando non siano presenti indicazioni alla infusione continua endovenosa. Gli schemi di somministrazioni possono essere diversi:

Schemi al bisogno

L'uso di somministrare la terapia insulinica "al bisogno" (*sliding scale*), cioè iniettare insulina regolare a intervalli fissi (ogni 4-6 ore) solo se la glicemia supera una soglia prefissata, è tuttora diffuso anche nel nostro paese, ma è ormai considerato un metodo inadeguato e inefficace (16,33,34). Questo approccio, infatti, oltre a non affrontare il problema dell'insulinizzazione basale, non previene l'iperglicemia, intervenendo solamente dopo il suo verificarsi, e comporta un rischio di ipoglicemia successiva.

Schemi programmati di plurisomministrazioni

Nella maggior parte dei pazienti diabetici, una corretta terapia insulinica richiede il ricorso a schemi programmati, frequentemente aggiornati sulla base del monitoraggio glicemico, con controlli sia pre- sia post-prandiali. A questo programma di base si aggiunge spesso un algoritmo di correzione che tiene conto del valore glicemico misurato, utile sia per evitare eccessive escursioni glicemiche sia per guidare la modificazione dello schema nei giorni successivi (28).

Gli schemi possono comprendere sia insuline rapide sia analoghi rapidi dell'insulina ai pasti, in aggiunta a insuline ritardate (solitamente isofano) o ad analoghi lenti, una o più volte al giorno. Non sono disponibili studi sull'impiego degli analoghi dell'insulina negli schemi terapeutici ospedalieri; tuttavia, dal punto di vista pratico, essi presentano indubbi vantaggi; in particolare l'utilizzo degli analoghi rapidi nella correzione delle iperglicemie dovrebbe comportare minor rischio di ipoglicemia rispetto all'insulina regolare.

Uso del microinfusore

Nonostante la crescente diffusione dell'uso del microinfusore (CSII) nei pazienti con diabete tipo 1 (35), mancano studi sul suo utilizzo in ambito ospedaliero. I pazienti trattati con microinfusori hanno solitamente un'elevata capacità di autogestione della malattia e, se non presentano condizioni critiche, richiedono solitamente di mantenere in funzione lo strumento anche durante la degenza. Sono state pubblicate raccomandazioni sull'argomento (36); tuttavia, in attesa di una più precisa definizione del problema, questa scelta deve essere valutata nelle diverse situazioni, considerando:

- le condizioni cliniche del paziente;
- l'esperienza dello staff medico, infermieristico e dietistico;
- la possibilità di pronta consulenza da parte di uno specialista esperto nella gestione del microinfusore;
- la disponibilità di materiale d'uso e di assistenza tecnica per il tipo specifico di infusore.

Queste indicazioni si applicano, evidentemente, in soggetti in condizioni non critiche, che si dimostrano in grado di gestire correttamente questa forma di terapia. In caso di ricovero ospedaliero per complicazioni metaboliche acute, è invece preferibile rimuovere il microinfusore, procedendo al riequilibrio metabolico con gli abituali protocolli insulinici sc o ev. Prima della dimissione in questi pazienti è poi opportuna un'attenta rivalutazione della indicazione all'uso dello strumento.

Insulina in infusione endovenosa: algoritmi

Nella terapia con insulina ev per infusione continua viene sempre utilizzata insulina regolare. La terapia infusionale endovenosa trova una sua precisa indicazione nell'ambito dei reparti di terapia intensiva, ma anche nei reparti di degenza ordinaria, medici e chirurgici, spesso si preferisce optare per questo tipo di approccio terapeutico, necessario nel paziente che non si alimenta per os e nel paziente critico in generale. Oltre alla chetoacidosi diabetica e allo scompenso iperosmolare non chetosico, le indicazioni principali comprendono l'iperglicemia nelle seguenti condizioni:

a) periodo perioperatorio;
b) interventi di cardiochirurgia;
c) trapianto d'organo;
d) shock cardiogeno;
e) terapia steroidea ad alte dosi;
f) definizione della dose insulinica, in previsione dell'inizio o del ritorno a terapia insulinica sc.

Negli ultimi anni sono stati proposti diversi algoritmi, gestibili direttamente dallo staff infermieristico, che prevedono un adeguamento delle dosi di insulina infusa guidato dai valori glicemici misurati ogni 1-2 ore. A tutt'oggi, però, mancano studi di confronto fra algoritmi diversi, così che non è possibile raccomandare un protocollo specifico. Particolarmente interessanti sembrano i più recenti algoritmi dinamici, che prevedono la determinazione della dose insulinica non solamente sulla base dei valori glicemici assoluti, ma anche dell'andamento glicemico,

cioè della direzione e della velocità delle modificazioni glicemiche. Fra questi si può ricordare quello proposto dalla Yale University (37), che negli ultimi anni ha avuto una grande diffusione anche nel nostro paese, riportato a titolo di esempio in Tabella 27. Molto promettente pare anche la possibilità di gestire gli algoritmi insulinici utilizzando i sistemi di monitoraggio continuo sottocutaneo del glucosio (38,39). In considerazione della varietà di valide opzioni disponibili, tuttavia, più che il modello di algoritmo scelto pare importante il metodo di lavoro seguito per la sua definizione; per garantire un'applicazione corretta, ogni realtà ospedaliera dovrebbe pertanto adottare un protocollo adeguato condiviso e validato in loco.

Ripristino della terapia sottocutanea nella fase post-critica

Superata la fase critica, il passaggio dalla terapia insulinica endovenosa a quella sottocutanea richiede la somministrazione di insulina NPH o basale 2-3 ore prima, e di insulina regolare o analoghi rapidi 1-2 ore prima della interruzione dell'infusione endovenosa.

Autogestione terapeutica

Il mantenimento dell'autogestione anche durante la degenza ospedaliera può essere consentito nei diabetici adulti che abbiano già raggiunto un'adeguata competenza nell'autogestione domiciliare, con un fabbisogno insulinico noto e relativamente stabile, in grado di praticare l'iniezione insulinica e di alimentarsi per os. Tale procedura deve, tuttavia, essere concordata tra diabetico, medico curante e personale infermieristico.

Alimentazione

È indicata una individualizzazione del programma alimentare, basata su obiettivi terapeutici, parametri fisiologici e terapia farmacologica concomitante. È pertanto auspicabile che la prescrizione nutrizionale sia effettuata da un dietista, membro del team diabetologico ed esperto in terapia medica nutrizionale (40).

Prevenzione dell'ipoglicemia

L'ipoglicemia, soprattutto nei pazienti insulino-trattati, è il principale fattore limitante la gestione del controllo glicemico nel diabete (41).

Anche pazienti non diabetici possono andare incontro a ipoglicemia durante la degenza ospedaliera, in presenza di malnutrizione, scompenso cardiaco, insufficienza renale o epatica, neoplasie, infezioni o sepsi (42). Le stesse condizioni possono aggravare il rischio di ipoglicemia nei soggetti diabetici (43), aggiungendosi alle consuete cause di ipoglicemia iatrogena. Va quindi posta attenzione a una troppo rapida riduzione della dose di corticosteroidi, a impreviste diminuzioni dell'introito calorico, a episodi di emesi. È da considerare la capacità di riportare correttamente i sintomi premonitori; anche l'alterazione dello stato di coscienza dovuta all'anestesia può mascherare i tipici sintomi dell'ipoglicemia.

Figure professionali coinvolte: ruolo dello specialista diabetologo

La gestione del paziente diabetico in ospedale può essere condotta efficacemente dal medico di reparto, tuttavia il coinvolgimento di uno specialista o di un team specialistico può ridurre i tempi di degenza, migliorare il controllo glicemico e l'esito finale (44-46). Un approccio di team è necessario per definire i percorsi ospedalieri.

Educazione del paziente

Educare all'autogestione della malattia diabetica in ospedale è un compito difficile e impegnativo. I pazienti ospedalizzati sono sofferenti, stressati e, inoltre, si trovano in un ambiente che spesso non favorisce l'apprendimento. Durante la degenza è tuttavia necessario fornire un'educazione di base, con informazioni sufficienti a rendere il paziente in grado di non correre rischi al rientro al proprio domicilio. I diabetici di nuova diagnosi e quelli che hanno iniziato il trattamento insulinico o l'autocontrollo della glicemia devono essere addestrati in modo da garantirne una gestione sicura in ambiente extraospedaliero e avviati, al momento della dimissione, al servizio diabetologico di riferimento.

Bibliografia

1. Clement S, Braithwaite SS, Magee MF, Ahmann A, Smith EP, Schafer RG, Hirsh IB. Management of diabetes and hyperglycemia in hospitals. *Diabetes Care* 2004;27:553-591.
2. Garber AJ, Moghissi ES, Bransome ED, Jr, Clark NG, Clement S, Cobin RH, Furnary AP, Hirsch IB, Levy P, Roberts R, Van den Berghe G, Zamudio V. American College of Endocrinology position statement on inpatient diabetes and metabolic control. *Endocr Pract* 2004;10:77-82.
3. American Association of Clinical Endocrinologists: Inpatient diabetes and metabolic control: conference proceedings. *Endocr Pract* 2004;10(Suppl 2):1-108.
4. Giorda CB, Manicardi V. Ricoveri ospedalieri nel diabete. Il Diabete Mellito in Italia. *Il Diabete* 2004;16:388-401.
5. Greci LS, Kailasam M, Malkani S, Katz DL, Hulinski I, Ahmadi R, Nawaz H. Utility of $HbA1_c$ levels for diabetes case finding in hospitalized patients with hyperglycemia. *Diabetes Care* 2003;26:1064-1068.
6. Umpierrez GE, Isaacs SD, Bazargan N, You X, Thaler LM, Kitabchi AE. Hyperglycemia: an independent marker of in-hospital mortality in patients with undiagnosed diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:978-982.
7. Pomposelli JJ, Baxter JK, III, Babineau TJ, Pomfret EA, Driscoll DF, Forse RA, Bistrian BR. Early postoperative glucose control predicts nosocomial infection rate in diabetic patients. *J Parenter Enteral Nutr* 1998;22:77-81.
8. Inzucchi SE, Rosenstock J. Counterpoint: Inpatient glucose management. A premature call to arms? *Diabetes Care* 2005; 28:976-979.
9. Vasa F. Systematic strategies for improved outcomes for the hyperglycaemic hospitalised patient with diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 2005;96:41E-46E.
10. Capes SE, Hunt D, Malmberg K, Gerstein HC. Stress hyperglycaemia and increased risk of death after myocardial infarction in patients with and without diabetes: a systematic overview. *Lancet* 2000;355:773-778.
11. Bolk J, van der PT, Cornel JH, Arnold AE, Sepers J, Umans VA. Impaired glucose metabolism predicts mortality after a myocardial infarction. *Int J Cardiol* 2001;79:207-214.
12. Malmberg K, Ryden L, Efendic S, Herlitz J, Nicol P, Waldenstrom A, Wedel H, Welin L. Randomized trial of insulin-glucose infusion followed by subcutaneous insulin treatment in diabetic patients with acute myocardial infarction (DIGAMI study): effects on mortality at 1 year. *J Am Coll Cardiol* 1995;26:57-65.
13. Malmberg K, Ryden L, Wedel H, Birkeland K, Bootsma A, Dickstein K, Efendic S, Fisher M, Hamsten A, Herlitz J, Hildebrandt P, MacLeod K, Laasko M, Torp-Pedersen C, Waldesnstrom A. Intense metabolic control by means of insulin in patients with diabetes mellitus and acute myocardial infarction (DIGAMI 2): effects on mortality and morbidity. *Eur Heart J* 2005;26:650-661.

Tabella 27

Protocollo di infusione di insulina di Yale (modificato da: A Goldberg PA et al. *Diabetes Spectrum* 2005;18:188-191)

Questo protocollo di infusione è destinato all'utilizzo in pazienti adulti con iperglicemia, nell'ambito di una Unità di Cura Intensiva, ma non è concepito specificamente per soggetti con emergenze metaboliche, come chetoacidosi diabetica (DKA), o stati iperglicemici iperosmolari. Di fronte a queste diagnosi, o quando la glicemia (GM) è ≥ 500 mg/dl, è necessario consultare un medico per provvedimenti specifici. Inoltre, rivolgersi immediatamente al medico responsabile se la risposta all'infusione di insulina è insolita o inaspettata, o se comunque insorge una situazione alla quale queste indicazioni non si applicano adeguatamente. Ogni paziente in infusione di insulina dovrebbe avere frequenti misurazioni degli elettroliti nel siero, specialmente del potassio.

Inizio dell'infusione di insulina

1) INFUSIONE DI INSULINA: miscelare 1 unità di Insulina Umana Regolare per 1 ml di sol. fisiologica 0,9% NaCl (es. 50 U Insulina in 50 ml fisiologica). Somministrare con pompa di infusione (con incrementi di 0,5 U/h)
2) PRIMING: prima di iniziare l'infusione, iniettare 50 ml della soluzione nei tubi di infusione (per saturare i siti di legame insulinico nei tubi)
3) TARGET GLICEMICO: **100-139 mg/dl**
4) BOLO e VELOCITÀ DI INFUSIONE INIZIALE DELL'INSULINA: dividere GM iniziale per 100, poi arrotondare alla più vicina 0,5 U per il bolo e per la velocità di infusione iniziale.

Esempi: 1) GM iniziale 5 325 mg/dl: 325:100 5 3,25, arrotondato a 3,5: praticare bolo ev 3,5 U, e iniziare infusione a 3,5 U/h
2) GM iniziale 5 174 mg/dl: 174:100 5 1,74, arrotondato a 1,5: praticare bolo ev 1,5 U, e iniziare infusione a 1,5 U/h

Monitoraggio della glicemia (GM)

1) Controllare GM ogni ora fino a stabilizzazione (3 rilevazioni consecutive entro il target).
2) Successivamente controllare GM ogni 2 ore; una volta stabilizzati i valori per 12-24 ore, i controlli GM possono essere effettuati ogni 4 ore, se:
   a) non ci sono cambiamenti significativi nelle condizioni cliniche, e b) non ci sono cambiamenti significativi nell'introito nutrizionale.
3) Valutare il ritorno temporaneo a controlli BG ogni ora, fino a una nuova stabilizzazione, se si verifica una delle seguenti eventualità:
   a) qualunque cambiamento nella velocità di infusione (quindi GM al di fuori del range di riferimento)
   b) cambiamento significativo nelle condizioni cliniche
   c) inizio o sospensione di terapia pressoria o steroidea
   d) inizio o sospensione di emodialisi o CVVH
   e) inizio, sospensione, o modificazione della velocità dell'apporto nutrizionale (NPT, NPP, nutrizione per sonda, ecc.).

