



ASSOCIAZIONE
MEDICI
DIABETOLOGI **AMD**

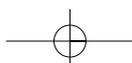
diabete italia

SID
SOCIETÀ ITALIANA
DI DIABETOLOGIA

STANDARD ITALIANI
PER LA CURA DEL
DIABETE MELLITO

Edizioni

infomedica
FORMAZIONE & INFORMAZIONE MEDICA



Partecipanti al progetto*Comitato di coordinamento:*

Graziella Bruno
Alberto De Micheli
Domenico Fedele
Luca Monge

Redattori

Matteo Bonomo	Francesco Giorgino
Agostino Consoli	Giorgio Grassi
Salvatore De Cosmo	Gabriella Gruden
Paolo Di Bartolo	Domenico Mannino
Antonino Di Benedetto	Danilo Orlandini
Graziano Di Cianni	Maria Chantal Ponziani
Francesco Dotta	Olga Vaccaro
Andrea Giaccari	Ester Vitacolonna

Consulenti

Metodo ed EBM:
Antonio Nicolucci

Qualità/Indicatori:

Nino Cimino
Gualtiero de Bigontina
Illidio Meloncelli

Diabetologia pediatrica

Franco Meschi

Giuria

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
Carlo Giorda	AMD, Associazione Medici Diabetologi
Riccardo Giorgino	SID, Società Italiana di Diabetologia
Massimo Lepri	Esperto in problematiche politico-organizzative
Renata Lorini	SIEDP, Società Italiana di Endocrinologia e Diabetologia Pediatrica
Antonio Mafri	ANMCO, Associazione Nazionale Medici Cardiologi Ospedalieri
Walter Marrocco	FIC, Federazione Italiana di Cardiologia
Antonio Medea	FIMMG/SIMEF, Federazione Italiana Medici di Medicina Generale/Società Italiana Medicina di Famiglia
Enrico Mongioli	SIMG, Società Italiana di Medicina Generale
Michele Muggeo	SIPU, Società Italiana di Podologia Universitaria
Nicoletta Musacchio	SID, Società Italiana di Diabetologia
Gianfranco Pagano	AMD, Associazione Medici Diabetologi
Maria Antonietta Pellegrini	AMD, Associazione Medici Diabetologi
Paola Pisanti	Direzione Generale della Programmazione, Ministero della Salute

Roberto Pontremoli	SIN, Società Italiana di Nefrologia
Gabriele Riccardi	SID, Società Italiana di Diabetologia
Simona Sappia	CnAMC, Coordinamento nazionale delle Associazioni di Malati Cronici-CittadinanzAttiva
Giorgio Sesti	SID, Società Italiana di Diabetologia
Roberto Sivieri	Esperto in Qualità
Angela Testi	Docente di Economia Politica e di Economia applicata ai settori produttivi dei Servizi socio-sanitari
Vincenzo Trischitta	SID, Società Italiana di Diabetologia
Giacomo Vespasiani	AMD, Associazione Medici Diabetologi

*I Consigli direttivi nazionali**DIRETTIVO AMD*

Presidente: Umberto Valentini

Vice Presidente: Adolfo Arcangeli

Consiglieri: Luciano Carboni, Gerardo Corigliano, Gualtiero De Bigontina, Alberto De Micheli, Rossella Iannarelli, Sergio Leotta, Alessandro Ozzello, Pietro Pata, Giovanni Perrone

Segretario: Antonino Cimino

Tesoriere: Sandro Gentile

DIRETTIVO SID

Presidente: Riccardo Vigneri

Presidente eletto: Paolo Cavallo Perin

Consiglieri: Graziella Bruno, Brunella Capaldo, Mauro Cignarelli, Paola Fioretto, Simona Frontoni, Giulio Marchesini Reggiani, Piero Marchetti, Emanuela Orsi, Paolo Sbraccia, Bruno Solerte, Giancarlo Tonolo

Segretario: Lucia Frittitta

Tesoriere: Pierpaolo De Feo

I Presidenti regionali

AMD – Antimo Aiello, Giuseppe Armentano, Vincenzo Armentano, Francesco Calcaterra, Salvatore De Cosmo, Paolo Di Bartolo, Antonino Di Benedetto, Giovanni Divizia, Paolo Fogliani, Giampaolo Magro, Giulio Mariani, Gisella Meloni, Mario Pupillo, Mauro Rossi, Roberto Sturaro, Concetta Suraci, Angelo Venezia, Giorgio Zanette.

SID – Alberto Bruno, Fabio Capani, Giovanni Corsini, Carla Giordano, Francesco Giorgino, Annunziata Lapolla, Silvana Manfrini, Domenico Mannino, Edoardo Mannucci, Anna Maria Angela Marinaro, Nazario Melchionda, Roberto Morea, Giuseppe Pugliese, Teresa Salvatore, Luciano Scionti, Claudio Taboga, Roberto Trevisan.

Si ringraziano per il contributo critico:

i Gruppi di Studio SID, i Gruppi di Lavoro AMD, i Gruppi Interassociativi SID-AMD e Diabete Italia
Mariano Agrusta, Angelo Avogaro, Enzo Bonora, Emanuele Bosi, Paolo Brunetti, Daniela Bruttomesso, Tiziana Bufacchi, Franco Burla, Anna Cantagallo, Carlo Caravaggi, Anna Ciardullo, Marco Comoglio, Renzo Cordera, Carlo Coscelli, Gaetano Crepaldi, Paolo Di Bernardino, Sergio Di Pietro, Katherine Esposito, Ezio Faglia, Danila Fava, Massimo Federici, Francesco Galeone, Aldo Galluzzo, Stefano Genovese, Luigi Gentile, Sandro Gentile, Paolo Gentili, Annalisa Giancaterini, Marta Letizia Hribal, Renato Lauro, Davide Lauro, Luigi Laviola, Luca Lione, Stanislao Lostia, Giuseppe Marelli, Massimo Massi Benedetti, Roberto Mingardi, Valerio Miselli, Claudio Noacco, Massimo Orrasch, Giuseppe Paolisso, Gabriele Perriello, Gianluca Perseghin, Piermarco Piatti, Giuseppe Picicelli, Andrea Pizzini, Antonio Ettore Maria Pontiroli, Massimo Porta, Guido Pozza, Paolo Pozzilli, Francesco Purrello, Donata Richini, Angela Rivellese, Carlo Maria Rotella, Giuseppe Sanfilippo, Alessandro Sergi, Anna Solini, Marco Songini, Vincenza Spallone, Sebastiano Squatrito, Paolo Tessari, Antonio Tiengo, Laura Tonutti, Mariella Trovati, Natalia Visalli, Ivana Zavaroni.

PREFAZIONE

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 vetovaglie 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.

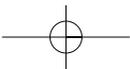
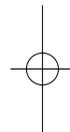
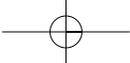
Sono quindi uno strumento professionale importante per i Diabetologi, ma anche per altri specialisti (Cardiologi, Nefrologi...) e per i Medici di Medicina Generale. Saranno

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, auguriamo 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

I. Classificazione e diagnosi	10	B. Screening e trattamento della nefropatia diabetica.....	64
A. Criteri diagnostici.....	10	C. Screening e trattamento della retinopatia diabetica.....	68
B. Classificazione.....	10	D. Screening e trattamento della neuropatia diabetica.....	71
II. Screening del diabete tipo 2	14	E. Disfunzione erettile.....	74
III. Screening e diagnosi del diabete gestazionale	18	F. Cura del piede.....	75
IV. Prevenzione primaria del diabete tipo 2	21	VII. Cura del diabete in popolazioni specifiche	81
V. La cura del diabete	26	A. La cura del diabete in bambini e adolescenti	81
A. Valutazione iniziale.....	26	1. Diabete tipo 1.....	81
B. Il controllo glicemico.....	27	2. Diabete tipo 2.....	83
1. Valutazione del controllo glicemico.....	27	B. La cura del diabete prima e durante la gravidanza.....	89
a. Emoglobina glicata (HbA _{1c}).....	27	C. La cura del diabete nelle persone anziane....	10
b. Automonitoraggio della glicemia.....	28	VIII. Cura del diabete in contesti specifici	94
2. Obiettivi glicemici.....	29	A. La cura del diabete in ospedale.....	94
C. Terapia medica nutrizionale.....	31	B. La cura del diabete a scuola e nell'assistenza diurna.....	101
D. Terapia farmacologica.....	34	C. La cura del diabete nei campi educativi per diabetici.....	101
1. Diabete tipo 1.....	34	D. La cura del diabete negli istituti di correzione	102
2. Diabete tipo 2.....	35	IX. Diabete mellito e normative	104
E. Educazione terapeutica.....	43	A. Certificazione per la patente di guida.....	104
F. Attività fisica.....	44	B. Invalidità civile.....	106
G. Valutazione psicosociale nella terapia del diabete.....	46	C. Presidi sanitari per i soggetti affetti da diabete mellito.....	107
H. Malattie intercorrenti.....	47	D. Farmaci con prescrizione soggetta a piano terapeutico.....	107
I. Ipoglicemia.....	47	X. Strategie per il miglioramento della cura del diabete	109
J. Vaccinazioni.....	48	Appendice	
K. Assistenza integrata del paziente diabetico...	49	Indicatori.....	111
VI. Prevenzione e gestione delle complicanze del diabete	51		
A. Malattia cardiovascolare.....	51		
1. Ipertensione e suo trattamento.....	51		
2. Dislipidemia e suo trattamento.....	55		
3. Farmaci antiaggreganti piastrinici.....	58		
4. Cessazione del fumo.....	60		
5. Screening e trattamento della cardiopatia coronarica.....	61		

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 di cura italiani per il diabete* 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, adattati 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 concreta realtà nazionale. Gli *Standard di cura italiani per il diabete* 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, comorbidità e altri fattori legati al singolo paziente possono, tuttavia, giustificare scelte diverse. Gli *Standard*, inoltre, non intendono precludere valutazioni più approfondite o la gestione dei pazienti da parte di altri specialisti, quando necessario. 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), sono un riferimento da molti anni per i diabetologi per la pragmaticità e l'aggiornamento

sistematico, corredato per ogni raccomandazione dei livelli dell'evidenza. Non sempre tuttavia standard di cura adattati ad altre popolazioni e ad altre situazioni sociosanitarie sono applicabili alla realtà italiana; inoltre su alcune posizioni esistono divergenze nell'ambito della comunità diabetologica internazionale, sulle quali occorre comunque assumere 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, è stata pertanto preparata una linea guida derivata. Essa, corredata di livelli di evidenza e raccomandazione, è stata realizzata attraverso la valutazione critica del documento originale 2006 dell'ADA e di altre linee-guida internazionali o, quando necessario, delle fonti primarie disponibili in letteratura, adattandole e finalizzandole alla realtà italiana. Il documento è, inoltre, integrato con le linee-guida italiane preesistenti, con dati e annotazioni sulla specifica situazione italiana e con aspetti non considerati dal documento dell'ADA; ove possibile, sono aggiunti alle raccomandazioni degli indicatori di processo o di esito, già sperimentati con il File dati AMD, con il fine di fornire degli strumenti di verifica.

Per giungere alla stesura finale del documento è stato scelto il metodo della *Consensus conference* dove una giuria ha discusso e valutato una proposta presentata da un gruppo di esperti nominati da AMD e SID.