Modificazioni della velocità di infusione dell'insulina

Se GM < 50 mg/dl:

STOP INFUSIONE DI INSULINA iniettare 25 g di gluc. ev (50 ml di sol. gluc. 50%, o 75 ml di sol. gluc. 33%); ricontrollare GM ogni 15 min
⇒ Quando BG $ 100 mg/dl, attendere 1 ora, poi riprendere infusione al 50% dell'ultima velocità.

Se GM 50-74 mg/dl:

STOP INFUSIONE DI INSULINA se paziente sintomatico (o incapace di valutare i sintomi): iniettare 25 g di gluc. ev (50 ml di sol. gluc. 50%, o 75 ml di sol. gluc. 33%); ricontrollare GM ogni 15 min
se paziente asintomatico: valutare l'iniezione di 10-15 g di gluc. ev (20-25 ml di sol. gluc. 50%, o 30-45 ml di sol. gluc. 33%) o la somministrazione di 200 ml di succo di frutta per os; ricontrollare GM ogni 15-30 min
⇒ Quando BG $ 100 mg/dl, attendere 1 ora, poi riprendere infusione al 75% dell'ultima velocità.

Se GM ≥ 75 mg/dl:

STEP 1: Determinare il LIVELLO ATTUALE GM – questo identifica una COLONNA nella tabella:

GM 75-99 mg/dl	GM 100-139 mg/dl	GM 140-199 mg/dl	GM ≥ 200 mg/dl

STEP 2: Determinare la VELOCITÀ DI CAMBIAMENTO rispetto al precedente livello GM – questo identifica una CELLA nella tabella – Da lì muoversi verso destra per le ISTRUZIONI. (*Attenzione: se l'ultima determinazione GM era stata effettuata 2-4 ore prima del GM attuale, calcolare la velocità di cambiamento oraria. Esempio: se GM alle ore 14 era 150 mg/dl, e alle ore 16 è 120 mg/dl, il cambiamento complessivo nelle 2 ore è −30 mg/dl; tuttavia il cambiamento orario è dato dal calcolo: −30 mg/dl: 2 h = −15 mg/dl/h*)

GM 75-99 mg/dl	GM 100-139 mg/dl	GM 140-199 mg/dl	GM ≥ 200 mg/dl	ISTRUZIONI*
		GM ↑ di > 50 mg/dl/h	GM ↑	↑ **INFUSIONE di "2Δ"**
	GM ↑ di > 25 mg/dl/h	GM ↑ di 1-50 mg/dl/h, o **GM INVARIATO**	**GM INVARIATO**, o GM ↓ di 1-25 mg/dl/h	↑ **INFUSIONE di "Δ"**
GM ↑	GM ↑ di 1-25 mg/dl/h, o **GM INVARIATO**, o GM ↓ di 1-25 mg/dl/h	GM ↓ di 1-50 mg/dl/h	GM ↓ di 26-75 mg/dl/h	**NON MODIFICARE INFUSIONE**
GM IMMODIFICATO, o GM ↓ di 1-25 mg/dl/h	GM ↓ di 26-50 mg/dl/h	GM ↓ di 51-75 mg/dl/h	GM ↓ di 76-100 mg/dl/h	↓ **INFUSIONE di "Δ"**
GM ↓ di > 25 mg/dl/h *vedi sotto*^	GM ↓ di > 50 mg/dl/h	GM ↓ di > 75 mg/dl/h	GM ↓ di > 100 mg/dl/h	**SOSPENDERE x 30' poi ↓ INFUSIONE di "2Δ"**

^SOSPENDERE INFUSIONE DI INSULINA; controllare GM ogni 30 min; quando $ 100 mg/dl riprendere infusione al 75% della velocità precedente.

*** Le MODIFICAZIONI NELLA VELOCITà DI INFUSIONE ("Δ") sono determinate in base alla velocità di infusione in corso**

Velocità in corso (U/h)	Δ = cambio velocità (U/h)	2Δ = 2 × cambio velocità (U/h)
< 3	0,5	1
3-6	1	2
6,5-9,5	1,5	3
10-14,5	2	4
15-19,5	3	6
20-24,5	4	8
≥ 25	≥ 5	10 (avvisare medico di guardia)

Nota: L'algoritmo, invariato rispetto a quello inserito nella precedente versione degli *Standard di Cura*, è ancora tarato su un target glicemico di 100-139 mg/dl, più basso di quello attualmente raccomandato per i pazienti critici. Si è comunque ritenuto opportuno mantenerlo anche nella edizione 2009 in quanto, indipendentemente dal "range" glicemico perseguito, rappresenta un esempio molto ben strutturato di algoritmo "dinamico".

14. Mehta SR, Yusuf S, Diaz R, Zhu J, Pais P, Xavier D, Paolasso E, Ahmed R, Xie C, Kazmi K, Tai J, Orlandini A, Pogue J, Liu L: Effect of glucose-insulin-potassium infusion on mortality in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction: the CREATE-ECLA randomized controlled trial. *JAMA* 2005;293:437-446.
15. Cheung NW, Wong VW, McLean M: The hyperglycemia: intensive insulin infusion in infarction (HI-5) study: a randomized controlled trial of insulin infusion therapy for myocardial infarction. *Diabetes Care* 2006;29:765-770.
16. Svensson AM, McGuire DK, Abrahamsson P, Dellborg M. Association between hyper- and hypoglycaemia and 2 year all-cause mortality risk in diabetic patients with acute coronary events. *Eur Heart J* 2005;26:1255-1261.
17. Capes SE, Hunt D, Malmberg K, Pathak P, Gerstein HC. Stress hyperglycemia and prognosis of stroke in nondiabetic and diabetic patients: a systematic overview. *Stroke* 2001;32:2426-2432.
18. Furnary AP, Zerr KJ, Grunkemeier GL, Starr A. Continuous intravenous insulin infusion reduces the incidence of deep sternal wound infection in diabetic patients after cardiac surgical procedures. *Ann Thorac Surg* 1999;67:352-60.
19. Furnary AP, Gao G, Grunkemeier GL, Wu Y, Zerr KJ, Bookin SO, Floten HS, Starr A. Continuous insulin infusion reduces mortality in patients with diabetes undergoing coronary artery bypass grafting. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003;125:1007-1021.
20. Van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, Verwaest C, Bruyninckx F, Schetz M, Vlasselaers D, Ferdinande P, Lauwers P, Bouillon R. Intensive insulin therapy in the critically ill patients. *N Engl J Med* 2001;345:1359-67.
21. Baldwin D, Villanueva G, Mc Nutt R, Bhatnagar S. Eliminating inpatient sliding-scale insulin. *Diabetes Care* 2005;28:1008-1011.
22. Van den Berghe G, Wilmer A, Hermans G, et al. Intensive insulin therapy in the medical ICU. *N Engl J Med* 2006;354: 449-461.
23. Brunkhorst FM, Engel C, Bloos F, Meier-Hellmann A, Ragaller M, Weiler N, Moerer O, Gruendling M, Oppert M, Grond S, Olthoff D, Jaschinski U, John S, Rossaint R, Welte T, Schaefer M, Kern P, Kuhnt E, Kiehntopf M, Hartog C, Natanson C, Loeffler M, Reinhart K. Intensive insulin therapy and pentastarch resuscitation in severe sepsis. *N Engl J Med* 2008;358:125-139.
24. Wiener RS, Wiener DC, Larson RJ. Benefits and risks of tight glucose control in critically ill adults: a meta-analysis. *JAMA* 2008;300:933-944.
25. The NICE-SUGAR Study Investigators. Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients. *N Engl J Med* 2009;360:1283-1297.
26. Inzucchi SE, Siegel MD. Glucose Control in the ICU – How Tight Is Too Tight? *N Engl J Med* 2009;360:1346-1349.
27. Moghissi ES, Korytkowski MT, DiNardo M, Einhorn D, Hellman R, Hirsch IB, Inzucchi SE, Ismail-Beigi F, Kirkman MS, Umpierrez GE. American Association of Clinical Endocrinologists and American Diabetes Association consensus statement on inpatient glycemic control. *Diabetes Care* 2009;32:1119-1131.
28. Inzucchi SE. Management of hyperglycemia in the hospital setting. *N Engl J Med* 2006;355:1903-2911.
29. Miller CD, Phillips LS, Ziemer DC, Gallina DL, Cook CB, El Kebbi IM. Hypoglycemia in patients with type 2 diabetes mellitus. *Arch Intern Med* 2001;161:1653-1659.
30. Misbin RI. The phantom of lactic acidosis due to metformin in patients with diabetes. *Diabetes Care* 2004;27:1791-93.
31. Salpeter SR, Greyber E, Pasternak GA, Salpeter EE. Risk of fatal and nonfatal lactic acidosis with metformin use in type 2 diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis. *Arch Intern Med* 2003;163:2594-2602.
32. Misbin RI, Green L, Stadel BV, Gueriguian JL, Gubbi A, Fleming GA. Lactic acidosis in patients with diabetes treated with metformin. *N Engl J Med* 1998;338:265-266.
33. Queale WS, Seidler AJ, Brancati FL. Glycemic control and sliding scale insulin use in medical inpatients with diabetes mellitus. *Arch Intern Med* 1997;157:545-552.
34. Gearhart JG, Duncan JL, III, Replogle WH, Forbes RC, Walley EJ. Efficacy of sliding-scale insulin therapy: a comparison with prospective regimens. *Fam Pract Res J* 1994;14:313-322.
35. Pickup J, Mattock M, Kerry S. Glycaemic control with continuous subcutaneous insulin infusion compared with intensive insulin injections in patients with type 1 diabetes: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2002;324:1-6.
36. Cook CB, Boyle ME, Cisar NS, Miller-Cage V, Bourgeois P, Roust LR, Smith SA, Zimmerman RS. Use of continuous subcutaneous insulin infusion (insulin pump) therapy in the hospital setting – Proposed guidelines and outcome measures. *Diabetes Educ* 2005;31:849-857.
37. Goldberg PA, Roussel MG, Inzucchi SE. Clinical results of an updated insulin infusion protocol in critically ill patients. *Diabetes Spectrum* 2005;18:188-191.
38. Goldberg PA, Siegel MD, Russel RR, Sherwin RS, Halickman JI, Cooper DA, Dziura JD, Inzucchi SE. Experience with the continuous glucose monitoring system in a medical intensive care unit. *Diabetes Technology & Therapeutics* 2004;6:339-347.
39. Vriesendorp TM, Van Santen S, De Vries JH, Holleman F, Dzoljic M, Hoekstra JB. The use of two continuous glucose sensors during and after surgery. *Diabetes Technology & Therapeutics* 2005;7:315-22.
40. American Diabetes Association: Diabetes nutrition recommendations for health care institutions (Position Statement). *Diabetes Care* 2004;27(Suppl 1):S55-S57.
41. Cryer PE. Hypoglycaemia: the limiting factor in the glycaemic management of type I and type II diabetes. *Diabetologia* 2002; 45:937-948.
42. Shilo S, Berezovsky S, Friedlander Y, Sonnenblick M. Hypoglycemia in hospitalized nondiabetic older patients. *J Am Geriatr Soc* 1998;46:978-982.
43. Fischer KF, Lees JA, Newman JH. Hypoglycemia in hospitalized patients: causes and outcomes. *N Engl J Med* 1986;315:1245-50.
44. Markovitz LJ, Wiechmann RJ, Harris N, Hayden V, Cooper J, Johnson G, Harelstad R, Calkins L, Braithwaite SS. Description and evaluation of a glycemic management protocol for patients with diabetes undergoing heart surgery. *Endocr Pract* 2002;8:10-18.
45. Levetan CS, Passaro MD, Jablonski KA, Ratner RE. Effect of physician specialty on outcomes in diabetic ketoacidosis. *Diabetes Care* 1999;22:1790-1795.
46. Koproski J, Pretto Z, Poretsky L. Effects of an intervention by a diabetes team in hospitalized patients with diabetes. *Diabetes Care* 1997;20:1553-1555.

B. CURA DEL DIABETE A SCUOLA E NELL'ASSISTENZA DIURNA

RACCOMANDAZIONI

Un piano di cura individualizzato per lo studente con diabete deve essere sviluppato dal team diabetologico con il genitore/tutore. (**Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B**)

- Un numero adeguato di insegnanti o altri dipendenti della scuola dovrebbero essere addestrati nelle procedure necessarie in caso di ipoglicemia. Non è necessario che queste persone siano operatori sanitari. (**Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B**)
- Lo studente con diabete deve avere immediato accesso a ciò che occorre per la cura del diabete in ogni momento, con supervisione se è necessaria. (**Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B**)
- Lo studente deve poter controllare la glicemia in classe e provvedere a trattare l'ipoglicemia in classe o ovunque si trovi per un'attività scolastica, secondo quanto previsto dal suo piano di cura. (**Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B**)

COMMENTO

In Italia ci sono circa 8-10.000 individui di età inferiore ai 18 anni affetti da diabete (1) la maggior parte dei quali frequenta la scuola: da ciò deriva la necessità di garantire un ambiente sicuro attraverso un'adeguata informazione del personale. Spesso i ragazzi con diabete che frequentano la scuola debbono ancora affrontare discriminazioni. I genitori e il team diabetologico dovrebbero sviluppare insieme al personale della scuola un "piano individualizzato di cura", che comprenda le informazioni necessarie perché il ragazzo con diabete partecipi completamente e con sicurezza all'esperienza della scuola. La cura appropriata del diabete a scuola è necessaria per la sicurezza immediata del ragazzo, il benessere a lungo termine e la migliore prestazione scolastica (2).

Un numero adeguato di insegnanti o altri dipendenti della scuola dovrebbero essere addestrati ad alcune procedure necessarie alla cura del diabete (ad esempio, il monitoraggio glicemico) e ai provvedimenti da prendere in caso di ipoglicemia o iperglicemia. Ciò assicurerà che almeno un adulto sia presente e prenda in modo tempestivo i provvedimenti necessari quando lo studente sarà a scuola, in gita, o parteciperà ad altri eventi scolastici. Non è necessario che queste persone siano operatori sanitari.

Lo studente con diabete deve avere immediato accesso a ciò che occorre per la cura del diabete in ogni momento, con supervisione se è necessaria; deve poter misurare la glicemia e prendere i provvedimenti necessari nel modo più rapido e adeguato possibile, minimizzando la perdita di tempo di insegnamento in classe. Conseguentemente uno studente che è capace di farlo deve poter controllare la sua glicemia in classe e provvedere a trattarla ovunque si trovi per un'attività scolastica. Anche il desiderio di privacy dello studente per il test e i necessari provvedimenti devono essere garantiti.

In altri paesi si considera che il personale scolastico debba essere addestrato alla somministrazione di insulina e glucagone: questa raccomandazione è, ad esempio, inserita in un position statement dell'ADA sull'argomento (2). In Italia, tuttavia, in base alle disposizioni di legge e ai regolamenti scolastici, al personale non sanitario non può essere fatto obbligo, ed è spesso fatto divieto, di eseguire il monitoraggio dei livelli glicemici e la somministrazione di insulina e glucagone. Ove disponibili, è opportuno fare riferimento a protocolli di intesa fra strutture sanitarie e scolastiche elaborati a livello regionale.

Bibliografia

1. Cerutti F, Sacchetti C, Lombardo F. Gruppo di Studio Diabete della Società Italiana di Endocrinologia Pediatrica (SIEDP): Prevalenza del Diabete di tipo 1 nell'età pediatrica. *Il Diabete* 2004;16:282-86.
2. American Diabetes Association. Diabetes care in the school and day care setting (Position Statement). *Diabetes Care* 2009;32(Suppl 1): S68-S72.

C. CURA DEL DIABETE NEI CAMPI EDUCATIVI PER PERSONE CON DIABETE

RACCOMANDAZIONI

- Ogni partecipante al campo educativo deve avere una cartella clinica standardizzata compilata dalla famiglia e dal diabetologo curante. (**Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B**)
- È essenziale che lo staff medico-assistenziale sia guidato da una persona con esperienza nel trattamento del diabete tipo 1 e tipo 2 e comprenda educatori e infermieri specializzati in diabete, dietisti con esperienza in ambito diabetologico. (**Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B**)
- Tutto lo staff del campo (medici, infermieri, dietisti, volontari) deve essere sottoposto a un test sulla formazione di base per assicurare modalità appropriate di lavoro con i bambini. (**Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B**)

COMMENTO

Il concetto dei campi residenziali o giornalieri per i bambini con diabete si è molto diffuso in diverse aree del mondo (1). L'obiettivo principale di tali campi specializzati è quello di garantire un'esperienza di vacanza in un ambiente sicuro durante il quale fornire educazione e addestramento pratico nella gestione del diabete, consentendo inoltre al giovane con diabete autonomia dalla famiglia e maggiore responsabilità nella gestione della propria malattia.

È opportuno coinvolgere i ragazzi in attività sportive interessanti ed eccitanti sotto supervisione, in modo da dimostrare la compatibilità di tali attività con il diabete.

Altro obiettivo altrettanto importante è mettere in grado i bambini con diabete di incontrarsi e condividere le proprie esperienze. Affinché ciò avvenga deve essere disponibile personale qualificato sia medico sia addetto alla gestione del campo, in grado di assicurare la sicurezza dei ragazzi partecipanti al campo.

L'esperienza del campo è di breve durata e, generalmente, associata ad attività fisica di entità superiore a quella praticata a

casa. Pertanto gli obiettivi del controllo glicemico devono essere finalizzati a evitare oscillazioni estreme della glicemia piuttosto che all'ottimizzazione del controllo glicemico.

Ogni partecipante al campo deve avere una cartella clinica standardizzata, compilata dalla propria famiglia e dal diabetologo, nella quale siano esposte dettagliatamente l'anamnesi, le vaccinazioni praticate e la dieta abituale. Devono inoltre essere riportate la dose e il tipo di insulina, nonché l'orario delle iniezioni praticate a domicilio.

Durante il campo deve essere eseguita una registrazione quotidiana dell'andamento glicemico del partecipante. Devono essere registrate tutte le glicemie e le dosi di insulina. Per garantire sicurezza e trattamento ottimale del diabete, devono essere eseguite molteplici glicemie nelle 24 ore: prima dei pasti, al momento di coricarsi, dopo o durante esercizio fisico prolungato intenso, a metà della notte quando è indicato per una precedente ipoglicemia.

Eventuali variazioni importanti del regime dietetico dovranno essere discusse con il partecipante e con la sua famiglia, oltre che con il diabetologo che lo cura abitualmente.

La documentazione di quanto è accaduto durante il campo deve essere discussa con la famiglia quando questa viene a riprendere il ragazzo.

Per ogni campo deve essere assicurato un rapporto formale con una struttura medica vicina, cosicché lo staff medico del campo abbia la possibilità di riferirsi a tale struttura per l'immediato trattamento delle emergenze mediche.

È essenziale che lo staff medico sia guidato da una persona con esperienza nel trattamento del diabete tipo 1 e tipo 2.

Lo staff assistenziale deve comprendere educatori e infermieri specializzati in diabete. Dietisti con esperienza in ambito diabetologico devono contribuire alla strutturazione del menu e del programma educativo. Tutto lo staff del campo (medici, infermieri, dietisti, volontari) deve essere sottoposto a un test sulla formazione di base per assicurare l'idoneità a lavorare con i bambini.

In Italia esistono numerose esperienze di soggiorno di istruzione e vacanza organizzate da istituzioni mediche e laiche.

Bibliografia

1. American Diabetes Association. Diabetes care at diabetes camps. *Diabetes Care* 2006;29(Suppl 1):S56-S58.

D. CURA DEL DIABETE NEGLI ISTITUTI DI CORREZIONE

RACCOMANDAZIONI

- Al momento dell'entrata nell'istituto di correzione i pazienti diabetici dovrebbero, in modo tempestivo, avere una valutazione anamnestica completa ed essere sottoposti a una visita completa da parte del personale sanitario. **(Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B)**
- Devono essere identificati i pazienti con diabete tipo 1 per l'alto rischio di chetoacidosi diabetica. I pazienti in terapia con insulina dovrebbero, comunque, avere una determinazione della glicemia capillare entro 1-2 ore dall'arrivo. **(Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B)**
- La terapia farmacologia deve essere continuata senza interruzione. **(Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B)**
- Il medico penitenziario dovrebbe stabilire in ogni paziente il fabbisogno calorico e la composizione della dieta. A tale scopo è necessario fornire materiale informativo sulle raccomandazioni nutrizionali nel diabete e nelle patologie metaboliche. **(Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B)**
- I menù forniti devono essere bilanciati, basati sulle raccomandazioni per una sana alimentazione italiana. È opportuno, pertanto, fornire protocolli procedurali specifici (preferibilmente elaborati da esperti in Terapia Medica Nutrizionale), riguardanti numero, tipologia e orari dei pasti. **(Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B)**
- Il controllo glicemico capillare deve essere impostato secondo protocolli formali ben definiti in relazione al tipo di diabete, alla terapia e alla dieta. **(Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B)**
- Se il paziente si trova recluso in un istituto penitenziario non provvisto di servizio infermieristico continuativo, dovrebbe essere trasferito in un istituto penitenziario di secondo livello, al fine di poter fronteggiare adeguatamente le necessità cliniche legate al diabete e l'eventuale somministrazione di insulina. **(Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B)**
- Particolare attenzione deve essere prestata nei confronti dei detenuti in terapia con ipoglicemizzanti orali e/o insulina che manifestino propositi autolesionistici o con turbe psichiatriche. **(Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B)**
- È necessario fornire al paziente una fonte di zuccheri a rapido assorbimento da assumere ai primi sintomi di crisi ipoglicemica. **(Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B)**
- Deve essere incoraggiata un'attività fisica regolare e continuativa (almeno 30 minuti) per 3-4 giorni la settimana; dove non esistano strutture adeguate, può essere concordato con il paziente stesso un piano di attività giornaliera da svolgersi durante l'ora d'aria. **(Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B)**
- Devono essere elaborati e diffusi protocolli procedurali per assicurare a tutto lo staff di cura conoscenze adeguate al trattamento delle emergenze metaboli-

che (ipo- e iperglicemia); inoltre, deve essere fornita adeguata educazione al paziente diabetico. (**Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B**)

- Devono essere individuate strutture di riferimento all'interno (o eventualmente all'esterno) dei principali centri clinici penitenziari, per la diagnosi e la periodica stadiazione delle complicanze croniche, oltre che per la gestione degli episodi di scompenso metabolico acuto. (**Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B**)
- In caso di trasferimento di un diabetico fra istituti di correzione, deve essere compilata una sintetica relazione medica, che accompagni il paziente durante il tragitto. (**Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B**)
- I presìdi e i farmaci necessari alla cura del diabete devono accompagnare il paziente durante il trasferimento. (**Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B**)
- Il piano di dimissione deve essere impostato con un adeguato anticipo, per consentire la continuità della cura e, in caso di scarcerazione, facilitare la presa in carico da parte delle strutture sanitarie esterne. (**Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B**)

COMMENTO

L'Associazione Medici Amministrazione Penitenziaria Italiana (AMAPI) e la Società Italiana di Medicina Penitenziaria (SIMPe) hanno prodotto nel 2005 un documento su *La gestione del diabete in carcere* (1).

Dimensioni del problema

Secondo dati recenti derivanti da un'indagine promossa dai medici dell'amministrazione penitenziaria, il 4,5% dei detenuti in Italia risulta affetto da diabete mellito, su una popolazione carceraria di circa 60.000 unità (per oltre il 95% di sesso maschile) al 31 dicembre 2005; di questi, il 30% è in terapia con insulina. La percentuale è analoga a quella degli USA, dove su oltre 2 milioni di detenuti si stima che circa 80.000 siano diabetici (2-3).

Considerazioni sull'assistenza

L'ingresso in carcere e la permanenza in un ambiente "ostile" – con la conseguente perdita della libertà personale e le ripercussioni sullo stato emotivo e sull'autostima – rappresentano condizioni di stress prolungato potenzialmente capaci di interferire sull'equilibrio metabolico del soggetto affetto o a rischio di diabete. Inoltre, in pazienti in condizioni di restrizione della libertà, l'impossibilità di svolgere un programma seppure minimo di attività fisica (specie laddove non esistono strutture idonee) e un'alimentazione spesso squilibrata, costituiscono ostacoli al raggiungimento di un buon controllo glicemico. Per quanto riguarda l'alimentazione, è utile sottolineare che le tabelle vittuarie ministeriali non consentono una personalizzazione della dieta – così come auspicabile per la cura del diabete – prevedendo per ogni detenuto diabetico un introito di 1800 kcal giornaliere, spesso a elevato contenuto di grassi e proteine e modesto apporto di fibre. Le stesse tabelle dispongono per un adulto sano un introito calorico di circa 3500 kcal. Queste condizioni, unitamente a quelle derivanti dalla gestione della terapia ipoglicemizzante, dalla difficoltà ad affrontare situazioni di emergenze metaboliche e dall'impossibilità di eseguire periodicamente il controllo delle complicanze, devono essere attentamente considerate fin dall'entrata nell'istituto di correzione, affinché gli standard di cura nazionali per il diabete siano raggiunti anche in queste strutture. Allo scopo di stabilire in ogni paziente il fabbisogno calorico e la composizione della dieta, il medico penitenziario dovrebbe disporre di materiale informativo sulle raccomandazioni nutrizionali nel diabete e nelle patologie metaboliche. I menù forniti devono essere bilanciati, basati sulle raccomandazioni per una sana alimentazione italiana: a questo scopo é opportuno fornire protocolli procedurali specifici (preferibilmente elaborati da esperti in Terapia Medica Nutrizionale), riguardanti numero, tipologia e orari dei pasti.

La valutazione al momento dell'entrata in carcere dovrebbe garantire al massimo la sicurezza del paziente. In particolare, l'identificazione immediata di tutti i pazienti insulino-trattati è essenziale per identificare quelli a maggior rischio di complicazioni metaboliche acute (ipo- e iperglicemia, chetoacidosi). La terapia farmacologica deve essere continuata senza interruzione, e le caratteristiche della dieta (contenuto calorico e composizione) dovrebbero essere stabilite in modo individualizzato. Quando sia ritenuto necessario, il controllo glicemico capillare deve essere impostato secondo protocolli ben definiti in relazione al tipo di diabete, alla terapia e alla dieta.

L'approccio terapeutico deve essere personalizzato: nei diabetici tipo 1 la terapia insulinica deve essere ottimizzata, orientativamente con 4 somministrazioni giornaliere; in casi particolari, si può prevedere la semplificazione dello schema insulinico, con 3 somministrazioni giornaliere. Nei diabetici tipo 2 gli ipoglicemizzanti orali devono essere somministrati correttamente in relazione ai pasti, evitando quelli a più lunga emivita; particolare attenzione deve essere prestata nei confronti dei detenuti in terapia con ipoglicemizzanti orali che manifestino propositi autolesionistici o con turbe psichiatriche.

Particolare attenzione deve essere dedicata agli aspetti educativi e formativi, sia del paziente sia del personale intramurario. A questo scopo, è importante che si stabilisca fin dai primi giorni un rapporto di collaborazione tra il personale sanitario (medico e non medico) e il paziente diabetico. Ove possibile, va programmata un'attività educativa strutturata, con corsi di istruzione ed educazione rivolti al paziente diabetico. Sono indicati periodici corsi di aggiornamento in diabetologia per il personale medico e di assistenza intramurario.