IL PROCESSO

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

- I Committenti del progetto sono i Consigli Direttivi Nazionali di AMD e SID, nella condivisione di Diabete Italia. Essi hanno richiesto la preparazione di un documento tecnico, creato da esperti e discusso da una giuria, che hanno ratificato come documento ufficiale di posizione delle Società Scientifiche.
- Il Gruppo di Redazione, costituito da 20 diabetologi con un Comitato di Coordinamento di quattro diabetologi, ha curato la stesura degli argomenti specifici del testo. Il Gruppo di Redazione si è avvalso dell'apporto di alcuni consulenti esperti in metodologia, EBM, Qualità e di un consulente diabetologo pediatra indicato dalla Società Italiana di Endocrinologia e Diabetologia Pediatrica.
- Per garantire la migliore efficacia applicativa del documento è stata creata una Giuria il più possibile interdisciplinare, costituita, oltre che da diabetologi, anche da membri di altre professioni sanitarie dedicate alla cura del diabete e da membri laici. Essa è risultata formata da sette diabetologi nominati da AMD, sette diabetologi nominati da SID, un dietologo, un neurologo, un nefrolo-

go, un cardiologo, un pediatra, due medici di medicina generale, un esperto in educazione terapeutica, un infermiere, un podologo, un dietista, un giurista, un esperto in bioetica, un rappresentante del Ministero della Sanità, un epidemiologo, un esperto in economia sanitaria, un membro del Tribunale del Malato, un esperto in qualità, un esperto in problematiche politico-organizzative.

- La Giuria ha ricevuto il testo preliminare del documento ed ha ascoltato, nell'incontro di *Consensus* tenutosi a Frascati nei giorni 8 e 9 novembre 2006, aperto ai Consigli direttivi nazionali e ai Presidenti delle sezioni regionali di AMD e SID, le presentazioni dei singoli argomenti ed alcuni quesiti su aspetti controversi del documento. La Giuria, successivamente, in riunione a porte chiuse ha valutato analiticamente il documento e in una sessione conclusiva in plenaria ha presentato e motivato critiche, osservazioni e proposte finalizzate ad una prima revisione del documento.
- Sulla base di queste conclusioni il Gruppo di Redazione ha curato una seconda versione del documento. In questa fase di revisione è stato richiesto il contributo critico di alcuni esperti e dei responsabili dei Gruppi di Studio di AMD e SID.
- La rivalutazione da parte della Giuria del documento nella sua seconda versione ha permesso da parte del Comitato di Coordinamento la stesura del documento conclusivo, documento che, nella versione che qui viene presentata, ha, infine, ottenuto l'approvazione finale 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 pocket, in versione elettronica per il web e per i palmari.

Nel corso del 2007 sono previste iniziative a livello regionale per disseminazione, condivisione, attuazione sistematica degli *Standard di cura*, inserite nell'ambito e nei fini delle iniziative ministeriali per l'organizzazione della cura del diabete e per la gestione integrata con la medicina generale.

Sono previsti, come per tutte le linee-guida, aggiornamenti periodici del documento curati da una Commissione nominata allo scopo.

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

- American Diabetes Association. Standards of medical care in Diabetes 2007. *Diabetes Care* 2007;30(suppl 1): S4-S41. http://care.diabetesjournals.org/content/vol30/suppl_1/ (visitato il 20/04/2007)

- 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 20/04/2007)
- National Institute for Clinical Excellence (2002) Management of type 2 diabetes. Inherited Clinical Guideline E. London: National Institute for Clinical Excellence. Available from: www.nice.org.uk. (visitato il 20/04/2007)
- Canadian Diabetes Association 2003 Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Management of Diabetes in Canada. *Canadian Journal of Diabetes* 2003;27(suppl 2):S10-S13. <http://www.diabetes.ca/cpg2003/> (visitato il 20/04/2007)
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network. SIGN 55. Management of Diabetes, 2001. <http://sign.ac.uk/pdf/sign55.pdf> (visitato il 14/03/2007).
- Ministry of Health - New Zealand Guidelines Group Management of Type 2 Diabetes. Best Practice Evidence-based Guideline. March 2003. http://www.nzgg.org.nz/guidelines/0036/Diabetes_full_text.pdf (visitato il 20/04/2007)
- 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 Development Consortium. March 2004. http://www.diabetesaustralia.com.au/_lib/doc_pdf/NEBG/P1/Part1-Introduction-Jul05.pdf (visitato il 20/04/2007)
- The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome. International Diabetes Federation, 2005. http://www.idf.org/webdata/docs/IDF_Meta_def_final.pdf (visitato il 20/04/2007)
- Consensus Guidelines ISPAD International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes 2000. Linee-guida dell'ISPAD per la Gestione del Diabete Mellito nel Bambino e negli Adolescenti. Edizione Italiana. Ed. Pacini Editore-Medicina, 2000. http://www.d4pro.com/diabetesguidelines/ispad/Downloads/ISPAD_Italy.pdf (visitato il 10/03/2007)
- 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 20/04/2007)
- 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 20/04/2007)
- Clinical Guidelines for Type 2 Diabetes Mellitus European Union Geriatric Medicine Society. <http://www.eugms.org/documents/clinicalguidelinediabetes.pdf> (visitato il 09/03/2007)
- 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 27/05/2007).

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 03/04/2007).
- 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 03/04/2007).
- AMD, SIMG, SID. L'assistenza al paziente diabetico: raccomandazioni cliniche ed organizzative di AMD-SID-SIMG. 2001. http://www.ccm.ministerosalute.it/imgs/C_17_ccm_speciali_7_listaFile_itemName_1_file.pdf (visitato il 03/04/2007).
- 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 14/3/2007).
- 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-guida-e-raccomandazioni/index.asp?anno=2005> (visitato il 03/05/2007)
- Gruppo di Studio SID "Nefropatia Diabetica". Linee-guida per lo screening, il monitoraggio, la prevenzione e il trattamento della nefropatia diabetica. *Il Diabete* 18:

- 30-52, 2006. http://www.thesaurus-amd.it/pdf/lg_SID_2006_nefropatia_diabetica.pdf (visitato il 29/05/2007)
- AMD, ADI, SID. La terapia dietetica nella gravidanza diabetica. Raccomandazioni. 2006 <http://www.siditalia.it/Pubblicazioni/2006-terapia-dietetica-gravidanza-diabetica.pdf> (visitato il 03/05/2007)
 - 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 03/05/2007)
 - 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 03/05/2007)

I. CLASSIFICAZIONE E DIAGNOSI

A. CRITERI DIAGNOSTICI

RACCOMANDAZIONI

▶ In assenza dei sintomi tipici della malattia (poliuria, polidipsia e calo ponderale), la diagnosi di diabete è definita dalla presenza dei seguenti valori, confermati in due diverse misurazioni:

- glicemia a digiuno ≥ 126 mg/dl (dopo almeno 8 ore di digiuno)

oppure:

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

oppure:

- glicemia ≥ 200 mg/dl 2 ore dopo carico orale di 75 g di glucosio.

(Livello di Evidenza VI, Forza della Raccomandazione B)

▶ La misurazione della glicemia a fini diagnostici e di screening deve essere effettuata su plasma venoso; l'uso dei glucometri è invece sconsigliato, in quanto le misurazioni sono difficilmente standardizzabili. **(Livello di Evidenza VI, Forza della Raccomandazione B)**

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

- HbA_{1c};
- insulinemia basale o durante OGTT;
- glicemia post-prandiale o profilo glicemico.

(Livello di Evidenza VI, Forza della Raccomandazione E)

▶ Le alterazioni della glicemia non diagnostiche per diabete devono essere classificate come:

- alterata glicemia a digiuno (Impaired Fasting Glucose, IFG) (glicemia a digiuno 100-125 mg/dl);
- ridotta tolleranza al glucosio (Impaired Glucose Tolerance, IGT) (glicemia due ore dopo carico orale di glucosio ≥ 140 e < 200 mg/dl).

(Livello di Evidenza VI, Forza della Raccomandazione B)

▶ Nei soggetti con IFG e IGT deve essere ricercata la presenza di altri fattori di rischio cardiovascolare, al fine di avviare gli opportuni provvedimenti terapeutici. **(Livello di Evidenza VI, Forza della Raccomandazione B)**

▶ Nei soggetti con IFG e obesità addominale centrale o sindrome metabolica (Tabella 2) può essere utile l'esecuzione della curva da carico orale di glucosio, per una migliore definizione diagnostica e prognostica. **(Livello di Evidenza VI, Forza della Raccomandazione C)**

B. CLASSIFICAZIONE

▶ **Diabete tipo 1** caratterizzato da distruzione β -cellulare, su base autoimmune o idiopatica, che conduce a deficit insulinico assoluto.

▶ **Diabete tipo 2** caratterizzato da un difetto della secrezione insulinica, che può progressivamente peggiorare nel tempo e che si instaura su una condizione preesistente di insulino-resistenza.

▶ **Altri tipi specifici di diabete** dovuti a cause note (per es. difetti genetici della funzione β -cellulare o dell'azione insulinica, malattie del pancreas esocrino) o indotto da farmaci o sostanze chimiche (farmaci usati nel trattamento dell'AIDS o dopo trapianto di organo).

▶ **Diabete gestazionale** cioè diagnosticato per la prima volta durante la gravidanza, con ripristino della normale tolleranza glucidica dopo il parto.

COMMENTO

I criteri diagnostici attualmente in uso sono stati ratificati dalla Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) nel 1999. In questa occasione la *soglia glicemica per la diagnosi di diabete è stata ridotta da 140 a 126 mg/dl*. La modifica è stata suggerita sulla base di studi osservazionali che dimostravano come il rischio di retinopatia diabetica (la più specifica delle complicanze del diabete) sia già evidente per valori di glicemia < 140 mg/dl e prossimi al valore di 126 mg/dl. Questi criteri sono da applicare indipendentemente dal sesso e dall'età, sono quindi validi sia nei bambini sia negli anziani (1-4).

L'American Diabetes Association (ADA) ha introdotto – accanto alla categoria di ridotta tolleranza al glucosio (IGT) già prevista nella precedente classificazione – una nuova categoria diagnostica definita *Impaired Fasting Glucose* (IFG) (alterata glicemia a digiuno) e caratterizzata da valori di glicemia a digiuno compresi

Tabella 2
Sindrome metabolica: definizioni internazionali

	WHO (1998)	EGIR (1999)	NCEP (2001-2005)	IDF (2005)
Definizione	IGT, IFG, diabete tipo 2, o bassa sensibilità insulinica e ≥ 2 dei seguenti fattori di rischio	Insulinemia a digiuno $>75^{\circ}$ percentile e ≥ 2 dei seguenti fattori di rischio	≥ 3 dei seguenti fattori di rischio	Circonferenza addome: >94 cm uomini; >80 cm donne e >2 dei seguenti fattori di rischio
Obesità	BMI >30 e/o rapporto vita/fianchi $>0,9$ (uomini); $>0,85$ (donne)	Circonferenza addome $>0,94$ cm (uomini); $>0,80$ cm (donne)	Circonferenza addome ≥ 102 cm (uomini); ≥ 88 cm (donne)	
Lipidi	Trigliceridi ≥ 150 mg/dl e/o HDL <35 mg/dl (uomini); <39 mg/dl (donne)	Trigliceridi ≥ 180 mg/dl e/o HDL <39 mg/dl	Trigliceridi ≥ 150 mg/dl HDL <40 mg/dl (uomini); <50 mg/dl (donne)	Trigliceridi ≥ 150 mg/dl o HDL <40 mg/dl (uomini); <50 mg/dl (donne) o trattamento antidislipidemico
Glucosio	IGT, IFG o diabete di tipo 2	IGT o IFG ma non diabete di tipo 2	≥ 100 mg/dl*	>100 mg/dl
Pressione arteriosa	$\geq 140/90$ mmHg	$\geq 140/90$ mmHg o trattamento antipertensivo	$\geq 130/85$ mmHg	≥ 130 SBP o >85 DBP mmHg o trattamento antipertensivo
Altro	Microalbuminuria			

* Modificata.