Una precisa definizione delle procedure per il trattamento delle emergenze metaboliche deve prevedere l'elaborazione di protocolli facilmente accessibili a tutto lo staff di cura, e al personale comunque in contatto con il paziente diabetico.

Bibliografia

1. Guarente L, Cerando F. La Gestione del diabete in carcere. Associazione Medici Amministrazione Penitenziaria Italiana (AMAPI), Società Italiana di Medicina Penitenziaria (SIMPe), 2005.
2. American Diabetes Association. Diabetes management in correctional institutions. *Diabetes Care* 2009;29(Suppl 1):S73-S79.

3. Cerando F. Principi fondamentali di Medicina Penitenziaria. Servizio Editoriale Università degli Studi di Pisa, 1989.

E. DIABETE E CURE PALLIATIVE

RACCOMANDAZIONI

- L'approccio al paziente diabetico in fase terminale deve essere differenziato in funzione delle prospettive di sopravvivenza:

Prognosi di poche settimane o mesi:

- I valori glicemici vanno mantenuti in un range compreso fra 180 e 360 mg/dl, al fine di ridurre al minimo il rischio di ipoglicemia; l'approccio va personalizzato nel caso di iperglicemia sintomatica. (**Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B**)
- Possono essere evitate indicazioni dietetiche restrittive (**Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B**)
- La frequenza del monitoraggio glicemico deve essere ridotta al minimo accettabile. (**Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B**)
- Con la riduzione dell'appetito, nel diabete tipo 2 la dose di ipoglicemizzanti orali deve essere ridotta, dando la preferenza a sulfoniluree a breve durata di azione o glinidi, ed evitando la metformina. Nel paziente tipo 1 la dose di insulina può essere ridotta a causa dell'anoressia o del vomito; anche in assenza di alimentazione una dose minima di insulina è comunque necessaria per evitare la chetoacidosi. (**Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B**)

Prognosi di pochi giorni:

- Se il paziente è cosciente e presenta sintomi di iperglicemia, si può somministrare insulina rapida quando la glicemia è > 360 mg/dl. (**Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B**)
- Se il paziente non è cosciente, è opportuno sospendere la terapia ipoglicemizzante e il monitoraggio glicemico condividendo con i familiari questa scelta. (**Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B**)

COMMENTO

Definizione di cure palliative

Il termine "palliativo" non significa "inutile"; la sua definizione esatta deriva dalla parola latina *pallium*: mantello, protezione.

In letteratura compaiono diverse definizioni di cure palliative. Riportiamo quelle più comunemente utilizzate:

Una prima definizione che si può citare è quella data dall'OMS. In un technical report del 1990 (1) viene detto che "le cure palliative si occupano in maniera attiva e totale dei pazienti colpiti da una malattia che non risponde più a trattamenti specifici e la cui diretta conseguenza è la morte. 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 pazienti e le loro famiglie. Alcuni interventi palliativi sono applicabili anche più precocemente nel decorso della malattia, in aggiunta al trattamento oncologico".

Quasi sovrapponibile è quanto riportato, a livello europeo, dalla European Association for Palliative Care (EAPC) (2), secondo la quale le cure palliative sono "la cura attiva e globale prestata al paziente quando la malattia non risponde più alle terapie aventi come scopo la guarigione". In questo caso, il controllo del dolore e degli altri sintomi, dei problemi psicologici, sociali e spirituali assume importanza primaria.

Nel nostro paese ci si può rifare a quanto riportato nel 2003 dalla Conferenza Stato-Regioni (3). In questo documento si afferma che "le cure palliative costituiscono una serie di interventi terapeutici e assistenziali finalizzati alla cura attiva, totale, di malati la cui malattia di base non risponde più a trattamenti specifici".

Diabete e cure palliative

La revisione della letteratura non ha permesso di individuare evidenze e linee-guida specifiche per la gestione del diabete nel contesto delle cure palliative (4).

I pochi articoli che trattano in maniera specifica di questo argomento sono basati esclusivamente su parere di esperti e sull'esperienza clinica, attraverso analisi retrospettive, interventi di focus group su familiari e personale di assistenza coinvolto. Quasi tutti i dati sono relativi a pazienti terminali affetti da patologia neoplastica (5).

Il problema prevalente, ancora senza risposta certa, 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 (6).

A questo proposito si possono riconoscere due posizioni contrastanti. La prima posizione sostiene che in una situazione clinica gravemente compromessa l'iperglicemia è condizione ulteriormente invalidante con sintomi di sete, disidratazione, poliuria, dolore addominale, confusione e sonnolenza. Nei pazienti terminali essa è anche più frequente a causa della risposta allo stress acuto proprio delle gravi malattie, e della frequente presenza di infezioni (ad esempio broncopolmonite). L'uso di insulina per via sottocutanea in tali pazienti sarebbe pertanto giustificato, nonostante la necessità di sottoporli al disagio del monitoraggio glicemico.

La seconda posizione sostiene invece che durante le fasi terminali un'iperglicemia clinicamente rilevante è in realtà improbabile, a causa della scarsa o assente assunzione orale di cibo da parte del paziente. Proseguire la terapia ipoglicemizzante esporrebbe anzi i pazienti alla comparsa di ipoglicemia (con tutti i fastidiosi sintomi di accompagnamento), favorita dall'insufficienza epatica e renale, spesso presenti nei pazienti terminali. Inoltre, questa scelta comporterebbe la necessità di continuare il monitoraggio della glicemia, pratica disagevole e spesso mal tollerata dai pazienti.

Particolarmente in pazienti con diabete tipo 1, la gestione della fase terminale crea diversi interrogativi medici ed etici.

L'insulina in questi pazienti è un farmaco "salvavita" e la sua sospensione potrebbe essere confusa con una forma di eutanasia. Tuttavia, molti pazienti terminali rifiutano tutte le terapie farmacologiche in grado di prolungare loro la vita e tale scelta deve essere rispettata (7).

Bibliografia

1. WHO 1990. Cancer pain relief and palliative care. Technical report series 804. World Health Organization, Geneva.
2. European Association for Palliative care. Definition of palliative care. Accessibile al: http://www.eapcnet.org/about/definition.html (visitato il 07/12/2009).
3. Presidenza del Consiglio dei Ministri. Repertorio Atti n. 1665 del 13 marzo 2003. Conferenza Stato-Regioni – Seduta del 13/03/2003.
4. Quinn K, Hudson P, Dunning T. Diabetes Management in Patients Receiving Palliative Care. *J Pain Symptom Manage* 2006;32:275-286.
5. McCoubrie R, Jeffrey D, Paton C, Dawes L. Managing diabetes mellitus in patients with advanced cancer: a case note audit and guidelines. *European Journal of Cancer Care* 2005;14:244-248.
6. Ford-Dunn S, Quin J. Management of diabetes in the terminal phase of life. *Pract Diab Int* 2004;21:175-176.
7. Poulson J. The management of diabetes in patients with advanced cancer. *J Pain Symptom Management* 1997;13:339-346.

IX. DIABETE MELLITO E NORMATIVE

A. CERTIFICAZIONE PER LA PATENTE DI GUIDA

Indicazioni ministeriali (1)

- La valutazione dell'espressione clinica della malattia diabetica, effettuata dagli specialisti in diabetologia e malattie del ricambio operanti presso strutture pubbliche o convenzionate, deve necessariamente integrare la valutazione da parte dei soggetti abilitati al rilascio dei certificati medici di idoneità alla guida, in particolare ai fini di una eventuale scadenza anticipata.
- Il giudizio finale di idoneità per patenti di categoria superiore (C, D, CE, DE) è di competenza della Commissione medica locale.
- Anche per patenti di categorie A, B e BE, la presenza di complicazioni diabetiche tali da determinare un rischio elevato per la sicurezza della circolazione e dubbi per l'idoneità alla guida richiede che il giudizio sia demandato alla Commissione medica locale.
- In casi dubbi, lo specialista può comunque sempre demandare il giudizio di idoneità alla Commissione medica locale.
- Il giudizio di idoneità dello specialista deve basarsi sul grado di controllo metabolico, sulla frequenza e le caratteristiche delle reazioni ipoglicemiche, sulla presenza e la gravità delle complicanze croniche.
- Il controllo glicemico viene valutato, in base ai livelli di $HbA_{1c,}$ come adeguato ($HbA_{1c} < 9,0\%$) o non adeguato ($HbA_{1c} > 9,0\%$).
- Nella valutazione finale, il soggetto affetto da diabete mellito può essere identificato con un profilo di rischio basso, medio o elevato.
- In soggetti con profilo di rischio basso, potrà non essere prevista alcuna limitazione della validità della patente rispetto alla scadenza prevista.
- In situazioni caratterizzate da profilo di rischio maggiore (escludendo il rischio "elevato", di competenza della Commissione medica locale), la riduzione della durata di validità sarà decisa dallo specialista in base all'entità del rischio calcolato, in correlazione diretta con i presumibili tempi di evoluzione futura del quadro clinico.

RACCOMANDAZIONI

- Gli accertamenti relativi allo stato delle complicanze croniche devono essere non antecedenti a 12 mesi (2).
- Il dosaggio dell'HbA_{1c} utilizzato per classificare il grado di compenso glicemico deve essere non antecedente a 3 mesi (2).

COMMENTO

La legge 85 del 22/3/2001 pubblicata sulla Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana n. 76 del 31/3/2001 (3) ha modificato l'articolo 119 del nuovo Codice della Strada (4), specificando che "l'accertamento dei requisiti psichici e fisici nei soggetti affetti da diabete mellito per il conseguimento, la revisione o la conferma di patenti di categoria A, B, BE e sottocategorie è effettuata dai medici specialisti nell'area della diabetologia e malattie metaboliche della USL". Permangono invece di competenza della commissione medica locale, integrata ai sensi della legge 7 dicembre 1999, n. 472, con un medico specialista diabetologo, le patenti superiori (C, D, DE e sottocategorie).

L'applicazione pratica di queste norme legislative è stata tuttavia caratterizzata, finora, da grande eterogeneità sul territorio nazionale, con disparità fra regione e regione.

Una sistemazione organica dell'argomento particolarmente completa era stata attuata, ad esempio, dalla Regione Toscana nel 2002, con la redazione di linee-guida per il conseguimento, la revisione o la conferma delle patenti di categoria A, B, BE e sottocategorie ai soggetti affetti da diabete mellito, contenute nella delibera n. 490 del 20 maggio 2002 (3,5).

Rimaneva tuttavia la necessità di un'applicazione univoca della norma a livello nazionale; questa esigenza ha finalmente portato alla costituzione, presso la Direzione Generale della Prevenzione Sanitaria, d'intesa con la Direzione Generale della Motorizzazione, di un Gruppo Tecnico composto da esperti del Ministero della Salute, del Ministero dei Trasporti, e da esperti designati dalle società scientifiche diabetologiche (AMD e SID).

I lavori di questo gruppo si sono conclusi, in data 4/05/2006, con la pubblicazione di una nota circolare del Ministero della Salute: *Linee-guida per l'accertamento e la valutazione della capacità alla guida di soggetti affetti da diabete per il conseguimento, la revisione, o la conferma delle patenti di categoria A, B, BE* (1).

Ribadendo "la necessità di rendere omogenei e uniformi su tutto il territorio nazionale i criteri valutativi cui ispirarsi per la valutazione sotto il profilo della sicurezza alla guida della eventuale minore durata della normale scadenza prevista, nei confronti di soggetti colpiti da patologia diabetica e da eventuali complicanze (sempre che l'entità delle stesse non sia tale da comportare inidoneità alla guida)", questo documento ha sottolineato il ruolo centrale in questo campo degli specialisti in

diabetologia e malattie del ricambio operanti presso strutture pubbliche o convenzionate, fornendo nel contempo una serie di indicazioni generali, alle quali attenersi nell'esprimere il giudizio di idoneità alla guida, e nell'indicarne l'eventuale scadenza anticipata.

La valutazione, da riportare su un modulo apposito, va effettuata tenendo conto di alcuni criteri clinici ritenuti essenziali per discriminare il profilo di rischio rispetto alla guida.

Prima di tutto bisogna considerare il controllo glicemico, che deve essere classificato in funzione dei livelli di HbA_{1c} (controllo "adeguato" se $< 9,0\%$, "non adeguato" se $> 9,0\%$).

Anche la frequenza e le caratteristiche degli episodi ipoglicemici sono di grande importanza: un giudizio "buono", "accettabile", o "scadente" viene attribuito a seconda che il numero degli episodi in un mese sia < 2, compreso fra 2 e 4, o > 4; in questo giudizio deve poi rientrare anche la valutazione della capacità di avvertire l'ipoglicemia e di saperla gestire in modo adeguato.

Ai parametri ora ricordati si affianca una considerazione puntuale dello stato delle eventuali complicanze micro- e macroangiopatiche, arrivando infine all'attribuzione complessiva del profilo di rischio, che sarà definito come "basso", "medio" o "elevato" in accordo con lo schema qui riportato:

1. Profilo di rischio BASSO:
   - Assenza di retinopatia
   - Assenza di neuropatia
   - Assenza di nefropatia o microalbuminuria
   - Ipertensione ben controllata
   - Controllo glicemico ADEGUATO
   - Giudizio complessivo sulle ipoglicemie BUONO.
2. Profilo di rischio MEDIO:
   - Retinopatia background o proliferante, se con buona conservazione del visus
   - Neuropatia vegetativa o sensitivo-motoria di grado lieve, se con buona conservazione della percezione sensitiva e delle capacità motorie
   - Nefropatia, se solo con macroalbuminuria
   - Ipertensione, se ben controllata
   - Cardiopatia ischemica, se ben controllata
   - Controllo glicemico NON ADEGUATO
   - Giudizio complessivo sulle ipoglicemie ACCETTABILE.
3. Profilo di rischio ELEVATO:
   - Retinopatia proliferante con riduzione del visus
   - Neuropatia autonomia o sensitivo-motoria grave, con perdita della percezione sensitiva e delle capacità motorie
   - Nefropatia con insufficienza renale cronica
   - Ipertensione non controllata
   - Ischemia cardiaca recente (< 1 anno) o non ben controllata
   - Controllo glicemico NON ADEGUATO
   - Giudizio complessivo sulle ipoglicemie SCADENTE.