Tabella 3
Caratteristiche cliniche differenziali del diabete tipo 1 e tipo 2

	TIPO 1	TIPO 2
Prevalenza	0,3%	3-5%
Sintomatologia	Sempre presente Spesso acuta	Spesso modesta o assente
Tendenza alla chetosi	Presente	Assente
Peso	Generalmente normale	Generalmente elevato (sovrappeso od obesità)
Età all'esordio	Più comunemente <30 anni	Più comunemente >30 anni
Comparsa di complicanze croniche	A distanza di anni dall'esordio del diabete	Spesso presenti alla diagnosi
Insulina circolante	Ridotta o assente	Normale o aumentata
Autoimmunità	Presente	Assente
Terapia	Insulina fin dall'esordio	Dieta, ipoglicemizzanti orali, meno frequentemente insulina

tra 110 e 125 mg/dl. Più recentemente, è stato proposto dall'ADA di ridurre la soglia per la diagnosi di IFG da 110 a 100 mg/dl (5). Il rapporto costo/efficacia di questa modifica è ancora di difficile valutazione (6); tuttavia, la variazione proposta è di fatto entrata nella pratica clinica ed è stata ratificata dall'IDF (International Diabetes Federation), anche se non ancora dall'OMS.

Le condizioni di IFG e IGT non rappresentano patologie di per sé, né si accompagnano ad alcuna sintomatologia clinica, ma sono di interesse medico per l'elevato rischio di diabete e malattie cardiovascolari che le caratterizza (6). È quindi di estrema im-

portanza in tutti i soggetti con IFG e 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 e obesità adominale o sindrome metabolica può essere utile l'esecuzione della curva da carico orale di glucosio per un migliore inquadramento diagnostico e prognostico; una proporzione non trascurabile di questi soggetti presenta, infatti, una risposta al carico di glucosio compatibile con la diagnosi di diabete (7-9).

Recentemente, è stato proposto dall'ADA l'utilizzo del termine *pre-diabete* per indicare le condizioni di IFG e IGT (5). Un'elevata percentuale di soggetti con IFG/IGT, tuttavia, non sviluppa il diabete, inoltre l'adozione di questo termine potrebbe avere ripercussioni sfavorevoli per l'individuo e per il sistema sanitario. Nella pratica clinica, pertanto, è al momento preferibile definire IFG e IGT come condizioni di "alterata tolleranza glicidica", piuttosto che come pre-diabete.

Il termine pre-diabete è invece 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 ≥ 100 mg/dl a digiuno consente di porre diagnosi di IFG. In tal caso, è possibile il completamento dell'indagine con i dati immunologici, genetici (HLA di rischio), metabolici (OGTT e IVGTT per valutare la prima fase della risposta insulinica) nonché con il follow-up nel tempo dei valori glicemici. Il presupposto fisiopatologico di tale approfondimento diagnostico è dato dall'evidenza, anche in casistiche italiane, di un aumentato rischio di evoluzione in diabete mellito tipo 1 in presenza di autoimmunità β -cellulare (anti insulina, anti GAD, anti IA2), (10-11). Non essendo, tuttavia, disponibile al momento alcun approccio terapeutico in grado di arrestare il danno β -insulare, l'adozione di questo approccio può indurre ansia e non è quindi da tutti condiviso. È, inoltre, da segnalare come in molte aree italiane siano carenti i laboratori in grado di effettuare la tipizzazione degli alleli HLA di suscettibilità nonché il dosaggio degli autoanticorpi.

Il diabete tipo 1 e il diabete tipo 2 rappresentano le forme di diabete di più comune riscontro nella pratica clinica. In Italia, alla fine degli anni '80, la prevalenza di diabete noto era intorno al 2,5%, mentre il diabete non diagnosticato rappresentava circa il 30% di tutti i casi di diabete (12-13). Uno studio più recente condotto nella città di Torino nel 2003 ha evidenziato come la prevalenza di diabete noto sia pari al 4,9% (14). Anche lo studio promosso dall'Health Search, l'Istituto di ricerca della Società Italiana di Medicina Generale (SIMG), basato sul database degli assistiti di 320 medici di medicina generali distribuiti sul territorio nazionale, riporta una prevalenza di diabete mellito pari a 5,4% nel 2003 (15). L'incidenza di diabete mellito tipo 2 è stata stimata nello studio di Brunico, uno dei pochi studi di popolazione condotti in Europa (16); il tasso/1000 anni-persona è risultato pari a 7,6 nei soggetti di età 40-79 anni; l'incidenza, tuttavia è 11 volte superiore nei soggetti con IFG, 4 volte superiore in quelli con IGT, 3 volte superiore nei soggetti sovrappeso e 10 volte in quelli obesi; inoltre, l'incidenza è circa 2 volte superiore negli ipertesi e nei dislipidemici. Gli studi di Cremona e di Brunico hanno indicato come la prevalenza della ridotta tolleranza al glucosio sia pari al 6-8% nelle donne e 9% negli uomini (12, 16).

Si stima che in Italia il diabete tipo 1 rappresenti dal 3 al 6% di tutti i casi di diabete. L'incidenza è intorno al 10-11/100.000 anni-persona, con tassi tuttavia 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 (17-18). L'inquadramento diagnostico dei due tipi di diabete – le cui caratteristiche cliniche sono riportate in Tabella 3 – ha importanti implicazioni prognostiche e terapeutiche. Malgrado l'anamnesi e le modalità di esordio siano

spesso sufficienti a definire il tipo di diabete, in alcuni casi la determinazione dei marcatori di autoimmunità (GADA, ICA, IA-2) e i test di secrezione β -insulare (determinazione del C-peptide a digiuno e/o dopo stimolo) possono fornire informazioni aggiuntive. Una proporzione intorno al 5-10% dei pazienti inizialmente definiti come diabetici tipo 2 è in realtà affetta da una forma di diabete autoimmune a lenta evoluzione verso l'insulino-dipendenza, definito LADA (*Latent Autoimmune Diabetes in Adults*) o NIRAD (diabete autoimmune non richiedente insulina). Sulla base del solo criterio clinico alla diagnosi della malattia, i pazienti sono definiti come diabetici tipo 2 e sono trattati con dieta o ipoglicemizzanti orali, ma nell'arco di 2-6 anni manifestano un progressivo deterioramento della funzione β -insulare, 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 (19-21). In Italia l'incidenza di diabete tipo 1 nell'età 30-49 anni – definita dalla presenza di marcatori di autoimmunità β -insulare alla diagnosi – è risultata comparabile a quella nell'età giovanile, a conferma di quanto questa condizione sia sottostimata nella comune pratica clinica (22). In uno studio di popolazione condotto in Lombardia, circa il 2% dei pazienti era positivo per GADA (24). 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 (24), 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% (25).

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 una o più tra le seguenti caratteristiche:

- età <50 anni;
- BMI <25 kg/m²;
- anamnesi familiare positiva per diabete tipo 1 o malattie autoimmuni;
- anamnesi positiva per malattie autoimmuni;
- 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 non devono, tuttavia, fare escludere a priori la diagnosi di LADA quando gli altri criteri siano soddisfatti (24). I test diagnostici utili per confermare il sospetto clinico di LADA sono:

- determinazione dei marcatori di autoimmunità (GADA, ICA);
- valutazione della funzione beta-cellulare (misurazione C-peptide basale o dopo stimolo con glucagone).

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 1 mg di glucagone ev, deve essere effettuato un nuovo prelievo, a un intervallo di 6 minuti. Valori basali $<0,07$ ng/ml o dopo stimolo $<0,20$ ng/ml 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 (27-28).

Il MODY (*Maturity-Onset Diabetes of the Young*) è una forma monogenica di diabete relativamente rara (meno del 1% dei casi di diabete inizialmente definiti tipo 2), caratterizzata da trasmissione autosomica dominante. Attualmente sono descritti sei difetti genetici diversi che con meccanismi differenti conducono a una alterazione funzionale della β -cellula pancreatica. I criteri clinici per la identificazione del MODY sono i seguenti:

- età di insorgenza <25 anni;
- controllo metabolico mantenuto senza insulina per oltre 2 anni;
- ereditarietà autosomica dominante (almeno tre generazioni);
- non evidenza di autoimmunità.

In presenza di un fondato sospetto clinico di MODY è utile rivolgersi a laboratori di riferimento per la caratterizzazione del difetto genetico (29). L'identificazione del MODY è rilevante per l'inquadramento prognostico del paziente e perché indica la necessità di screening nei familiari.

Bibliografia

1. American Diabetes Association. Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus: Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 1997;20:1183-97.
2. World Health Organization. WHO technical Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus WHO. Geneva 1999.
3. American Diabetes Association. Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus: Follow-up report on the diagnosis of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2003;26:3160-67.
4. European Union Geriatric Medicine Society, International Academy Nutrition and Aging. European working party for older people 2001-2004. Clinical guidelines for type 2 diabetes mellitus. <http://www.eugms.org/documents/clinicalguidelinediabetes.pdf> (visitato il 25/02/2007).
5. American Diabetes Association. Standards of Medical care. *Diabetes Care* 2006;29(suppl 1):S4-S42.
6. 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;49:822-27.
7. 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;22:1490-93.
8. Vaccaro O, Riccardi G. Changing the definition of impaired fasting glucose: impact on the classification of individuals and risk definition. *Diabetes Care* 2005;28:1786-88.
9. Riccardi G, Vaccaro O, Rivellese AA, Pignatola S, Tutino L, Mancini M. Reproducibility of the new diagnostic criteria for impaired glucose tolerance. *Am J Epidemiol* 1985;121:422-29.
10. 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;24:1210-16.
11. Lorini R, Vanelli M. Normal values of first-phase insulin response to intravenous glucose in healthy Italian children and adolescents. *Diabetologia* 1996;39:370-71.
12. 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*, Ed. Milano, Kurtis, 1996.
13. Bruno G, Carta Q, Runzo C, Prina Cerai S, Pagano G. Incidenza e prevalenza di diabete mellito tipo 2. *Il Diabete* 2004;16(suppl 1):295-99.
14. Gnani R, Karaghiosoff L, Costa G, Merletti F, Bruno G. Socio-economic differences in the prevalence of diabetes: a population study based on administrative data sources. (*sottomesso*)
15. 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 databases. *J Public Health Med.* 2003;25:254-7.
16. 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 white individuals: the Bruneck study. *Diabetes* 2004;53:1782-89.
17. Cherubini V, Mascioli G, Carle F. L'incidenza del diabete mellito tipo 1 nell'età infantile: lo studio RIDI. *Il Diabete* 2004;16(suppl 1):274-81.
18. Casu A, Songini M. Diabete mellito tipo 1 nell'adulto. In *Il diabete mellito in Italia - Parte prima: epidemiologia.* *Il Diabete* 2004;16(suppl 1):287-94.
19. Groop L, Tuomi T, Rowley M, Zimmet P, MacKay IR. Latent autoimmune diabetes in the adults (LADA) more than a name. *Diabetologia* 2006;49:1996-98.
20. Fourlanos S, Perry M, Stein MS, Stankovich J, Harrisono LC, Colman PC. A clinical screening tool identifies autoimmune diabetes in adults. *Diabetes Care* 2006;29:970-75.
21. Pozzilli P, Di Mario U. Autoimmune diabetes not requiring insulin at diagnosis (Latent autoimmune diabetes of the adults). *Diabetes Care* 2001;24:1460-67.
22. 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;28:2613-19.
23. 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;42:840-44.
24. 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.
25. Genovese S, Bazzigaluppi E, Goncalves D, Ciucci A, Cavallo MG, Purrello F, Anello M, Rotella CM, Bardini G, Vaccaro O, Riccardi G, Travaglini P, Morengi E, Bosi E, Pozzilli P. The prevalence and clinical features of adult onset autoimmune diabetes mellitus in continental Italy. *Eur J Endocrinol* 2006;54:441-47.
26. Monge L, Bruno G, Pinach S, Grassi G, Maghenzani G, Dani F, Pagano GA. 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;21:456-59.
27. Hother-Nielsen O, Faber O, Sorensen 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;11:531-37.
28. Balasubramanyam A, Garza G, Rodriguez I, Hampe CS, Gaur L, Lernmark A, Maldonado MR. Accuracy and predictive value of classification schemes for ketosis-prone diabetes. *Diabetes Care* 2006;29:2575-79.
29. Barbetti. 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; 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 test diagnostici che confermino 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 dei programmi di screening del diabete tipo 2 (2-11). Il tema è particolarmente attuale in considerazione dell'incremento temporale della malattia registrata, 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 di tali costi correlati al diabete sarebbe di 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

Tabella 4
Soggetti ad alto rischio di diabete

IFG o IGT o pregresso diabete gestazionale
Età ≥ 45 anni, specialmente se con BMI ≥ 25 kg/m ² od obesità centrale
Età <45 anni, sovrappeso (BMI ≥ 25 kg/m ²) e una o più tra le seguenti condizioni: <ul style="list-style-type: none"> • 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 antiipertensiva in atto; • bassi livelli di colesterolo HDL (≤ 35 mg/dl) e/o elevati valori di trigliceridi (≥ 250 mg/dl); • evidenza clinica di malattie cardiovascolari; • sedentarietà; • sindrome dell'ovaio policistico o altre condizioni di insulino-resistenza come l'acanthosis nigricans; • nella donna, parto di un neonato di peso >4 kg.
Bambini di età >10 anni, con BMI >85° percentile e due tra le seguenti condizioni: <ul style="list-style-type: none"> • 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); • appartenenza a gruppo etnico ad alto rischio.

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/m², per valori di glicemia pari a 91-99 mg/dl e BMI ≥ 30 mg/k² (12).

Si stima che la diagnosi clinica di diabete sia mediamente preceduta da una fase asintomatica della durata di circa 7 anni, durante i quali l'iperglicemia esercita gli 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. È da segnalare come il valore di glicemia a digiuno diagnostico per diabete sia stato definito arbitrariamente sulla base del rischio di retinopatia diabetica; nessun effetto so-

glia è stato, tuttavia, messo in evidenza per quanto riguarda il rischio di complicanze cardiovascolari. Questo indica, quindi, l'importanza a fini preventivi del mantenimento di bassi valori 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 ha, inoltre, dimostrato come i soggetti con diabete asintomatico definito dall'alterazione della sola glicemia 2 ore dopo OGTT e normalità dei valori di glicemia a digiuno (31% dei casi di diabete asintomatico) 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 soddisfi entrambi i criteri. La mortalità dei soggetti con iperglicemia 2 ore dopo OGTT è risultata elevata, indipendentemente dai valori di gli-

cemia a digiuno. Sulla base dell'insieme di queste considerazioni, le recenti 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 il 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 dell'ipertensione aggressiva (tasso di diabete non diagnosticato = 6%; tempo di esordio anticipato di 5 anni; aumento dell'aggressività del trattamento antiipertensivo = 50%). Se si assume il tasso basale al 3% e l'anticipo dell'esordio di 2,5 anni il NNS sale a 3600 (5). Il NNS per prevenire la cecità monocolare è ancora maggiore; per gli altri potenziali interventi i dati in letteratura sono talmente scarsi da non consentire alcuna simulazione

Tabella 5
Diabetes Risk Score

		PUNTI	PUNTEGGIO	
1. Età	<45 anni	0 p.	_____	
	45-54 anni	2 p.		
	55-64 anni	3 p.		
	>64 anni	4 p.		
2. BMI (Body Mass index) <i>Se non conosce il Suo BMI chieda al suo medico di aiutarLa</i>	<25 kg/m ²	0 p.	_____	
	25-30 kg/m ²	1 p.		
	>30 kg/m ²	3 p.		
3. Circonferenza vita	Uomini <94 cm 94-102 cm >102 cm	Donne <80 cm 80-88 cm >88 cm	0 p. 3 p. 4 p.	_____
4. Svolge attività fisica durante il tempo libero o lavori fisicamente impegnativi per almeno 30 minuti quasi ogni giorno?	SI	0 p.	_____	
	NO	2 p.		
5. Con quale frequenza mangia vegetali e frutta?	Tutti i giorni	0 p.	_____	
	Non tutti i giorni	1 p.		
6. Ha mai usato farmaci per la pressione alta?	NO	0 p.	_____	
	SI	2 p.		
7. Le è mai stato detto da qualche dottore che Lei ha gli zuccheri nel sangue (glicemia) troppo alti (es. durante una visita medica di controllo o in occasione di una malattia o di una gravidanza)?	NO	0 p.	_____	
	SI	5 p.		
8. Nella Sua famiglia c'è qualche parente con il diabete?	NO	0 p.	_____	
	SI: nonni, zii o cugini	3 p.		
	SI: padre o madre biologici, fratelli o figli	5 p.		
Punteggio totale del DIABETES RISK SCORE (sommare i punteggi di tutte le domande, 1-8)			_____	
Il suo rischio di sviluppare il diabete nei prossimi 10 anni è:				
	Punteggio	Rischio		
	<7	Basso: 1 su 100		
	7-11	Leggermente elevato: 1 su 25		
	12-14	Moderato: 1 su 6		
	15-20	Alto: 1 su 3		
	>20	Molto alto: 1 su 2		

(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 (*score*) 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, stimolano a calcolare personalmente il proprio indice di rischio e a segnalarlo al proprio curante se è elevato. 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) (Tabella 5).

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, quindi, 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 attentamente 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; non è infrequente, infatti, che i pazienti presentino già le complicanze croniche della malattia al momento in cui si manifestano i sintomi che consentono di formularne 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 identificate persone con alterazioni della glicemia non diagnostiche per dia-

bete (IGT e IFG) nelle quali interventi sullo stile di vita possono consentire di prevenire/ritardare lo sviluppo della malattia conclamata.

Elementi a sfavore dello screening del diabete:

- prevalenza della malattia non elevata;
- dispendio di tempo ed energia per eseguire sia i test aggiuntivi necessari a confermare la diagnosi sia le visite di follow-up;
- possibili effetti avversi del trattamento;
- incremento dei costi 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 prescritti dopo la diagnosi clinica.

Bibliografia

1. Holland WW, Stewart S, Masseria C. WHO European Centre for Health Policy: Screening in Europe, 2006.
2. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes: II Screening for Diabetes. *Diabetes Care* 2006;29(suppl 1):S5.
3. Canadian Diabetes Association. Canadian Diabetes Association Clinical Practice Guidelines Expert Committee. 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;172:177-80.
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;138:215-29.
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;106:388-91.
7. Evidence Based Guideline for Case Detection and Diagnosis of Type 2 Diabetes, Part 3-December 2001; Australian Centre for Diabetes Strategies Prince of Wales Hospital, Sydney for the Diabetes Australia Guideline Development Consortium. http://www.diabetesaustralia.com.au/education_info/nebg.html (visitato il 13/03/2007).
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/education_info/nebg.html (visitato il 13/03/2007).
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. Australian Centre for Diabetes Strategies. National Evidence Based Guidelines For the Management of Type 2 Diabetes Mellitus. *NHMRC* 14 December 2001.
11. Warehan NJ, Griffin SJ. Should we screen for type 2 diabetes? Evaluation against National Screening Committee criteria. *BMJ* 2001;322:986-88.
12. Tirosh A, et al. Normal fasting plasma glucose levels and type 2 diabetes in young men. *NEJM* 2005;353:1454-62.

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;317:371-75.
14. The DECODE Study Group: Glucose tolerance and mortality: comparison of WHO and American Diabetes Association diagnostic criteria. *Lancet* 1999;354:617-21.
15. 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.
16. Lindstrom J, Tuomilehto J. The Diabetes Risk Score. A practical tool to predict type 2 diabetes risk. *Diabetes Care* 2003;26:725-31.
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;28:1187-94.

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 da carico orale di glucosio alla 24a-28a settimana di gestazione; in presenza di un rischio alto, invece, è necessario eseguire il test il più precocemente possibile. **(Livello di Evidenza V, Forza della Raccomandazione B)**
- ▶ La procedura di screening suggerita è il test da carico orale di glucosio in due fasi (minicarico con 50 g di glucosio e test diagnostico con 100 g di glucosio). **(Livello di Evidenza VI, Forza della Raccomandazione B)**
- ▶ A distanza di sei 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 da carico orale di glucosio. **(Livello di Evidenza 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 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 gestazionale.

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

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

- familiarità positiva per diabete in parenti di primo grado;
- pregresso riscontro di alterata tolleranza glucidica;
- macrosomia fetale in gravidanze precedenti;
- obesità (BMI >30 kg/m²);
- glicosuria marcata nella gravidanza in corso.

Modalità di esecuzione del test da carico

- Il test da 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 da 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 ≥140 mg/dl.
- Diagnostico per diabete gestazionale: glicemia dopo 1 ora ≥198 mg/dl.

Un test di screening positivo deve essere seguito da un test diagnostico con OGTT 100 g.

Criteri per l'interpretazione del test diagnostico

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

COMMENTO

Il diabete gestazionale 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 diabete gestazionale 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 diverse problematiche sono ancora irrisolte.

Estensione della popolazione da indagare

Per anni le principali istituzioni scientifiche italiane e internazionali hanno sostenuto l'opportunità di uno screening esteso alla tota-

lità 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 Società Italiana di Diabetologia (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 European Association for the Study of Diabetes (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, rappresenta attualmente un punto di riferimento in attesa dei risultati di uno studio internazionale (HAPO Study, *Hyperglycaemia and Adverse Pregnancy Outcome*), dal quale si attende una indicazione definitiva sulla strategia diagnostica da seguire.