La circolare del gruppo di lavoro non fornisce indicazioni precise su alcune delle metodiche di indagine da utilizzare nella valutazione delle complicanze croniche, né un termine di validità degli accertamenti clinici e strumentali sui quali basare il giudizio di idoneità: su questo aspetto pare quindi realistico rifarsi a quanto indicato nella già ricordata normativa della Regione Toscana (sostanzialmente equivalente anche in altre normative regionali):

- *Retinopatia diabetica:* visita oculistica completa con esame del fundus oculi non antecedente a 12 mesi.
- *Neuropatia diabetica:* anamnesi con questionario mirato, esame obiettivo neurologico (eventuale biotesiometria), non antecedente a 12 mesi.
- *Nefropatia diabetica:* indici di funzionalità renale non antecedenti a 12 mesi.
- *Macroangiopatia diabetica:* elettrocardiogramma non antecedente a 12 mesi.
- *Controllo metabolico:* dosaggio dell'HbA_{1c} non antecedente a 3 mesi.

La prescrizione di una ***scadenza anticipata*** della patente deve essere basata sulla valutazione del rischio che l'idoneità possa venire meno per una prevedibile evoluzione della malattia negli anni successivi.

Per i soggetti a rischio considerato "basso" può non essere prevista alcuna limitazione della validità rispetto alla scadenza prevista; in presenza di rischio "medio" la durata sarà limitata in correlazione diretta con i prevedibili tempi di evoluzione delle alterazioni rilevate; in caso di giudizio di inidoneità temporanea, verrà invece fissato un termine per una rivalutazione successiva.

Per i soggetti a rischio "elevato", invece, il giudizio di idoneità deve essere demandato alla commissione medica locale.

Anche sul ***grado di eventuale riduzione*** del periodo di validità la circolare del 2006 non fornisce indicazioni di sorta: ancora una volta ci si può pertanto basare indicativamente su quanto stabilito dalla Regione Toscana:

- Assenza di complicanze, con controllo glicemico buono (categoria corrispondente al profilo di rischio "basso"): nessuna riduzione.
- Assenza di complicanze con controllo glicemico non accettabile (categoria corrispondente al profilo di rischio "medio"): riduzione a 1-3 anni.
- Presenza di complicanze lievi, con buon controllo glicemico, senza ipoglicemie di rilievo (categoria corrispondente a un profilo di rischio compreso fra "basso" e "medio"): riduzione a 5 anni.
- Presenza di complicanze di grado medio e/o controllo glicemico non accettabile (categoria corrispondente al profilo di rischio "medio"): riduzione a 1-3 anni.
- Presenza di complicanze di grado medio-grave, indipendentemente dal controllo glicemico (categoria corrispondente a un profilo di rischio compreso fra "medio" e "elevato"): riduzione a 1 anno o, in casi particolari, a 6 mesi.
- Presenza di complicanze gravi, o ipoglicemie gravi e non avvertite, o di altre situazioni che possono pregiudicare la sicurezza della guida (categoria corrispondente al profilo di rischio "elevato"): invio del paziente alla commissione medica locale.

Queste indicazioni si riferiscono, evidentemente, a soggetti per i quali, indipendentemente dalla presenza di specifiche patologie, non sia già prevista una riduzione del periodo di validità legata all'età anagrafica (vedi Tabella 28). Anche in mancanza di indicazioni normative precise, per fasce di età superiori ai 50 anni, in presenza di un profilo di rischio non "basso", pare quindi logico adeguare in modo proporzionale le eventuali riduzioni sopra riportate.

Un rimando alla commissione è comunque sempre possibile, a giudizio dello specialista, di fronte a casi dubbi.

Tabella 28
Validità delle diverse categorie di patente di guida, in funzione dell'età anagrafica (6)

CATEGORIA PATENTE	MENO DI 50 ANNI	PIÙ DI 50 ANNI	PIÙ DI 60 ANNI	PIÙ DI 65 ANNI	PIÙ DI 70 ANNI
A	10	5	5	5	3
B	10	5	5	5	3
C	5	5	5	2	2
D	5	5	1		
E	La patente di categoria E (BE, CE, ecc.) ha la stessa validità della patente a cui è associata				

Bibliografia

1. Ministero della Salute – Nota circolare 4 maggio 2006: "Linee-guida per l'accertamento e la valutazione della capacità alla guida di soggetti affetti da diabete, per il conseguimento, la revisione o la conferma delle patenti di categoria A, B, BE".
2. Bollettino Ufficiale della Regione Toscana – N. 24 del 12 giugno 2002.
3. Legge 85 del 22 marzo 2001, Art. 3. *Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana* n. 76, 31/3/2001.
4. Articolo 119 del Codice della Strada.
5. Aragona M, Di Cianni G, Del Prato S. Diabete mellito e patente di guida: applicazione della nuova normativa nella regione Toscana 2003 (Delibera regionale n. 490 del 20/5/2002). *Il Diabete* 2003;15:250-256.
6. Articolo 126 Codice della Strada.

B. INVALIDITÀ CIVILE

Il diabete mellito è tra le patologie considerate invalidanti. In tal senso è possibile accedere a tutte le agevolazioni, rapportate al grado di invalidità, previste dalle leggi attuali (1). Le associazioni di pazienti e operatori sanitari, però, da anni lottano contro una visione del diabete come malattia invalidante (si vedano, ad esempio, le ultime conquiste sulla patente di guida).

Le ragioni che possono condurre alla presentazione della domanda di invalidità civile e il successivo riconoscimento per il soggetto diabetico sono:

- diritto all'inserimento nelle liste per la collocazione obbligatoria;
- elevazione nei limiti di età nei concorsi pubblici;
- diritto a ottenere mansioni compatibili con l'infermità invalidante;
- maggiori garanzie per la conservazione del posto di lavoro;
- eventuale diritto ad alcune forme di sovvenzionamento.

La domanda di invalidità civile viene valutata da una commissione medica composta da uno specialista in medicina legale, che assume le funzioni di presidente, e da due medici di cui uno scelto prioritariamente tra gli specialisti in medicina del lavoro (legge 15/10/1990, n. 295) (2).

Il decreto ministeriale del 5/2/92 (3) distingue 4 classi, dalla I alla IV, che tengono in considerazione:

- tipo di diabete;
- controllo glicometabolico;
- presenza/assenza di complicanze, e il grado di compromissione.

Vengono quindi individuate diverse **percentuali di invalidità**, in base alla classe a cui appartiene il soggetto (Tabella 29). Le persone affette da: diabete mellito tipo 2 con buon controllo metabolico (Classe I), o diabete mellito tipo 1 con buon controllo metabolico, o diabete mellito tipo 1 e 2 con iniziali manifestazioni micro- e macroangiopatiche rilevabili solo con esami strumentali (Classe II) non sono da considerarsi invalide poiché non raggiungono la percentuale minima di invalidità, a differenza delle fasce di seguito riportate.

Tabella 29
Fasce e percentuali di invalidità

FASCIA	% INVALIDITÀ	
	Minima	Massima
Diabete mellito tipo 1 o 2 con complicanze micro- e macroangiopatiche con manifestazioni cliniche di medio grado (Classe III)	41	50
Diabete mellito insulino-trattato con mediocre controllo metabolico e iperlipidemia o con crisi ipoglicemiche frequenti nonostante terapia (Classe III)	51	60
Diabete mellito complicato da grave nefropatia e/o retinopatia proliferante, maculopatia, emorragie vitreali e/o arteriopatia ostruttiva (Classe IV)	91	100

Purtroppo l'interpretazione di tali norme, essendo la definizione piuttosto generica, è lasciata al buon senso delle commissioni medico-legali, generando disparità di trattamento tra una commissione e l'altra.

La commissione medica deve fissare la visita di accertamento entro 3 mesi dalla presentazione della domanda; qualora questi tempi non siano rispettati, l'interessato può presentare una diffida all'Assessorato regionale competente che provvede a fissare la visita entro il termine massimo di 270 giorni dalla data di presentazione della domanda; se questo non accade (silenzio rigetto) si può ricorrere al giudice ordinario.

Chi ha già ottenuto il riconoscimento dell'invalidità civile può presentare richiesta di aggravamento. La domanda si presenta dopo aver compilato un modulo disponibile presso la propria ASL. A questo va allegato un certificato medico che precisi in modo puntuale e circostanziato che la disabilità è aggravata oppure che si sono presentate nuove menomazioni.

Bibliografia

1. Cardia G, Ventura Spagnolo E. Criteri per la valutazione dell'invalidità: diritti del paziente diabetico. MeDia 2006;6:21-27.
2. Legge 15 ottobre 1990, n. 295. Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana n. 246, 20/10/1990.
3. DM 5 febbraio 1992, n. 43. Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana n. 47, 26/02/1992.

C. PRESIDI SANITARI PER I SOGGETTI AFFETTI DA DIABETE MELLITO

RACCOMANDAZIONI

I pazienti e i professionisti dovrebbero avere accesso a tutte le categorie di attrezzature e ai presìdi necessari alla cura del diabete, evitando limitazioni ingiustificate. (**Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B**)

COMMENTO

Per facilitare il raggiungimento degli obiettivi glicemici e ridurre il rischio di complicanze, è essenziale che la persona con diabete abbia a disposizione i diversi presìdi oggi ritenuti parte integrante della gestione della malattia. A tale scopo materiale sanitario come siringhe, aghi per penne, glucometri e strisce reattive, deve essere fornito in quantità adeguata al tipo di diabete e alla situazione clinica, evitando limitazioni non giustificate che potrebbero costituire un impedimento all'efficacia della cura.

Ai sensi del DM 8 febbraio 1982 (1) e dell'art. 3 della legge 115/87 (2), i presìdi da riconoscere ai soggetti affetti da diabete mellito vengono individuati secondo la tipologia appresso indicata. Tale normativa generale è soggetta a modificazioni sulla base di Leggi Regionali e/o di normative o accordi locali in singole Aziende Sanitarie Locali (3).

1. *Siringhe per l'iniezione di insulina:* sono concedibili ai pazienti insulino-trattati in quantità pari al numero di iniezioni giornaliere e per la durata del mese. Tali siringhe dovranno avere la caratteristica di essere senza spazio morto, sterili, monouso, con ago saldato e diametro dello stesso compreso tra i 28 G e i 30 G. Le siringhe dovranno avere scala U100, capienza da 0,5 o 1,0 ml; per i pazienti in età pediatrica a richiesta saranno concedibili anche siringhe U100 da 0,3 ml. Per i pazienti che utilizzano al posto delle tradizionali siringhe sistemi iniettivi a penna, potranno essere concesse fino a due penne che utilizzino le cartucce. Gli aghi per penna, compatibili con la penna stessa, saranno concessi in numero pari al numero di iniezioni mensili.
2. *Lancette pungidito:* si ritiene utile la distribuzione in numero pari a quello delle strisce reattive per glicemia, in considerazione dell'esistenza in commercio di prodotti non più riutilizzabili dopo il primo uso e vista la dizione che tali prodotti riportano: "sterili, monouso".
3. *Strisce reattive per determinazione della glicemia:* il paziente ha diritto a ricevere le strisce reattive che normalmente usa per la determinazione della glicemia capillare in relazione al glucometro in suo possesso. Il numero di strisce reattive prescrivibili presenta delle differenze regionali, e varia a seconda del tipo di diabete, della terapia, del compenso glicometabolico e della presenza di malattie intercorrenti. Sarà comunque sempre il medico a identificare e quantificare le esigenze dei pazienti ai quali potranno essere concessi i diversi tipi di presìdio. A questo proposito sono state recentemente pubblicate raccomandazioni da parte delle società scientifiche diabetologiche (4).
4. *Glucometri portatili per la lettura ottica del valore glicemico,* che possono trovare indicazione terapeutica per l'autocontrollo e l'autogestione della malattia, potranno essere concessi sempre solo su prescrizione medica.
5. *Microinfusori:* potranno essere concessi solo a pazienti altamente selezionati, motivati e adeguatamente istruiti sempre e solo su specifico parere del medico diabetologo che opera nei Servizi Diabetologici di II livello o in servizi di I livello aventi già esperienza in questo campo. Tra i vari sistemi di infusione è opportuno privilegiare i modelli più moderni e affidabili. Anche in questo caso, l'ASL, procederà all'acquisto degli apparecchi, i quali saranno forniti ai pazienti gratuitamente, in comodato d'uso, a cura dei Servizi di Diabetologia. Laddove i Servizi di Diabetologia siano collocati presso l'Azienda Ospedaliera, l'ASL dovrà ovviamente concordare con l'Azienda Ospedaliera stessa le modalità più opportune per rendere agevole al cittadino la fruizione di tali apparecchi. Il materiale di supporto all'apparecchio, concedibile nella quantità necessaria al corretto funzionamento dello stesso, non potrà essere che quello più idoneo per l'apparecchio stesso.

Bibliografia

1. Decreto Ministeriale 8 febbraio 1982. Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana n. 46, 17/02/1982.
2. Legge 16 marzo 1987, n. 115. Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana n. 71,26/03/1987.
3. Decreto Presidente della Repubblica, n. 698. Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana n. 298, 22/12/1994.
4. AMD-SID. Raccomandazioni sull'uso dell'autocontrollo domiciliare della glicemia. Accessibile al: http://www.aemmedi.it/linee-guida-e-raccomandazioni/pdf/2003-raccomandazioni-autocontrollo-glicemia.pdf (visitato il 07/12/2009).

D. FARMACI CON PRESCRIZIONE SOGGETTA A PIANO TERAPEUTICO

Fino a pochi anni fa, per i pazienti diabetici la fornitura dei farmaci di comune impiego (insuline e antidiabetici orali, tutti preparati inseriti nella classe di rimborsabilità A) è avvenuta su semplice prescrizione dello specialista del SSN o del medico di medicina generale. La recente introduzione di nuove molecole ha portato all'introduzione di diverse modalità prescrittive, che hanno tuttavia subito diverse variazioni negli ultimi anni.