Scegliendo un iter diagnostico in 2 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 24^a e la 28^a 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 diabete gestazionale (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 o glicemia random nel corso della giornata >200 mg/dl in almeno due misurazioni) (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). Gli studi che

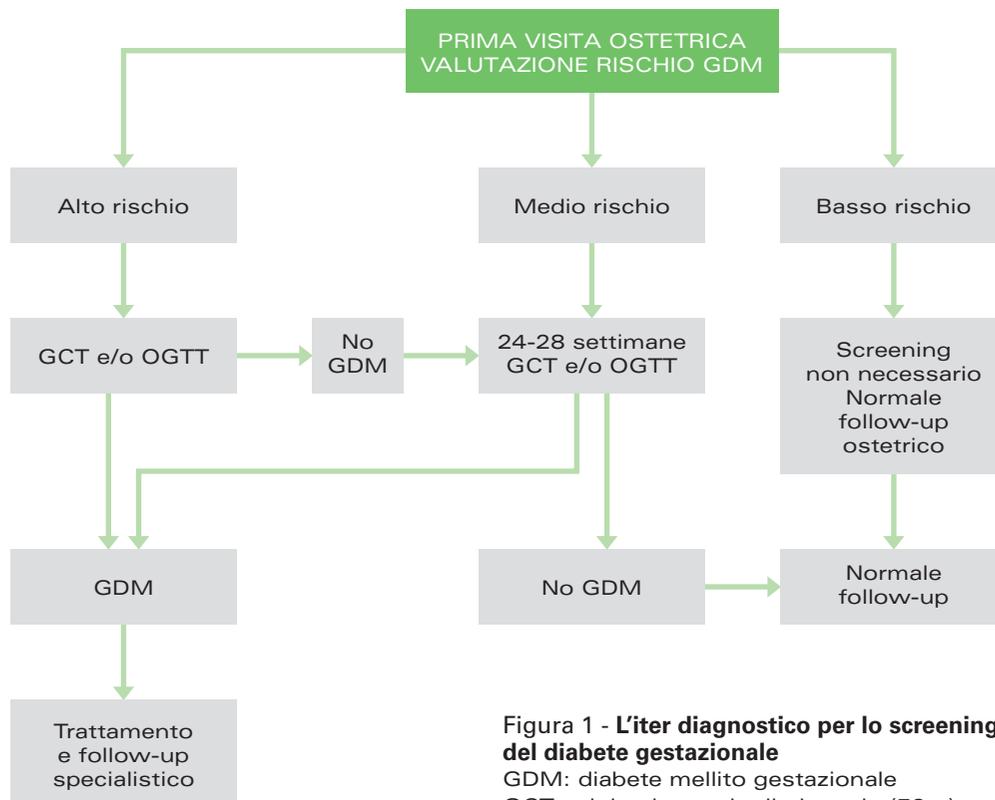


Figura 1 - L’iter diagnostico per lo screening e la diagnosi del diabete gestazionale

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

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 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 (19); 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 diabete gestazionale 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;3:602-13.
3. Persson B, Hanson U. Neonatal morbidities in gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1998;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;2:B113-B17.
5. Pendergrass M, Fazioni E, De Fronzo R. Non Insulin-dependent Diabetes Mellitus and Gestational Diabetes Mellitus: same disease, another name? *Diabetes Rev* 1995;3:566-83.
6. O'Sullivan JB, Mahan CM. Criteria for the oral glucose tolerance test in pregnancy. *Diabetes* 1964;13:278-85.
7. National Diabetes Data Group. Classification and diagnosis of diabetes mellitus and other categories of glucose intolerance. *Diabetes* 1979;28:1039-59.
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.
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;144:768-73.
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 Obst Gynecol* 1998;179:179-85.
17. Pettit 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;17:1264-68.
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;12:309-19.
19. 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 al glucosio (IGT, impaired glucose tolerance). (**Livello della prova I, Forza della Raccomandazione A**)
- ▶ I soggetti con IGT devono ricevere un counselling sulla perdita di peso, così come indicazioni per aumentare l'attività fisica. (**Livello della Prova I, Forza della Raccomandazione A**)
- ▶ I soggetti con IGT 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 sia fallito o non sia applicabile, la terapia farmacologica può essere presa in considerazione anche se risulta meno efficace dell'intervento sullo stile di vita. (**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**)

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 pro-

grammi 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

Gli studi epidemiologici osservazionali (*Nurses' Health Study*) (2) e 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 perdita di peso del 5%, riducono di circa il 60% 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 è più importante la qualità piuttosto che la quantità totale dei 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 riduce (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 povera 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.

Intervento con farmaci ipoglicemizzanti

Il DPP (Diabetes Prevention Program) 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, tre 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) (10), condotto in donne con pregresso diabete gestazionale, e lo studio DREAM (Diabetes REDuction Assessment with ramipril and rosiglitazone Medication) (11), di cui sono stati riportati recentemente i risultati.

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 (10). Tuttavia, l'analisi prospettica dei soggetti trattati prima della chiusura degli studi suggerisce una elevata efficacia del farmaco nel prevenire la progressione verso il diabete.

Infine, il recentissimo studio DREAM ha valutato in soggetti a rischio la capacità del rosiglitazone di ridurre dopo tre 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. Non si conoscono ancora gli effetti a lungo termine dopo la sospensione del rosiglitazone (11).

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%. 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 (12).

Intervento farmacologico con altri farmaci

Un importante studio di intervento con orlistat è lo XEN-DOS (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% (13).

Gli effetti positivi di orlistat sulla glicemia sono stati confermati successivamente anche dallo studio XXL (Xenical ExtraLarge study), 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 (14).

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) (15) ha dimostrato di ridurre l'incidenza di diabete tipo 2 del 30%, sug-

gerendo 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 (16), ASCOT-LLA con atorvastatina (17) e LIPID ancora con la stessa pravastatina (18).

Già negli anni '80 era stato evidenziato un effetto benefico del clofibrato sulla sensibilità insulinica. Successivamente, anche per il bezafibrato è stato dimostrato un miglioramento della tolleranza glucidica in soggetti dislipidemicici 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 antiipertensivi 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 glucidico siano a maggior rischio di essere ipertesi e di sviluppare malattie cardiovascolari. L'utilizzo su larga scala di farmaci antiipertensivi nella popolazione diabetica ha favorito già anni fa la ricerca sulla eventuale influenza che questi farmaci potessero avere sul metabolismo glucidico. Diversamente da quanto riferibile ai diuretici e ai beta-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 antiipertensivi sulla 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 (19). La conclusione che si può trarre è che in generale l'impatto del trattamento antiipertensivo sul rischio di sviluppare il diabete in soggetti predisposti è abbastanza neutro con tendenza al peggioramento se si utilizzano diuretici e beta-bloccanti e neutro o moderatamente favorevole se si utilizzano ACE-inibitori, bloccanti dei re-

cettori 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, il 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 (11).

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 (19-21). Nello studio svedese (21), 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 (22), condotto in un più limitato numero di soggetti e con un follow-up di quattro anni, l'applicazione del bendaggio gastrico ha determinato una riduzione del BMI da 46 a 38 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 del 58% e del 31%). Il maggior beneficio ottenuto con la perdita di peso 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 negli ipotolleranti ai CHO 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 (23).

Gli obiettivi da raccomandare sono modesti cali di peso (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 ha anche altri effetti benefici, i medici e gli infermieri devono esortare tutti i soggetti in sovrappeso o sedentari ad adottare questi cambiamenti dello stile di vita, e tali raccomandazioni devono essere riproposte ad 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 (24).

Note di farmacoeconomia

Una recente revisione sistematica della letteratura (25) 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 nel 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 perdita di peso osservata 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 generali e livelli specialistici di assistenza al fine di ottimizzare sia lo screening sia la prevenzione del diabete tipo 2.

Bibliografia

- 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;14:373-94.
- 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;345:790-7.
- 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;20:537-44.
- Tuomilehto J, Lindstrom J, Eriksson JG, Valle TT, Hamalainen H, Ilanne-Parikka P, Keinanen-Kiukkaanniemi 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;344:1343-50.
- 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.
- 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;49:289-97.
- Di Loreto C, Fanelli C, Lucidi P, Murdolo G, De Cicco A, Parlanti N, Santeusano 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;26:404-08.
- Raccomandazioni nutrizionali basate sull'evidenza per la terapia e la prevenzione del diabete mellito. *Il Diabete* 2005;17:173-96.
- 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;49:912-20.
- Xiang AH, Peters RK, Kjos SL, Marroquin A, Goico J, Ochoa C, Kawakubo M, Buchanan TA. Effect of pioglitazone on pancreatic beta-cell function and diabetes risk in Hispanic women with prior gestational diabetes. *Diabetes* 2006;55:517-22.
- DREAM (Diabetes REduction Assessment with ramipril and rosiglitazone Medication) Trial Investigators; Gerstein HC, Yusuf S, Bosch J, Pogue J, Sheridan P, Dinccag N, Hanefeld M, Hoogwerf B, Laakso M, Mohan V, Shaw J, Zinman B, Holman RR. Effect of rosiglitazone on the frequency of diabetes in patients with impaired glucose tolerance or impaired fasting glucose: a randomised controlled trial. *Lancet* 2006;368:1096-105.
- 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. *The Lancet* 2002;359:2072-77.
- Torgerson JS, Hauptman J, Boldrin MN, Sjörström 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;27:155-61.
- Wirth A. Reduction of body weight and co-morbidities by orlistat: The XXL- Primary Health Care Trial. *Diabetes Obes Metab* 2005;7:21-27.
- 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;103:357-62.
- Collins R, Armitage J, Parish S, Sleight 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;361:2005-16.

17. 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 multi-centre randomised controlled trial. *Lancet* 2003;361:1149-58.
18. 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;26:2713-21.
19. Padwal R, Laupacis A. Antihypertensive therapy and incidence of type 2 diabetes: a systematic review. *Diabetes Care* 2004;27:247-55.
20. Long SD, O'Brien K, MacDonald 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;17:372-75.
21. 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;351:2683-93.
22. 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;28:2703-9.
23. 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.
24. Montori VM, Isley WL, Guyatt GH. Waking up from the DREAM of preventing diabetes with drugs. *BMJ* 2007;334:299-307.
25. Vijgen SM, Hoogendoorn M, Baan CA, de Wit GA, Limburg W, Feenstra TL. Cost effectiveness of preventive interventions in type 2 diabetes mellitus: a systematic literature review. *Pharmacoeconomics* 2006;24:425-41.

V. LA 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 socio-economiche, 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 socio-culturale 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, even-

tualmente, 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 6.

Tabella 6
La valutazione iniziale del diabetico

ANAMNESI FAMILIARE
<ul style="list-style-type: none"> Familiarità per diabete, ipertensione arteriosa, dislipidemia, malattie cardiovascolari, altre malattie endocrine.
ANAMNESI FISIOLÓGICA
<ul style="list-style-type: none"> 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 Contracezione, anamnesi sessuale e della riproduzione.
ANAMNESI PATOLOGICA REMOTA
<ul style="list-style-type: none"> 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 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
<ul style="list-style-type: none"> 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

segue

Tabella 6 *continua*

(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.

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

- 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 e servizi se necessari.

* Se normali, in età pediatrica controllare annualmente TSH, anticorpi antitiroide, EMA o antitransglutaminasi. In caso di EMA o antitransglutaminasi positivi in 2 occasioni, è opportuno eseguire biopsia intestinale per confermare la diagnosi di malattia celiaca con esame istologico.

B. IL 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 B)**
- Il dosaggio dell'HbA_{1c} deve essere effettuato almeno due volte all'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 tre mesi. **(Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B)**

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 in atto. Il dosaggio dovrebbe essere eseguito regolarmente in tutti i pazienti diabetici, anzitutto per documentare il grado di compenso glicemico nella valutazione iniziale e quindi come parte della cura.

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 è richiesta una misurazione all'incirca ogni 3 mesi. La regolare effettuazione dell'HbA_{1c} permette di rilevare in modo tempestivo un allontanamento dall'obiettivo terapeutico. Per il 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 se si combinano i risultati dell'automonitoraggio glicemico e dell'HbA_{1c}; quest'ultimo, infatti, non dovrebbe essere utilizzato solo per valutare il controllo glicemico degli ultimi 2-3 mesi, ma anche per verificare la precisione del reflattometro utilizzato, il diario del paziente e l'adeguatezza del piano di automonitoraggio. La Tabella 7 presenta la correlazione tra livelli di HbA_{1c} e glicemia media basata ottenuta nello studio DCCT (1).

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 (2).

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 (13).

Tabella 7

Correlazioni tra livelli di HbA_{1c} e glicemia plasmatica media su multipli test effettuati in un periodo di 2-3 mesi nell'ambito dello studio DCCT

HbA _{1c} (%)	GLICEMIA PLASMATICA MEDIA (mg/dl)
6	135 mg/dl
7	170 mg/dl
8	205 mg/dl
9	240 mg/dl
10	275 mg/dl
11	310 mg/dl
12	345 mg/dl

b. Automonitoraggio della glicemia

RACCOMANDAZIONI

- ▶ L'autocontrollo glicemico, condiviso con il team diabetologico, è una componente indispensabile della autogestione 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 III, 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 adatta 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)**

▶ L'istruzione all'autocontrollo glicemico deve inserirsi in un programma educativo condotto e controllato a medio-lungo termine da personale infermieristico con esperienza in campo 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 (3). Nel diabete tipo 2, invece, il ruolo dell'automonitoraggio è tuttora controverso; diverse metanalisi, infatti, concludono per una evidenza insufficiente (4-7), mentre una metanalisi condotta dalla Cochrane Collaboration nel 2005 rileva un effetto positivo dell'automonitoraggio sull'HbA_{1c} (8). Ad analoghe conclusioni giunge un'altra metanalisi del 2005, secondo la quale l'automonitoraggio della glicemia in diabetici tipo 2 non insulino-trattati è associato a un modesto miglioramento del controllo glicemico solo se inserito in un programma educativo di gestione della malattia (9). 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, mentre può essere fonte di stress (10). 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 con una riduzione della morbilità anche in un gruppo di pazienti non insulino-trattati (12).

Nel 2003 sono state emanate raccomandazioni da parte di AMD e SID, da applicare nei diabetici con compenso glicemico stabilmente nell'obiettivo terapeutico, diversificate per il trattamento ipoglicemizzante praticato (11) (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 presidi. 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 25-29% rispetto a quello europeo medio, facendo ipotizzare una diffusione incompleta dell'autocontrollo glicemico nei pazienti diabetici (11). 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, mentre il 53% dichiarava un controllo pluriquotidiano.

La centralità dell'automonitoraggio per un buon controllo glicemico richiede comunque che vengano effettuate periodiche verifiche di affidabilità. Al fine di rendere effettiva la capacità di utilizzo dell'automonitoraggio da parte dei pazienti, essi devono essere istruiti su come utilizzarne i dati per modificare alimentazione, esercizio fisico o terapia farmacologica. Compito dei sanitari è la valutazione periodica dell'abilità del paziente a utilizzare l'automonitoraggio come strumento di gestione della terapia (7,11).

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.

Bibliografia

1. Rohlfing CL, Wiedmeyer H-M, Little RR, England JD, Tennill A, Goldstein DE. Defining the relationship between plasma glucose and HbA_{1c}: analysis of glucose profiles and HbA_{1c} in the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes Care* 2002;25:275-78.
2. Sacks DB, Bruns DE, Goldstein DE, Maclaren NK, McDonald JM, Parrott M. Guidelines and recommendations for laboratory analysis in the diagnosis and management of diabetes mellitus. *Clin Chem* 2002;48:436-72.
3. 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;329:977-86.
4. Coster S, Gulliford MC, Seed PT, Powrie JK, Swaminathan R. Self-monitoring in Type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis. *Diabet Med* 2000;17:755-61.
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;20:1482-86.
6. Holmes V, Griffiths P. Self-monitoring of glucose levels for people with type 2 diabetes. *Br J Community Nurs* 2002;7:41-46.
7. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes-2006. *Diabetes Care* 2006;29(suppl 1):S4-S42.
8. 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).
9. 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;21:173-84.
10. 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;24:1870-77.
11. Associazione Medici Diabetologi - Società Italiana di Diabetologia. Raccomandazioni sull'uso dell'autocontrollo domiciliare della glicemia. 2003. <http://www.aemmedi.it/linee-guida-e-raccomandazioni/index.asp?anno=2003> (visitato il 14/3/2007)
12. 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;49:271-78.

2. Obiettivi glicemici**RACCOMANDAZIONI**

Il trattamento del diabete deve essere tempestivamente adattato in ogni paziente fino a ottenere valori di glicemia vicini alla normalità e di HbA_{1c} stabilmente inferiori a 7% (Tabella 9), valori che consentono di prevenire l'incidenza e la progressione delle complicanze micro- e macrovascolari. **(Livello della prova I, Forza della raccomandazione A)**

Obiettivi di compenso glicemico più stringenti (HbA_{1c} <6,5%) possono essere presi in considerazione per singoli pazienti. **(Livello della prova III, Forza della raccomandazione B)**

- Obiettivi di compenso glicemico meno stringenti possono essere presi in considerazione nei bambini piccoli e nei pazienti con episodi di ipoglicemia grave, ridotta aspettativa di vita o comorbidità. **(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 90-130 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 a digiuno <110mg/dl e valori post-prandiali <145 mg/dl sono perseguibili nel diabete di tipo 2 (IDF 2005)

COMMENTO

Il controllo glicemico è di fondamentale importanza nella gestione del diabete mellito. Studi clinici randomizzati controllati come il DCCT e l'UKPDS hanno dimostrato come il miglioramento del compenso glicemico (valori medi di HbA_{1c} = 7%, 1% circa al di sopra del range di normalità) sia associato alla riduzione dell'incidenza di complicanze microangiopatiche (retinopatia, nefropatia e neuropatia) e cardiovascolari (1-6). Lo studio EDIC (studio osservazionale dei pazienti reclutati nel DCCT) ha dimostrato, inoltre, come gli effetti protettivi del trattamento intensivo sul rischio di malattia cardiovascolare persistano nei diabetici tipo 1 anche a 11 anni di distanza dal termine del trial (8). Per quanto riguarda il diabete tipo 2, l'UKPDS ha messo in evidenza nei pazienti in terapia intensiva una riduzione del rischio cardiovascolare di significatività borderline rispetto ai pazienti in terapia convenzionale (RR 0,81, IC 95% 0,71-1,00, p=0,052), che riflette verosimilmente la patogenesi multifattoriale della malattia cardiovascolare (3). Lo studio STENO-2, infatti, ha mostrato come sia opportuno introdurre, accanto al buon compenso glicemico, anche un adeguato controllo della dislipidemia e dell'ipertensione, nonché il trattamento con aspirina e ACE-inibitori nei diabetici con microalbuminuria (9,10).

Gli studi epidemiologici non sono stati in grado di evidenziare alcun livello soglia nei valori di HbA_{1c}; obiettivi glicemici più bassi (HbA_{1c} <6%) possono quindi essere perseguiti in singoli pazienti. 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. Il rischio assoluto e i benefici di valori di HbA_{1c} <6% sono attualmente in corso di valutazione in uno studio su diabetici tipo 2 [ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes)]. Obiettivi di trattamento meno rigidi potrebbero essere più appropriati nei diabetici con una

ridotta aspettativa di vita e in quelli con comorbidità. 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 (11). 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. Sono attualmente disponibili nuovi farmaci che controllano prevalentemente la glicemia post-prandiale riducendo parallelamente l'HbA_{1c}; pertanto, nei diabetici con valori ottimali di glicemia pre-prandiale, ma non di HbA_{1c}, è verosimilmente possibile ottenere una ulteriore riduzione dell'HbA_{1c} con trattamenti miranti a valori di glicemia post-prandiale (1-2 ore dopo l'inizio del pasto) <180 mg/dl o minori. È tuttavia da sottolineare come l'effetto di questo approccio sulle complicanze micro e macrovascolari non sia ancora stato definito (12). 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 Study (13,14).

Il raggiungimento degli obiettivi glicemici è dipendente non solo dal paziente, ma anche dalle convinzioni del medico, come evidenziato dallo studio QuED (15). 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 una adeguata prevenzione primaria e secondaria delle complicanze micro e macroangiopatiche.

In Italia, i dati del file AMD mostrano che il 25,5% dei diabetici tipo 1 ed il 43,1% dei diabetici tipo 2 ha valori di HbA_{1c} <7% mentre il 20,3% dei diabetici tipo 1 e il 13% dei diabetici tipo 2 presenta valori di HbA_{1c} >9% (16). 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% (17).

Lo studio QUADRI – ricerca epidemiologica realizzata nel 2004 da quasi tutte le regioni italiane con il coordinamento dell'Istituto Superiore di Sanità – ha fornito l'informazione sulla qualità dell'assistenza percepita dai pazienti stessi (intervista a 3116 pazienti di età compresa tra 18 e 64 anni e reclutati in modo randomizzato dalle liste di esenzione per patologia nelle singole regioni) (18). Per quanto riguarda il compenso glicemico, lo studio ha evidenziato come un dosaggio dell'HbA_{1c} fosse stato eseguito negli ultimi 4 mesi solo nel 65% dei diabetici. Inoltre, il 68% dei diabetici riferiva di aver ricevuto l'informazione su come gestire un'eventuale crisi ipoglicemica e il 56% dei pazienti insulino-trattati affermava di eseguire l'autocontrollo domiciliare.

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. 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.
 3. 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.
 4. 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.
 5. 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.
 6. 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.
 7. 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.
 8. 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;353:2643-53.
 9. Gaede P, Vedel P, Parving HH, Pedersen O. Intensified multifactorial intervention in patients with type 2 diabetes mellitus and microalbuminuria: the Steno type 2 randomised study. *Lancet* 1999;353:617-22.
 10. 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;348:383-93
 11. 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;26:688-96
 12. American Diabetes Association: Postprandial blood glucose (Consensus Statement). *Diabetes Care* 2001;24:775-778.
 13. 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;38:672-9.
 14. 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;96:1750-4.
 15. 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.
16. Vespasiani G, Nicolucci A, Giorda C: Epidemiologia del diabete: Annali della Sanità Pubblica, 2005. In. Anno 2005: Avanzamenti in prevenzione, diagnosi e terapia del diabete. <http://www.ministerosalute.it/normativa/annali.jsp?label=annali&cid=2> (visitato il 28/05/2007).
 17. Bruno G, Merletti F, Bargerò 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; [Epub ahead of print] (visitato il 13/03/2007).
 18. Studio QUADRI. Qualità dell'Assistenza alle persone Diabetiche nelle Regioni Italiane <http://www.epicentro.iss.it/quadri/> (visitato il 13/03/2007).