Il problema ha riguardato inizialmente l'analogo dell'insulina ad azione ritardata glargine e i tiazoledinedioni (glitazoni), la cui distribuzione è stata per alcuni anni limitata all'ambito ospedaliero, a causa della loro classificazione in classe H. La situazione si è modificata a partire dal 2005, con una determinazione dell'Agenzia italiana del farmaco (AIFA) che ha riposizionato glargine, pioglitazone e rosiglitazone nella classe di rimborsabilità A, ma con prescrizione soggetta a diagnosi e piano terapeutico da parte di un centro specialistico (1). Le stesse modalità sono state poi applicate, con determinazione AIFA (2) alla detemir, altro analogo ad azione prolungata da poco disponibile nel nostro paese, e ad alcuni farmaci ipolipemizzanti (rosuvastatina e atorvastatina 40 mg, e associazione simvastatina + ezetimibe).

Attualmente l'obbligo della compilazione del piano terapeutico permane per il solo analogo long-acting dell'insulina detemir, mentre non è più necessario per la glargine, la cui prescrizione è stata "liberalizzata" nel luglio 2009 (3), né per i glitazonici, le statine ad alto dosaggio e i preparati di associazione con ezetimibe (4).

Un diverso sistema prescrittivo, sempre comportante la compilazione del piano terapeutico, è attualmente utilizzato per i farmaci, di recente introduzione, attivi sul sistema delle incretine (exenatide, sitagliptin e vildagliptin, oltre a preparati di associazione di questi ultimi due farmaci con metformina) (5).

I farmaci sono sottoposti a monitoraggio AIFA, volto a determinare l'appropriatezza d'uso, il profilo di efficacia, la tollerabilità e la sicurezza nella normale pratica clinica. Il loro utilizzo è limitato alle strutture diabetologiche ospedaliere o territoriali del SSN o con esso convenzionate, che abbiano proceduto alla propria registrazione via internet, sul sito: http://antidiabetici.agenziafarmaco.it. Per ogni paziente inserito viene compilata una scheda di raccolta dei dati anagrafici, clinici e di laboratorio, oltre al piano terapeutico, la cui validità è stabilita a seconda del farmaco prescritto. Ad ogni rinnovo del piano il diabetologo deve compilare schede di follow-up, segnalando dati clinici relativi all'efficacia della terapia, a eventuali reazioni avverse ed eventi di altra natura. Viene anche preparata una lettera informativa indirizzata al medico di medicina generale, il quale potrà prescrivere il farmaco, nell'ambito di validità del piano, e accedere in qualsiasi momento alla scheda di interruzione del trattamento dei suoi pazienti.

Il monitoraggio è a carico dell'azienda titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e viene seguito da un comitato scientifico composto da rappresentanti di AIFA, società scientifiche diabetologiche, medici di medicina generale ed esperti del settore.

Bibliografia

1. Agenzia Italiana del Farmaco: Determinazione 13 giugno 2005 – Riclassificazione del medicinale "Lantus" (insulina glargine), ai sensi dell'articolo 8, comma 10, della legge 24/12/1993, n. 537. – *Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana* n. 145, 24/06/2005.
2. Agenzia Italiana del Farmaco: Determinazione 27 febbraio 2006 – Regime di rimborsabilità e prezzo di vendita della specialità medicinale Levemir "insulina detemir", autorizzata con procedura centralizzata europea dalla Commissione europea. (Determinazione/C n. 80/2006). *Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana* n. 54, 06/03/2006.
3. Agenzia Italiana del Farmaco: Determinazione 08 luglio 2009 – Rinegoziazione del medicinale per uso umano "Lantus" (insulina glargine), ai sensi dell'articolo 8, comma 10, della legge 24 dicembre 1993, n. 537. (Determinazione n. 1246/2009). *Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana* n. 156 del 08/07/2009 – Suppl. ordinario n. 104.
4. Agenzia Italiana del Farmaco: Determinazione AIFA del 04/01/07, *Gazzetta Ufficiale* n. 7 del 10/01/07 – Suppl. ordinario n. 6.
5. Agenzia Italiana del Farmaco. Incretine: il sistema di monitoraggio dell'AIFA. *BIF* 2008; XV N.4:157-164.

X. STRATEGIE PER IL MIGLIORAMENTO DELLA CURA DEL DIABETE

In diversi contesti clinici l'attuazione sistematica degli standard di cura del diabete è risultata essere inadeguata. I dati pubblicati sugli *Annali* AMD 2008 dimostrano, ad esempio, che una valutazione del profilo lipidico è eseguita solo in circa il 71% dei soggetti, che la pressione arteriosa è valutata solo nel 75%, che la nefropatia è monitorata solo in circa il 50% e che il piede viene valutato solo nel 30% dei soggetti a rischio. Gli indicatori di esito intermedio evidenziano che l'obiettivo per la HbA_{1c} è raggiunto nel 29,8% dei diabetici di tipo 1 e nel 48,2% dei tipo 2, quello per il colesterolo LDL nel 38,4% dei tipo 1 e nel 39,7% dei tipo 2, quello per la pressione arteriosa nel 64,3% dei tipo 1 e nel 38,7% dei tipo 2.

È verosimile che la causa principale dei livelli di cura inadeguati sia da ricercare nel sistema di erogazione dei servizi, troppo spesso frammentario, che difetta nelle capacità di informazione clinica, spesso duplica i servizi e, infine, non è progettato per l'erogazione di cure per patologie croniche. Nella prospettiva di intervenire su queste problematiche sono attivi in Italia il *Piano Nazionale per le Linee-guida* e il *Piano Nazionale per la Prevenzione*. In questo ambito il Progetto IGEA (*Integrazione, Gestione, Assistenza*) mira a organizzare la rete collaborativa per l'assistenza diabetologica fra Medicina Generale e Servizi Specialistici, attraverso anche l'applicazione di linee-guida organizzative mirate basate sulle prove.

Per garantire questo tipo di trattamento nei pazienti con malattie croniche, come il diabete, e per migliorare la performance dei pazienti a un'adeguata autogestione, la collaborazione all'interno del team multidisciplinare dovrebbe essere potenziata. In questi ultimi anni, numerose organizzazioni sanitarie hanno sviluppato strategie per migliorare la cura del diabete. Gli interventi efficaci sono stati focalizzati a livello degli operatori sanitari, dei sistemi di erogazione e dei pazienti. Le caratteristiche di alcuni di questi interventi di successo pubblicati in letteratura includono:

- Il miglioramento dell'educazione degli operatori sanitari sugli standard di cura attraverso programmi educativi formali e informali.
- La promozione dell'educazione all'autogestione del diabete, che si è dimostrata efficace nell'aumentare l'aderenza agli standard di cura.
- L'adozione di linee-guida pratiche che vedano partecipi nel processo di definizione tutti i professionisti della salute. Le linee-guida dovrebbero essere facilmente accessibili nei posti di lavoro, come sulla cartella del paziente, nelle stanze di visita, in schede tascabili, sui palmari e sulle reti di computer degli ambulatori. Le linee-guida dovrebbero essere precedute da una sintesi delle principali raccomandazioni che indichino al sanitario il "cosa fare" e il "come".
- L'utilizzo di check-list, che rispecchino le linee-guida. Questo metodo si è dimostrato efficace nel migliorare l'aderenza agli standard di cura.
- La modifica dei sistemi di registrazione e documentazione dei processi, come la disponibilità di promemoria automatici per i sanitari e i pazienti e degli indicatori di risultato per gli operatori, in particolar modo per l'identificazione di soggetti a rischio a causa del mancato raggiungimento degli obiettivi del trattamento o la mancanza di dati registrati.
- L'adozione di programmi di miglioramento della qualità che combinino i cicli di analisi e verifica della qualità con interventi sulla base dei dati di performance degli operatori.
- La modifica di alcuni aspetti della pratica clinica, come, ad esempio, il raggruppamento delle visite dedicate al diabete in momenti specifici all'interno di un programma di medicina generale e/o l'organizzazione di visite con diversi operatori sanitari nello stesso giorno e in gruppo.
- L'adozione di sistemi di individuazione prospettica delle persone che necessitano di valutazioni e/o di modificazioni del trattamento – sia con cartelle cliniche elettroniche sia con registri dei pazienti – si è rivelato uno strumento utile per aumentare l'aderenza agli standard di cura. Questi sistemi potrebbero probabilmente avere una maggiore efficacia qualora suggerissero anche specifici interventi terapeutici (1).
- L'utilizzo di diversi sistemi non automatizzati, come il promemoria postale al paziente, gli autoadesivi in cartella e diagrammi di flusso delle cure si sono dimostrati di stimolo sia per i medici sia per i pazienti.
- La disponibilità di programmi di cura dedicati a uno specifico caso o (preferibilmente) a uno specifico trattamento, normalmente prestati da un'infermiera. Si sono dimostrati utili i contributi di infermieri, farmacisti e

altri sanitari non medici in grado di utilizzare dettagliati algoritmi sotto la supervisione di un medico e/o di un infermiere educatore. Analogamente, interventi di dietisti esperti in diabetologia hanno dimostrato di poter migliorare il controllo glicemico.

- La disponibilità e il coinvolgimento con l'assistenza medica generale di consulenti esperti, come i consulenti diabetologi e gli educatori.

L'evidenza suggerisce che queste singole iniziative svolgano nel modo migliore il loro ruolo quando sono disponibili come singole componenti di un intervento multifattoriale. È quindi difficile valutare il contributo di ogni singola componente; in ogni caso, è chiaro che la gestione ottimale del diabete richiede un approccio organizzato e sistematico e il coinvolgimento di un team coordinato di operatori sanitari.

Bibliografia

1. O'Connor PJ: Electronic medical records and diabetes care improvement: are we waiting for Godot? (Editorial). *Diabetes Care* 2003;26:942-943.

APPENDICE: INDICATORI

La misura delle performance, la presentazione dei risultati alle parti sociali, la sempre maggiore estensione delle responsabilità dei professionisti gioca oggi un'importante partita in tutti i sistemi sanitari. Ai tecnici della sanità viene sempre più spesso richiesto di rendere conto del loro comportamento e di saper individuare e migliorare gli ambiti lavorativi di minor qualità; in questo senso, trovare e analizzare in tempi rapidi le informazioni diventa essenziale.

I database di tipo amministrativo, ormai molto diffusi, sono di scarsa utilità per gli scopi più propriamente medici e molte organizzazioni sanitarie nel mondo, per risolvere questo limite, hanno implementato strategie di promozione e sviluppo dell'uso di banche dati negli ambienti clinici.

Giungere alla misura delle performance nella pratica professionale è un difficile percorso che prevede il superamento di numerosi ostacoli tecnici quali il reperimento di prove scientifiche che motivino la scelta delle informazioni da ottenere, la definizione delle specifiche dei dati, l'assicurazione della loro riproducibilità, validità, precisione e, infine, la possibilità di raccoglierli nelle routine del lavoro.

Le principali criticità riguardanti la qualità dei database sono rappresentate dal grado di copertura della popolazione assistita e dall'esattezza dei dati raccolti. Ne consegue che un database diventa uno strumento di lavoro di buona qualità se assicura da un lato il massimo di completezza nella raccolta dati, includendo al suo interno il maggior numero di soggetti eleggibili, dall'altro la presenza di variabili ben definite, affidabili, inserite secondo codifiche e regole dichiarate in modo esplicito (Tabella I) (1).

Tabella I
Considerazioni di metodo per la qualità di un database

COPERTURA DELLA POPOLAZIONE ELEGGIBILE
• Completezza dei dati clinici • Rappresentatività della popolazione nella situazione territoriale • Entità d'inclusione nel data base dei soggetti ambulatoriali eleggibili • Entità di copertura delle informazioni per singolo paziente
ACCURATEZZA
• Uso di definizioni esplicite delle variabili • Uso di regole esplicite per la raccolta dati • Definizione del formato con cui sono raccolti i dati • Affidabilità delle codifiche dei dati • Validazione dei dati raccolti • Indipendenza delle osservazioni

Appare ben evidente, pertanto, come debbano essere realizzati percorsi di validazione e verifica degli standard con i quali sono costruiti, applicati e restituiti i risultati tratti dai database clinici, analogamente a quanto viene fatto nei trial clinici; idealmente, questa attività dovrebbe essere condotta da enti indipendenti.

In prospettiva, lo sviluppo e l'implementazione dei sistemi informativi dovrebbe permettere sia la valutazione della reale ricaduta positiva delle misure di performance professionale sulla salute dei cittadini assistiti dalle organizzazioni sanitarie, sia la realizzazione di audit e ricerca clinica. Tuttavia, per attirare l'interesse di un sempre maggior numero di clinici, è fondamentale che questo processo sia sostenuto da un'adeguata capacità scientifica (Tabella II) (2).

Tabella II
Le potenzialità di un database clinico

- Configurazione di modelli decisionali (scelta di sottogruppi di trattamento, ecc.)
- Audit (valutazione, validazione dei processi di cura adottati, ecc.)
- Reingenierizzazione dei servizi sanitari
- Ricerca (impatto di diversi modelli di cura, efficacia, gestione e traduzione delle conoscenze nella pratica professionale, ecc.)

RACCOLTA DATI, MISURAZIONI, ANALISI, MIGLIORAMENTO

L'uso sistematico delle cartelle cliniche elettroniche permette il ritorno di conoscenze necessario per intraprendere azioni di miglioramento. Per questo, ogni centro diabetologico per essere in grado di dimostrare la conformità della propria organizzazione rispetto alle migliori conoscenze scientifiche del momento dovrebbe prevedere la progettazione e l'attuazione delle azioni di misura, d'analisi e di monitoraggio.

Costruire un sistema informativo capace di raccogliere informazioni per misurare la qualità della pratica professionale richiede il superamento del tradizionale paradigma medico *face-to-face*, dell'attenzione concentrata sulla singola persona e, da questo, la presunzione di desumere l'efficacia dell'assistenza sanitaria giudicandola sui risultati ottenuti con il singolo assistito.

Invece, un approccio sistematico al problema della verifica e revisione della qualità permetterebbe: di ottenere una raccolta ragionata di informazioni capaci di evidenziare i problemi generali e specifici dell'organizzazione, di orientare le decisioni professionali, di modificare i processi lavorativi degli staff, di porre le basi per il miglioramento degli esiti clinici, gestionali ed economici (Tabella III).

Tabella III
UNI EN ISO 9001:2008 (3)

8 Misurazione, analisi e miglioramento
8.2 Monitoraggio e misurazione
8.2.2 Audit interno L'organizzazione deve condurre a intervalli pianificati audit interni per determinare se il sistema di gestione per la qualità: a) è conforme a quanto pianificato (la stessa norma al punto 7.1 dichiara che l'organizzazione deve pianificare e sviluppare i processi necessari per la realizzazione del prodotto, che, per i presenti Standard, deve essere inteso come il servizio erogato dal centro diabetologico); b) è efficacemente attuato e mantenuto.
8.2.3 Monitoraggio e misurazione dei processi – Requisiti L'organizzazione deve applicare metodi adeguati per monitorare e, ove applicabile, misurare i processi del sistema di gestione per la qualità. Questi metodi devono dimostrare la capacità dei processi di ottenere i risultati pianificati. Qualora i risultati pianificati non siano ottenuti, devono essere intraprese correzioni e azioni correttive, per quanto appropriato. *Nota:* Nel determinare metodi adeguati, è consigliabile che l'organizzazione prenda in considerazione il tipo e l'estensione del monitoraggio o della misurazione appropriati per ciascuno dei propri processi in relazione all'impatto sulla conformità del prodotto e sull'efficacia del sistema di gestione per la qualità.
8.2.4 Monitoraggio e misurazione dei prodotti – Requisiti L'organizzazione deve monitorare e misurare le caratteristiche del prodotto per verificare che i requisiti del prodotto siano stati soddisfatti.

Gli *Standard di Cura* italiani rappresentano lo sforzo congiunto delle società scientifiche e delle associazioni coinvolte nella cura del diabete per la produzione di raccomandazioni per la pratica clinica quanto più possibile basate sulle evidenze scientifiche. Come tali, essi rappresentano un importante strumento di riferimento per definire i percorsi d'assistenza e garantire efficacia clinica coniugata con un uso corretto delle risorse disponibili.

Tuttavia, la semplice disseminazione di raccomandazioni basate sull'evidenza può non essere sufficiente per influenzare e ottimizzare la pratica clinica. Infatti, molteplici possono essere i fattori che influenzano la qualità della cura erogata, rendendola a volte distante dai target raccomandati, come ad esempio la frammentazione dei percorsi assistenziali, risorse economiche e umane insufficienti, o specifiche caratteristiche dei pazienti.

A prescindere dalle cause del gap esistente tra cura ottimale e cura reale e alla luce dell'utilizzo sempre più diffuso delle risorse informatiche nell'assistenza sanitaria, diventa sempre più forte l'esigenza di integrare la diffusione di raccomandazioni per la pratica clinica con l'utilizzo di sistemi di misurazione del loro impatto e di confronto delle performance dei centri. La misura del divario esistente tra qualità di cura ideale, rappresentata dai target raccomandati, e qualità di cura erogata e l'analisi approfondita delle possibili cause di tale divario possono rappresentare un potente strumento per indurre effettivi cambiamenti nella pratica clinica (4,7).

Partendo da queste premesse, diverse organizzazioni sanitarie internazionali, pubbliche e private, hanno promosso da qualche anno iniziative per misurare e migliorare la qualità della cura nelle persone con diabete (5,6,7,8,9,10); esse si basano sull'impiego degli "Indicatori di Qualità", in altre parole una serie di parametri dalla cui rilevazione è possibile stabilire le "dimensioni della qualità della cura".

Gli indicatori di qualità

Gli indicatori (10,11,12,13,14,15) sono delle variabili che aiutano a descrivere i complessi fenomeni dell'assistenza sanitaria e che permettono di prendere le decisioni necessarie al miglioramento o al mantenimento della buona qualità delle cure.

Un indicatore richiede il rispetto di alcuni requisiti, infatti, deve:

- misurare aspetti rilevanti della qualità dell'assistenza
- misurare in modo valido, preciso, accurato, riproducibile
- essere misurabile in modo tempestivo secondo le risorse disponibili
- essere in grado di facilitare i processi decisionali essere capace di differenziare le diverse condizioni
- raccogliere consenso riguardo al suo significato e modo d'uso.

Di norma gli indicatori possono essere categorizzati in varie tipologie, secondo il tipo di informazione che consentono di rilevare:

1. *indicatori di struttura:* includono le caratteristiche strutturali e organizzative dei centri e le caratteristiche dei medici
2. *indicatori di processo:* includono le procedure diagnostiche, preventive, terapeutiche e riabilitative messe in atto

3. *indicatori di esito o outcome:* includono parametri che permettono di valutare i cambiamenti, favorevoli o avversi, nello stato di salute reale o potenziale di una persona, gruppo o comunità, che possono essere attribuiti all'assistenza ricevuta. Le misure di outcome possono a loro volta essere distinte in misure intermedie (ad esempio, controllo metabolico, valori pressori, valori di colesterolo) e misure finali (eventi cardiovascolari maggiori, mortalità, ecc.).

Dato che la "fattibilità", ovvero la possibilità di raccogliere il dato in maniera accurata, attendibile, riproducibile e a un costo ragionevole, è un requisito fondamentale, l'obiettivo primario di questo genere di iniziative è definire un set d'indicatori "minimale ma efficace", cioè in grado di descrivere adeguatamente la pratica clinica, ma ottimizzando nello stesso tempo lo sforzo richiesto per la raccolta dei dati. Gli indicatori proposti, quindi, rappresentano sempre un bilancio tra rilevanza clinica e fattibilità. A tal proposito, è interessante notare che, proprio alla luce della difficoltà di raccogliere alcuni dati in maniera accurata, standardizzata e riproducibile per la maggioranza dei pazienti, esistono aspetti chiave nella cura della patologia diabetica (es. i percorsi educativi e l'insorgenza di complicanze micro- e macrovascolari) che attualmente sono esclusi dai set d'indicatori normalmente impiegati.

Oltre alle difficoltà legate alla raccolta standardizzata dei dati, un'altra ragione per l'esclusione d'indicatori di outcome finali quali amputazione, cecità, eventi cardiovascolari ecc., è dovuta alla impossibilità di legare il miglioramento della performance a livello del singolo centro con l'immediato miglioramento dell'indicatore. La valutazione di questa tipologia di misure, quindi, è importante perlopiù nel confronto tra diversi sistemi sanitari e in termini di indicatori di popolazione, più che come risultato dell'attività di miglioramento continuo.

Anche l'utilizzo degli indicatori di struttura è piuttosto limitato, sia per la difficoltà nel garantire una raccolta omogenea e standardizzata delle informazioni, sia per la complessità nel trovare una correlazione stretta e immediata tra un particolare aspetto strutturale/organizzativo e un outcome di rilevanza clinica. Anche in questo caso, gli indicatori di struttura sono importanti soprattutto per scopi descrittivi, per comprendere le caratteristiche fondamentali del contesto sanitario che si sta considerando e come queste, complessivamente, possano influire sulla qualità dell'assistenza erogata.

Le cartelle cliniche informatizzate

La definizione periodica dei profili assistenziali può essere semplificata e soprattutto integrata nell'ambito dell'attività ambulatoriale quotidiana in tutti quei contesti sanitari in cui sono utilizzate le "cartelle cliniche informatizzate" per la gestione routinaria dei pazienti (10).

Tuttavia, partendo dalla cartella informatizzata, è necessario definire in maniera rigorosa, insieme alla lista degli indicatori, quale sia il "set standard" di informazioni sul diabete, i fattori di rischio, le complicanze e le terapie, raccolte nel corso della normale pratica clinica, effettivamente necessarie per la costruzione di ogni singolo indicatore.

Parallelamente, è necessario sviluppare un "sistema di estrazione" di tale set di dati, che sia applicabile a diverse tipologie di cartelle informatizzate. In sostanza, a prescindere dalla cartella informatizzata impiegata nel centro, il software di estrazione dovrà essere in grado di produrre un set di dati con un formato e/o unità di misura esattamente definiti. Inoltre è importante che il sistema sfrutti il più possibile le codifiche universali disponibili, come ad esempio i codici ICD-9-CM e ATC per esprimere univocamente patologie e classi di farmaci.

Solo se un sistema è concepito secondo questi canoni può instaurare confronti efficienti tra diverse strutture o tra diversi contesti sanitari.

Infine, è importante sottolineare come la qualità dell'assistenza misurata con le cartelle informatizzate sia influenzata dal livello di completezza e accuratezza con cui sono registrate le informazioni. Peraltro la mancanza di informazione è di per sé un indicatore di cattiva qualità di cura. È pertanto necessario promuovere, attraverso sessioni formative e/o materiale educativo, la "cultura della raccolta del dato" come importante elemento per il monitoraggio e il miglioramento continuo dell'assistenza (17).

Il benchmarking

Accanto a elaborazioni complessive della performance delle strutture e alla disseminazione dei risultati, le iniziative di valutazione della qualità dell'assistenza dovrebbero prevedere la possibilità per ogni singolo centro di misurare la propria attività utilizzando lo stesso sistema d'indicatori. L'obiettivo è valutare il gap esistente tra la propria performance e specifici standard rappresentati sia dai target raccomandati, sia, soprattutto, dai risultati ottenuti, in condizioni d'assistenza analoghe, dai centri "best performer".

Due aspetti fondamentali legati a iniziative di questo tipo, dunque, riguardano:

- La possibilità di identificare i "reali margini di miglioramento" che è necessario perseguire per adeguarsi a degli standard minimi di qualità specifici per un determinato contesto.
- La consapevolezza che anche un miglioramento di piccola entità nella performance può tradursi, dato l'elevato numero di pazienti in gioco, in un impatto clinico significativo.

Un ulteriore passo dell'attività di miglioramento continuo dovrebbe includere la discussione strutturata delle possibili ragioni degli eventuali gap evidenziati, le aree interessate, e le possibili soluzioni. La discussione dovrebbe quindi contribuire a orientare le decisioni su come modificare alcuni aspetti organizzativi e dell'attività in staff e su come porre le basi per il miglioramento degli esiti clinici e gestionali (18,19,20,21).

L'esperienza di un data base diabetologico italiano: gli *Annali* AMD

In Italia, l'AMD ha attivato da diversi anni un processo articolato rivolto all'identificazione dei parametri per la valutazione della qualità dell'assistenza diabetologica e alla loro applicazione su un campione molto ampio di strutture.

In dettaglio, l'intero percorso ha previsto diverse fasi:

- Il primo passo è consistito nell'identificazione di un set d'indicatori.
- Contestualmente è stato prodotto il *file dati* AMD, ovvero il set standardizzato di dati, desumibili dalla cartella clinica informatizzata, necessario per costruire gli indicatori.
- È stato creato, su base volontaristica, un network di Servizi di Diabetologia, in cui l'unico criterio d'inclusione era la dotazione di una cartella clinica informatizzata in grado di estrarre il *file dati* AMD.
- Dal 2004, i centri hanno fornito annualmente il loro *file dati* AMD.
- I dati sono stati analizzati centralmente e pubblicati ogni anno come *Annali* AMD (22).
- In parallelo, ai centri è stato fornito il "Software Indicatori" per la valutazione della propria performance e il confronto con i risultati medi nazionali.

Nell'arco di quattro anni (dal 2004 al 2007), il numero dei centri coinvolti è aumentato da 89 a 124, per un totale di oltre 200.000 persone con diabete, e si è registrato un miglioramento nella maggioranza degli indicatori impiegati, soprattutto nei centri che hanno aderito all'iniziativa fin dalla prima edizione. Parallelamente si è registrato un miglioramento della "bontà del dato", stabilita secondo specifici criteri di accuratezza e completezza, di per sé indice di miglioramento della qualità dell'assistenza (21).

GLI INDICATORI DI QUALITÀ SELEZIONATI

Partendo dall'esperienza degli *Annali* AMD, nell'ottica di pervenire a un set d'indicatori più essenziale e in grado di consentire anche confronti con altre realtà assistenziali di altri paesi, si propone di seguito un set minimale ma al tempo stesso esaustivo d'indicatori assieme a modalità standardizzate per il loro calcolo.