C. TERAPIA MEDICA NUTRIZIONALE

RACCOMANDAZIONI

Raccomandazioni generali

- ▶ Le persone affette da diabete o da alterata tolleranza glucidica devono ricevere da un dietista, preferibilmente inserito nel team diabetologico e con formazione in ambito diabetologico, una terapia medica nutrizionale individualizzata al fine di raggiungere gli obiettivi terapeutici. **(Livello di prova III, Forza della raccomandazione B)**
- ▶ La consulenza nutrizionale deve tenere in considerazione le esigenze personali e la disponibilità al cambiamento delle persone con alterata tolleranza glucidica o diabete mellito. **(Livello di prova VI, Forza della raccomandazione B)**
- ▶ Vegetali, legumi, frutta e cereali, alimenti caratteristici della dieta mediterranea, devono essere inseriti nella dieta delle persone con diabete mellito tipo 1 e 2. È importante incoraggiare l'uso di cibi ricchi in fibre e con un indice glicemico basso, particolarmente se la dieta è ricca di carboidrati. **(Livello di prova I, Forza della raccomandazione A)**
- ▶ Non esistono evidenze per raccomandare l'uso di alimenti "dietetici" per diabetici. **(Livello di prova VI, Forza della raccomandazione D)**

Sovrappeso e obesità

- ▶ Il calo ponderale è raccomandato in tutti gli adulti in sovrappeso corporeo (BMI 25,0-29,9 kg/m²) o obesi (≥30,0 kg/m²). **(Livello di prova I, Forza della raccomandazione A)**
- ▶ L'approccio principale per ottenere 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) ed un modesto incremento del dispendio energetico (200-300 kcal/die)

permettono una lenta ma progressiva riduzione del peso (0,45-0,90 kg/settimana). **(Livello di prova I, Forza della raccomandazione A)**

- ▶ L'attività fisica raccomandata all'inizio del programma deve essere modesta, basata sulla propensione e sulle capacità del paziente, per poi essere aumentata gradualmente in durata e frequenza fino a 30-45 minuti al giorno di moderata attività aerobica per 3-5 giorni alla settimana (obiettivo: 150 min/settimana). Maggiori livelli di attività fisica, pari ad almeno un'ora al giorno di attività moderata (camminata) o 30 minuti al giorno di attività più vigorosa (jogging) possono essere necessari per ottenere un'efficace perdita di peso a lungo termine. **(Livello di prova VI, Forza della raccomandazione B)**

Carboidrati

- ▶ Il quantitativo totale di carboidrati introdotti giornalmente con la dieta deve essere tale da fornire fra il 45 e il 60% delle kcal totali giornaliere. **(Livello di prova VI, Forza della raccomandazione C)**
- ▶ Nell'ambito di questi limiti le caratteristiche metaboliche del paziente suggeriscono l'apporto più appropriato per le persone con il diabete tipo 1 e 2. **(Livello di prova I, Forza della raccomandazione A)**
- ▶ Non sono indicate le diete a basso contenuto di carboidrati (ovvero con una restrizione al di sotto dei 130 g/die) nelle persone con il diabete. **(Livello di prova III, Forza della raccomandazione B)**
- ▶ 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 multidoso giornaliero (basal-bolus). **(Livello di prova I, Forza della raccomandazione A)**
- ▶ Il raggiungimento di un ottimale controllo glicemico può essere facilitato dalla valutazione di quantità, qualità e distribuzione dei carboidrati introdotti nel corso della giornata. In tutti i pazienti, trattati con farmaci ipoglicemizzanti, soprattutto se in terapia insulinica, è necessaria la valutazione dell'orario d'assunzione nonché del dosaggio dei farmaci, al fine di adattarli alla quantità e alla natura dei carboidrati introdotti. **(Livello di prova III, Forza della raccomandazione B)**

Saccarosio

- ▶ Analogamente alla popolazione generale, anche nei diabetici l'apporto totale di saccarosio non dovrebbe superare il 10% dell'energia totale giornaliera introdotta con gli alimenti. Un atteggiamento più restrittivo può essere utile per le persone che devono perdere peso. **(Livello di prova I, Forza della raccomandazione A)**

Indice glicemico

- ▶ L'indice glicemico può essere un indicatore utile nella scelta del cibo ricco in carboidrati da inserire nella dieta della persona con il diabete. **(Livello di prova III, Forza della raccomandazione B)**

Fibre

- ▶ Le persone con diabete tipo 1 e 2 devono essere incoraggiate all'introduzione di cibi ad alto contenuto di fibre. **(Livello di prova I, Forza della raccomandazione A)**
- ▶ Le fibre introdotte con la dieta dovrebbero essere idealmente più di 40 g/die (o 20 g/1000 kcal/die), la gran parte delle quali dovrebbero essere solubili. **(Livello di prova I, Forza della raccomandazione A)**
- ▶ Il consumo giornaliero di 5 porzioni di vegetali o di frutta e di 4 porzioni alla settimana di legumi, può essere utile per fornire il minimo fabbisogno di fibre. **(Livello di prova III, Forza della raccomandazione B)**

Proteine

- ▶ Nei soggetti con qualsiasi grado di malattia renale cronica, l'apporto proteico deve essere limitato alla dose raccomandata (0,6-0,8 g/kg), al fine di ridurre il rischio di evoluzione della nefropatia. **(Livello di prova I, Forza della raccomandazione A)**
- ▶ Nei pazienti senza storia di nefropatia l'introduzione di proteine dovrebbe fornire il 10-20% della energia totale giornaliera introdotta con gli alimenti. **(Livello di prova VI, Forza della raccomandazione B)**

Grassi

- ▶ L'apporto di grassi non deve contribuire per più del 30% dell'energia totale giornaliera introdotta con gli alimenti. **(Livello di prova III, Forza della raccomandazione B)**
- ▶ L'apporto giornaliero di grassi saturi deve essere inferiore al 10% delle calorie totali. Una introduzione inferiore (<7%) può risultare utile se il colesterolo LDL è >100 mg/dl. **(Livello di prova I, Forza della raccomandazione A)**
- ▶ Gli oli ricchi in acidi grassi monoinsaturi (MUFA) sono una fonte importante di grassi e possono fornire, secondo le preferenze del singolo paziente, dal 10 al 20% delle energia totale introdotta giornalmente con gli alimenti. **(Livello di prova III, Forza della raccomandazione B)**
- ▶ L'assunzione di acidi grassi trans deve essere minimizzata (<1%). **(Livello di prova VI, Forza della raccomandazione B)**
- ▶ Gli acidi grassi poliinsaturi (PUFA) non devono contribuire per più del 10% dell'energia totale giornaliera introdotta con gli alimenti. **(Livello di prova III, Forza della raccomandazione B)**

- ▶ Il colesterolo introdotto con la dieta non deve superare i 300 mg/die e può essere ridotto ulteriormente se il colesterolo LDL è >100 mg/dl. **(Livello di prova I, Forza della raccomandazione A)**
- ▶ Nei pazienti in sovrappeso, l'introduzione di grassi per meno del 30% della energia totale giornaliera, può facilitare la perdita di peso. **(Livello di prova IV, Forza della raccomandazione C)**

Alcol

- ▶ Una moderata introduzione di alcol (fino a 10 g/die nelle femmine e 20 g/die nei maschi) è accettabile se il paziente desidera bere alcolici. **(Livello di prova III, Forza della raccomandazione B)**
- ▶ L'assunzione dell'alcol nei pazienti che sono trattati con insulina deve avvenire nel contesto di pasti che comprendono cibi contenenti glucidi, per prevenire il rischio di pericolose e prolungate ipoglicemie. **(Livello di prova VI, Forza della raccomandazione B)**

Dolcificanti

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

Supplementi

- ▶ La supplementazione abituale con antiossidanti, come le vitamina E, C e β -carotene, non è consigliata in mancanza di prove di efficacia e di sicurezza a lungo termine. **(Livello di 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 di prova III, Forza della raccomandazione B)**

Sale

- ▶ Come per la popolazione generale, nelle persone con il diabete deve essere consigliata una introduzione giornaliera di sale al di sotto dei 6 g/die. **(Livello di prova I, Forza della raccomandazione A)**

Interventi nutrizionali specifici nei diabetici tipo 1

- ▶ I pazienti trattati con analoghi ad azione rapida dell'insulina o con microinfusori devono modificare i boli di insulina pre-prandiali sulla base dei carboidrati contenuti nei pasti. **(Livello di 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 di prova III, Forza della raccomandazione B)**

COMMENTO

La terapia medica nutrizionale è una componente fondamentale della gestione del diabete e dell'educazione all'autogestione. Oltre al ruolo nella prevenzione e 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.

Esistono molteplici linee-guida e raccomandazioni. Rassegne di evidenze scientifiche e di informazioni dettagliate su questo argomento sono disponibili nel documento pubblicato nel 2004 dal Diabetes and Nutrition Study Group dell'EASD (1), nella *Position Statement* dell'ADA pubblicata nel settembre del 2006 (2) e nella *Technical Review* dell'ADA del 2002 (3). Tali documenti, tuttavia, non sono omogenei nel grado d'evidenza proposto per alcune raccomandazioni.

Le posizioni dell'ADA e dell'EASD differiscono, infatti, nelle raccomandazioni espresse sui carboidrati. L'EASD enfatizza l'origine e le caratteristiche dei carboidrati introdotti, che devono essere a lento assorbimento, ricchi in fibre e a basso indice glicemico. L'ADA, d'altro canto, ridimensiona il ruolo dell'indice glicemico, richiamando l'attenzione sulla quantità di carboidrati introdotti, assegnando un grado di evidenza A (classificazione ADA), come strategia chiave per l'ottenimento del controllo glicemico, alla raccomandazione sul controllo della quantità totale dei carboidrati, attraverso l'uso delle diete a scambio, o con il conteggio dei carboidrati (1). Un grado di evidenza C (classificazione EASD) viene, invece, assegnato dall'EASD al dosaggio e all'orario di somministrazione degli ipoglicemizzanti in funzione dei carboidrati assunti con la dieta (2).

Un atteggiamento più permissivo viene proposto dall'ADA sull'introduzione del saccarosio. Viene, infatti, sottolineato come, non determinando il saccarosio un aumento della glicemia superiore a un quantitativo isocalorico di amidi, non vi sia alcun motivo di restrizione nell'introduzione di saccarosio nelle persone con il diabete. Si propone pertanto, quando la persona con il diabete desidera introdurre saccarosio, la sostituzione di questo ad altri alimenti contenenti carboidrati previsti nella dieta o l'incremento della dose del bolo insulinico pre-prandiale (grado di evidenza A). Tali indicazioni vengono integrate, nell'ultima *Position Statement*, con l'invito a prestare attenzione all'evitare di introdurre, in questo modo, una quota eccessiva di calorie (1).

Come sottolineato nella lettera di presentazione delle raccomandazioni europee (4), tali raccomandazioni devono essere "traslate dalle società scientifiche nazionali e dai sanitari in linee-guida appropriate per le differenti nazioni e per i differenti gruppi di popolazione". Abbiamo per questo deciso di presentare, prevalentemente, le raccomandazioni estratte dal documento del Diabetes and Nutrition Study Group dell'EASD (2). Queste sono, a nostro giudizio, più facilmente trasferibili alla nostra realtà e alla nostra pratica clinica quotidiana. La posizione italiana in termini di raccomandazioni sulla terapia medica nutrizionale del diabete mellito è espressa dal documento di consenso del Gruppo Diabete e Nutrizione dell'Associazione Italiana di Dietetica e Nutrizione Clinica (ADI) e dell'Associazione Medici Diabetologi (AMD). Tale documento riprende, adattandole alla realtà italiana, le raccomandazioni espresse nel 1999 dal Diabetes and Nutrition Study Group dell'EASD (5).

Dati di processo sulla terapia nutrizionale nella realtà diabetologica italiana sono stati presentati dal GISED durante il congresso nazionale AMD 2005 a Genova; lo studio ha evidenzia-

to la carenza di dietisti nei team diabetologici, presenti con una frequenza pari a 0,3 dietisti/1000 pazienti (6). Questa informazione conferma quanto elaborato dal Gruppo di Studio AMD sui Modelli Assistenziali, che nel 2003 aveva evidenziato come il dietista – a tempo pieno o part time – fosse presente solo nel 58% delle strutture complesse di diabetologia italiane. Tale percentuale scendeva al 49% nelle strutture diabetologiche semplici e al 22% in quelle territoriali (7).