Aspetti della cura e caratteristiche dei relativi indicatori (da *Annali* AMD 2009)

ARGOMENTO	INDICATORE SELEZIONATO	TIPO DI INDICATORE	DENOMINATORE
Screening e diagnosi	Numero di pazienti con nuova diagnosi di DM2 nell'anno	Descrittivo generale	Numero totale di pazienti con DM2 visti nell'anno
Erogazione dell'assistenza	Numero medio di visite/paziente/anno in accordo alla classe di trattamento (solo dieta, iporali, insulina ± iporali)	Processo	Numero totale di pazienti con DM2 visti nell'anno
Gestione dello stile di vita	Distribuzione del BMI in classi	Descrittivo generale	Numero totale di pazienti con DM2 visti nell'anno
Livelli di controllo della glicemia	% di pazienti con $HbA_{1c} \leq 7{,}0\%$	Outcome	Numero totale di pazienti con DM2 visti nell'anno con almeno una valutazione dell'HbA_{1c}
	% di pazienti con $HbA_{1c} \geq 9{,}0\%$	Outcome	Numero totale di pazienti con DM2 visti nell'anno con almeno una valutazione dell'HbA_{1c}
Monitoraggio clinico	% di pazienti con almeno 2 valutazioni dell'HbA_{1c} nell'anno	Processo	Numero totale di pazienti con DM2 visti nell'anno
Controllo della glicemia: terapia orale	% di pazienti in sola dieta con $HbA_{1c} > 7{,}0\%$	Processo	Numero totale di pazienti con DM2 in sola dieta visti nell'anno e con almeno una valutazione dell'HbA_{1c} nell'anno
Controllo della glicemia: terapia insulinica	% di pazienti non trattati con insulina nonostante livelli di $HbA_{1c} \geq 9{,}0\%$	Processo	Numero totale di pazienti con DM2 non trattati con insulina visti nell'anno e con almeno una valutazione dell'HbA_{1c} nell'anno

RISULTATO	DATI DA RACCOGLIERE PER IL CALCOLO DELL'INDICATORE	FORMATO DEI DATI
% di pazienti con nuova diagnosi di DM2 rispetto al numero totale di pazienti con DM2 visti nell'anno	Classificazione del DM	Codici ICD-9-CM 250.x0 or 250.x2
	Anno di diagnosi del DM	Data aaaa
Numero medio di visite/paziente/anno in accordo alla classe di trattamento (solo dieta, iporali, insulina ± iporali)	Date delle visite nel corso dell'anno	aaaa-mm-gg
	Tipo di trattamento antidiabetico in base ai codici ATC	Iporali = Codici ATC A10Bxxx Insulina = Codici ATC A10Axxx Solo dieta = NO Codici ATC A10Bxxx e NO Codici ATC A10Axxx
Distribuzione dei pazienti visti nell'anno in accordo alle seguenti classi di BMI: < 23, 23-25, 25,1-27, 27,1-30, 30,1-40, > 40	BMI o peso e altezza	Numerico
% di pazienti con livelli di HbA_{1c} ≤ 7% tra quelli che hanno avuto almeno un valore diHbA_{1c} registrato nel corso dell'anno	Valore più recente di HbA_{1c} misurato nell'anno	Numerico
Il valore superiore della norma è richiesto per permettere confronti tra misurazioni con differenti range di normalità	Limite superiore della norma impiegato nel test dell'HbA_{1c}	Numerico
I valori sono normalizzati a 6,0 [(valore corrente/valore superiore della norma) × 6]		
% di pazienti con livelli di HbA_{1c} ≥ 9% tra quelli che hanno avuto almeno un valore di HbA_{1c} registrato nel corso dell'anno	Valore più recente di HbA_{1c} misurato nell'anno	Numerico
Il valore superiore della norma è richiesto per permettere confronti tra misurazioni con differenti range di normalità	Limite superiore della norma impiegato nel test dell'HbA_{1c}	Numerico
I valori sono normalizzati a 6,0 [(valore corrente/valore superiore della norma) × 6]		
% di pazienti con almeno 2 valutazioni dell'HbA_{1c} nell'anno rispetto al totale dei pazienti visti nell'anno	Date di tutti i test dell'HbA_{1c} eseguiti nell'anno	Date aaaa-mm-gg
% di pazienti in sola dieta visti nell'anno con livelli di HbA_{1c} > 7,0%	Tipo di trattamento antidiabetico	Solo dieta = NO Codici ATC A10Bxxx e NO Codici ATC A10Axxx
Il valore superiore della norma è richiesto per permettere confronti tra misurazioni con differenti range di normalità	Valore più recente di HbA_{1c} misurato nell'anno	Numerico
I valori sono normalizzati a 6,0 [(valore corrente/valore superiore della norma) × 6]	Limite superiore della norma impiegato nel test dell'HbA_{1c}	Numerico
% di pazienti non trattati con insulina visti nell'anno con livelli di HbA_{1c} ≥ 9,0%.	Tipo di trattamento antidiabetico	Codici ATC: A10Bxxx (iporali) e NO codici ATC: A10Axxx (insulina)
Il valore superiore della norma è richiesto per permettere confronti tra misurazioni con differenti range di normalità.	Valore più recente di HbA_{1c} misurato nell'anno	Numerico
I valori sono normalizzati a 6,0 [(valore corrente/valore superiore della norma) × 6]	Limite superiore della norma impiegato nel test dell'HbA_{1c}	Numerico

segue

Aspetti della cura e caratteristiche dei relativi indicatori (da *Annali* AMD 2009) *continua*

ARGOMENTO	INDICATORE SELEZIONATO	TIPO DI INDICATORE	DENOMINATORE
Controllo della pressione arteriosa (PA)	% di pazienti con almeno una valutazione della pressione arteriosa nell'anno	Processo	Numero totale di pazienti con DM2 visti nell'anno
	% di pazienti con PA ≤ 130/80 mmHg	Outcome	Numero totale di pazienti con DM2 visti nell'anno e con almeno una valutazione della PA nell'anno
	% di pazienti con PA ≥ 140/90 mmHg non trattati con farmaci antipertensivi	Outcome	Numero totale di pazienti con DM2 con almeno una valutazione della PA nell'anno e con livelli di PA ≥ 140/90 mmHg
Protezione cardiovascolare	% di pazienti con almeno una valutazione del profilo lipidico nell'anno	Processo	Numero totale di pazienti con DM2 visti nell'anno
	% di pazienti con livelli di colesterolo LDL < 100 mg/dl (< 2,59 mmol/l)	Outcome	Numero totale di pazienti con DM2 visti nell'anno e con almeno una valutazione del profilo lipidico nell'anno
	% di pazienti con livelli di colesterolo LDL ≥ 130 mg/dl (≥ 3,37 mmol/l) non trattati con farmaci ipolipemizzanti	Outcome	Numero totale di pazienti con DM2 con almeno una valutazione del profilo lipidico nell'anno e con livelli di colesterolo LDL ≥ 130 mg/dl
	% di fumatori	Outcome	Numero totale di pazienti con DM2 visti nell'anno
Screening dell'occhio	% di pazienti che hanno avuto almeno un esame dell'occhio nel corso dell'anno	Processo	Numero totale di pazienti con DM2 visti nell'anno
Danno renale	% di pazienti con almeno 1 valutazione della microalbuminuria nel corso dell'anno	Processo	Numero totale di pazienti con DM2 visti nell'anno
Cura del piede	% di pazienti che hanno avuto almeno un esame del piede nel corso dell'anno	Processo	Numero totale di pazienti con DM2 visti nell'anno

HbA_{1c}, emoglobina glicata; DM, diabete mellito; BMI, indice di massa corporea (*Body Mass Index*); PA, pressione arteriosa; LDL, lipoproteine a bassa densità (*low density lipoprotein*), HDL, lipoproteine ad alta densità (*high density lipoprotein*).

RISULTATO	DATI DA RACCOGLIERE PER IL CALCOLO DELL'INDICATORE	FORMATO DEI DATI
% di pazienti con almeno una valutazione della pressione arteriosa rispetto a tutti i pazienti visti nell'anno	Data della valutazione più recente della PA	Data aaaa-mm-gg
% di pazienti con sia i valori di PA sistolica sia i valori di PA diastolica più recenti (registrati nella stessa data) entro il target	Valori più recenti della PA sistolica e diastolica misurati nell'anno	Numerico/Numerico
% di pazienti non trattati con farmaci antipertensivi nonostante valori di PA sistolica ≥ 140 mmHg e/o di PA diastolica ≥ 90 mmHg	No trattamento antipertensivo	NO codici ATC: C02xxxx C03xxxx C07xxxx C08xxxx C09xxxx
Si utilizza il valore più recente di PA misurato nell'anno	Valori più recenti della PA sistolica e diastolica misurati nell'anno	Numerico/Numerico
% di pazienti visti nell'anno con almeno una valutazione del profilo lipidico nell'anno (colesterolo LDL o colesterolo totale + colesterolo HDL + trigliceridi misurati nella stessa data)	Data della valutazione più recente del profilo lipidico nell'anno	Data aaaa-mm-gg
% di pazienti con livelli di colesterolo LDL < 100 mg/dl (< 2,59 mmol/l) su tutti i pazienti visti nell'anno e con almeno una valutazione del profilo lipidico nell'anno. Si utilizza il valore più recente di colesterolo LDL (misurato o calcolato con la formula di Friedwald).	Valori più recenti del profilo lipidico (colesterolo LDL o colesterolo totale + colesterolo HDL + trigliceridi) misurati nell'anno	Numerico
% di pazienti visti nell'anno non trattati con farmaci ipolipemizzanti nonostante valori di colesterolo LDL ≥ 130 mg/dl (≥ 3,37 mmol/l)	No trattamento ipolipemizzante	NO codici ATC C10xxxx
Si utilizza il valore più recente di colesterolo LDL (misurato o calcolato con la formula di Friedwald)	Valori più recenti del profilo lipidico (colesterolo LDL o colesterolo totale + colesterolo HDL + trigliceridi) misurati nell'anno	Numerico/Numerico
% di fumatori rispetto al numero totale di pazienti con DM2 visti nell'anno	Registrazione dello stato di fumatore nell'anno	Numerico (1 = NO, 2 = Sì)
% di pazienti che hanno avuto almeno un esame dell'occhio nel corso dell'anno (esame del fondo dell'occhio o laser-terapia)	Data della valutazione più recente dell'occhio: esame del fondo dell'occhio o laser-terapia	Data aaaa-mm-gg
Stadiazione della retinopatia registrata nel corso dell'anno	Registrazione della stadiazione della retinopatia nel corso dell'anno	Codici ICD-9-CM 362.01 362.02 362.83
% di tutti i pazienti visti nell'anno con almeno una valutazione della microalbuminuria (microalbuminuria o rapporto albuminuria/creatininuria) nel corso dell'anno	Data della valutazione più recente delle proteine urinarie nell'anno (microalbuminuria o rapporto albuminuria/creatininuria)	Data aaaa-mm-gg
% di pazienti visti nell'anno che hanno avuto almeno un'ispezione del piede	Data del più recente esame del piede nel corso dell'anno	Data aaaa-mm-gg

Bibliografia

1. Working Group. *Report of the Working Group on Transparency and Accountability*. Washington, DC: International Monetary Fund;1998
2. Aron D, Pogach L. Transparency Standards for Diabetes Performance Measures. *JAMA* 2009;301:210-212.
3. Norma Europea. Sistemi di gestione per la qualità; requisiti. UNI EN ISO 9001; novembre 2008.
4. Hayward RA, Hofer TP, Kerr EA, Krein SL. Quality improvement initiatives: issues in moving from diabetes guidelines to policy. *Diabetes Care* 2004;27(Suppl 2): B54-60.
5. Fleming BB, Greenfield S, Engelgau MM, Pogach LM, Clauser SB, Parrott MA: The Diabetes Quality Improvement Project: moving science into health policy to gain an edge on the diabetes epidemic. *Diabetes Care* 2001;24:1815-1820.
6. Saaddine JB, Engelgau MM, Beckles GL, Gregg EW, Thompson TJ, Narayan KM: A diabetes report card for the United States: quality of care in the 1990s. *Ann Intern Med* 2002;136:565-574.
7. Jencks SF, Cuerdon T, Burwen DR, et al: Quality of medical care delivered to Medicare beneficiaries: a profile at state and national levels. *JAMA* 2000;284:1670.
8. Nicolucci A, Greenfield S, Mattke S: Selecting indicators for the quality of diabetes care at the health systems level in OECD countries. *Int J Qual Health Care* 2006;18(Suppl 1):26-30.
9. TRIAD Study Group: The Translating Research Into Action for Diabetes (TRIAD) study: a multicentre study of diabetes in managed care. *Diabetes Care* 2002;25:386-389.
10. EUCID - Health & Consumer Protection Directorate - General. Final report European Core Indicators in Diabetes project. Accessibile al: http://ec.europa.eu/health/ph_projects/2005/action1/docs/action1_2005_frep_11_en.pdf (visitato il 07/12/2009).
11. Joint Commission on Accreditation of healthcare Organization. Characteristics of indicators in primer on indicator development and application. *Oakbrook Terrace (IL),* 1990.
12. Donabedian A. Outcomes and quality. *QRB* 1992;19:356-360.
13. Morosini PL, Zanetti M. Gli indicatori sanitari: presentazione. *Epid Prev* 1983;19-20.
14. Nicolucci A, Greenfield S, Mattke S: Selecting indicators for the quality of diabetes care at the health systems level in OECD countries. *Int J Qual Health Care* 2006;18(Suppl 1):26-30.
15. Ahmann AJ. Guidelines and performance measures for diabetes. *Am J Manag Care* 2007;13(Suppl 2):S41-6.
16. Hayward RA. All-or-nothing treatment targets make bad performance measures. *Am J Manag Care* 2007;13:126-128.
17. Gill JM, Foy AJ Jr, Ling Y. Quality of outpatient care for diabetes mellitus in a national electronic health record network. *Am J Med Qual* 2006;21:13-7.
18. Giorda CB, Guida P, Avogaro A, Cortese C, Mureddu GF, Corsini A, Comaschi MA, Manzato E, Volpe M, Zito GB, Medea G, Ventriglia G, Titta G, Riccardi G; on behalf of the EFFECTUS Steering Committee. Association of physicians' accuracy in recording with quality of care in cardiovascular medicine. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2009 [in press].
19. Kiefe CI, Weissman NW, Allison JJ, Farmer R, Weaver M, Williams OD: Identifying achievable benchmarks of care: concepts and methodology. *Int J Qual Health Care* 1998;10:443-447.
20. Club Diabete Sicili@. Five-year impact of a continuous quality improvement effort implemented by a network of diabetes outpatient clinics. *Diabetes Care* 2008;31:57-62.
21. Rossi MC, Nicolucci A, Arcangeli A, Cimino A, De Bigontina G, Giorda C, Meloncelli I, Pellegrini F, Valentini U, Vespasiani G; Associazione Medici Diabetologi Annals Study Group. Baseline quality-of-care data from a quality-improvement program implemented by a network of diabetes outpatient clinics. *Diabetes Care* 2008;3:2166-2168.
22. Cimino A, de Bigontina G, Fava D, Giorda C, Meloncelli I, Nicolucci A, Pellegrini F, Rossi MC, Vespasiani G. AMD Annali 2009 – Analisi prospettica degli indicatori di qualità dell'assistenza del diabete in Italia (2004-2007). Torino 2009.

Un ringraziamento particolare va alle seguenti Aziende, che hanno sostenuto la realizzazione degli Standard italiani per la cura del diabete mellito 2009-2010 *con un loro grant educazionale:*

Eli Lilly Italia
LifeScan – divisione di Johnson & Johnson Medical
Merck Sharp & Dohme (Italia)
Novonordisk Farmaceutici Italia
Novartis
Roche Diagnostics
sanofi-aventis
Takeda Italia Farmaceutici

Si ringraziano, altresì, Glaxosmithkline e Istituto Gentili - Mediolanum Group per il loro contributo economico all'iniziativa

Omaggio ai Sigg. Medici. Vietata la vendita.