Il file dati AMD fornisce, infine, informazioni sul Body Mass Index (BMI) della popolazione diabetica (indicatori di risultato intermedio) su un campione rappresentativo di 86 unità di diabetologia e 123.863 diabetici italiani. Il BMI medio della popolazione affetta da diabete tipo 2 è risultato $29,2 \pm 5,0$ kg/m², mentre oltre il 37% dei diabetici tipo 2 presentava BMI >30 kg/m² (8).

Bibliografia

1. American Diabetes Association. Nutrition Recommendations and Interventions for Diabetes—2006. A Position Statement of the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2006;29:2140-57.
2. Mann JI, De Leeuw I, Hermansen K, Karamanos B, Karlström B, Katsilambros N, Riccardi G, Rivellese AA, Rizkalla S, Slama G, Toeller M, Uusitupa M, Vessby B. On behalf of the Diabetes and Nutrition Study Group (DNSG) of the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Evidence-based nutritional approaches to the treatment and prevention of diabetes mellitus. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2004;14:373-94.
3. Franz MJ, Banale JP, Beebe CA, Brunzell JD, Chiasson JL, Garg A, Holzmeister LA, Hoogwerf B, Mayer-Davis E, Mooradian AD, Purnell JQ, Wheeler M. Evidence-based nutrition principles and Recommendations for the treatment and Prevention of diabetes and related Complications. *Diabetes Care* 2002;25:148-98.
4. Mann JI, Riccardi G. Evidence-based European guidelines on diet and diabetes. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2004;14:332-33.
5. Associazione Italiana di Dietetica e Nutrizione Clinica, Associazione Medici Diabetologi, Gruppo di Studio Diabete e Nutrizione. Raccomandazioni per la Terapia Medica Nutrizionale del Diabete Mellito. http://www.thesaurus-amd.it/pdf/Roche-ADIAMD_libretto.pdf (visitato il 14/03/2007).
6. Corsi A, Bruttomesso D, Clementi L, Girelli A, Orsi E, Ricini D. per GISED. Organizzazione dell'attività educativa nei centri di Diabetologia in Italia: indagine conoscitiva del GISED. Atti XV Congresso nazionale AMD, Genova 2005. In *Genova on CD-ROM*, Torino. Ed. Infomedica, 2005.
7. Comaschi M. Quale assistenza futura per il cittadino diabetico? Proposte ed applicabilità. XIV Congresso Nazionale AMD 2003, Catania. Atti, Ed. P&M, 2003.
8. Meloncelli I. Primo convegno di analisi dei File dati AMD: http://www.infodiabetes.it/congressi_nazionali/2006/roma/pdf/05_meloncelli.pdf (visitato il 14/03/2007).

D. TERAPIA FARMACOLOGICA

1. Diabete tipo 1

RACCOMANDAZIONI

- Perseguire lo stretto controllo della glicemia al fine di ridurre il rischio di complicanze croniche. **(Livello di prova I, Forza della raccomandazione A)**

- Lo schema di terapia di prima scelta è il basal-bolus. **(Livello di prova IV, Forza della raccomandazione B)**
- La prescrizione di algoritmi di autogestione della terapia insulinica può facilitare il raggiungimento degli obiettivi glicemici. **(Livello di prova II, 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 di prova VI, Forza della raccomandazione B)**
- Tenere in considerazione la possibile scarsa adesione alla terapia prescritta. **(Livello di prova I, Forza della raccomandazione A)**
- Nei pazienti ove sia un processo di verifica dell'educazione, sia l'utilizzo di uno schema di terapia insulinica basal-bolus (con analoghi ad azione rapida e lenta) non determini il raggiungimento del buon controllo metabolico, o si accompagni ad ipoglicemie frequenti e/o asintomatiche è appropriata la prescrizione della terapia con microinfusore **(Livello di prova I, 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 (1,2,3), anche dopo la sospensione del periodo di stretto controllo, con una riduzione anche del rischio cardiovascolare (4); 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 (3).

Dal DCCT in poi è universalmente riconosciuto che la terapia multiiniettiva è l'approccio terapeutico di scelta (1,3) per la riduzione del rischio di complicanze sia micro- (4) sia macrovascolari (5) anche dopo 8 anni dalla sospensione dello studio, sebbene sempre a spese di un maggiore rischio di ipoglicemia (1). Lo schema di terapia di prima scelta è il basal-bolus che è possibile attuare con insulina umana, analoghi o microinfusore. È difficile stabilire quale insulina sia in grado di ottenere un buon controllo della glicemia con un minore rischio di ipoglicemia; nonostante un discreto numero di lavori tesi a dimostrare la maggiore flessibilità nell'uso degli analoghi rapidi, una recente metanalisi (6) non ha rilevato sostanziali differenze sul controllo metabolico rispetto all'insulina umana regolare. Una metanalisi (che tuttavia accomuna diabete tipo 1 e 2) ha dimostrato con notevole evidenza che la glargine riduce notevolmente il rischio di ipoglicemia nei confronti della NPH (7). Come insulina basale (ma con durata di azione inferiore alle 24 ore) (8) è stata recen-

temente introdotta l'insulina detemir; anche per questa insulina i primi studi sembrano dimostrare una riduzione del rischio di ipoglicemia notturna in confronto con NPH (9,10). Sebbene il costo di questi analoghi sia superiore rispetto alla NPH, un modesto miglioramento del controllo della glicemia (11), ma soprattutto il calcolo del rapporto costo/beneficio (che include anche la riduzione delle ipoglicemie e il conseguente miglioramento della qualità della vita) depone a favore del loro utilizzo (12).

Lo studio controllato DAFNE dimostra che un corso di educazione che combini un trattamento insulinico intensivo con libertà alimentare e algoritmi di autogestione della terapia insulinica migliora la qualità della vita e il compenso glicemico senza aumentare il numero di ipoglicemie gravi o il rischio cardiovascolare (13).

Nel diabete tipo 1, in pazienti che per vari motivi non riescono a mantenere un buon controllo metabolico, l'uso della terapia CSII (Continuous Subcutaneous Insulin Infusion) può rappresentare una valida alternativa (14-16). I principali vantaggi nell'utilizzo del microinfusore rispetto alla terapia multiiniezione basata sull'utilizzo di NPH derivano da un miglioramento del controllo glicemico espresso in termini di riduzione dell'emoglobina glicata e della variabilità glicemica, da una riduzione degli episodi ipoglicemici e dalla percezione dei pazienti di un miglioramento nella qualità di vita (15). Da una recente indagine condotta in Italia si rileva che il microinfusore è utilizzato da 2702 pazienti di cui il 97% diabetici tipo 1; questo numero non raggiunge su scala nazionale il 5% della popolazione di diabetici tipo 1 con una crescita di 1,8 volte in 39 mesi rispetto alla precedente indagine (17).

Recentemente è stata introdotta l'insulina somministrabile per via inalatoria (18) efficace anche nel diabete di tipo 1 (19). Il NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence) del NHS britannico ne ha tuttavia sconsigliato l'utilizzo se non in rari casi e per non più di 6 mesi (20).

2. Diabete tipo 2

RACCOMANDAZIONI

- ▶ Perseguire lo stretto controllo della glicemia al fine di ridurre il rischio di complicanze croniche. **(Livello di prova I, 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 rapidamente e mantenere nel tempo il buon controllo glicemico. **(Livello di prova VI, Forza della raccomandazione B)**
- ▶ In presenza di sovrappeso (BMI >25 kg/m²) il farmaco di prima scelta è la metformina. **(Livello di prova I, Forza della raccomandazione B)**
- ▶ Secretagoghi, metformina, glitazonici, insulina sono parimenti efficaci nel ridurre l'emoglobina glicosilata. **(Livello di prova I, Forza della raccomandazione A)**
- ▶ In molti pazienti, non in buon controllo in monoterapia, è indispensabile associare due o più farmaci ipoglicemizzanti orali. **(Livello di prova I, Forza della raccomandazione A)**

- ▶ Quando il controllo della glicemia non è soddisfacente, anche in politerapia, è indispensabile iniziare la terapia insulinica mono- o multiiniezione. **(Livello di prova I, Forza della raccomandazione A)**
- ▶ Tenere in considerazione la possibile scarsa adesione alla terapia prescritta. **(Livello di 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 (21,22) e della nefropatia diabetica (21,22) anche nel diabete tipo 2 (23). 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 dell'HbA_{1c}, senza alcuna soglia minima (24). L'assenza di soglia suggerisce che qualsiasi riduzione dell'HbA_{1c} è in grado di ridurre il rischio di complicanze microvascolari. Le evidenze sulle complicanze macrovascolari sono, purtroppo, meno forti; tuttavia, la riduzione di ogni punto percentuale dell'HbA_{1c} comportava la riduzione del 14% del rischio di infarto del miocardio, del 12% di ictus cerebrali, del 16% di scompenso cardiaco e del 21% delle morti legate al diabete (24).

Lo stretto controllo della glicemia comporta un aumento del rischio di ipoglicemia. Nell'UKPDS il gruppo trattato intensivamente riportava episodi di ipoglicemia nello 1-2% dei casi (21).

Lo stretto controllo della glicemia comporta un aumento del peso corporeo, più evidente con la terapia insulinica che con la terapia orale (21). 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 (25,26,27).

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 (28,29,30,31).

Dopo alcuni anni, la politerapia è spesso inevitabile. Nell'UKPDS, dopo tre anni circa 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. (32,33).

Non esistono evidenze che un farmaco o una terapia sia preferibile ad altri, con la sola esclusione della metformina nei pazienti diabetici in sovrappeso (34); pertanto, le evidenze relative ai singoli farmaci o eventualmente alle classi saranno riportate singolarmente.

Biguanidi

Nei diabetici in sovrappeso o obesi (con indice di massa corporea maggiore di 25,0 kg/m²), il farmaco di prima scelta è la metformina (32-34). Nell'UKPDS, infatti, la metformina ha determinato, a parità di controllo glicemico, un minor rischio di complicanze, accompagnato da un ridotto numero di ipoglicemie e assenza di aumento di peso. Tale evidenza è preceduta e con-

fermata da vaste metanalisi (25-27). L'efficacia della metformina viene mantenuta anche in combinazione con secretagoghi (35,36) ed è dose-dipendente, raggiungendo il massimo con 2 g/die (37), 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 utilizzata come prima scelta in alternativa ad altre molecole (secretagoghi) (25,26). All'inizio della terapia circa il 10% dei pazienti riferisce diarrea e altri disturbi gastrointestinali (25,26) 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 (38), che ne controindica l'utilizzo in pazienti con insufficienza renale cronica o a rischio di insufficienza renale acuta (interventi, mezzi di contrasto iodati); tuttavia, l'incremento dell'acido lattico nei pazienti in terapia con metformina non differisce significativamente rispetto ai pazienti che assumono altre terapie (39). Ad oggi non è ancora chiaro il meccanismo alla base dell'azione ipoglicemizzante della metformina (40). 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 (41).

La fenformina è un'altra biguanide con efficacia ipoglicemizzante pari alla metformina ma con ben più elevato rischio di acidosi lattica fatale (42), 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

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 ipoglicemizzanti orali (43). Come la metformina, e al contrario delle altre terapie ipoglicemizzanti, non ha effetti negativi sul peso corporeo. Può provocare effetti collaterali gastrointestinali (diarrea, flatulenza) che spesso interferiscono sull'adesione alla terapia. È efficace nella prevenzione del diabete nei pazienti a rischio (44) con probabili effetti anche sulla riduzione del rischio cardiovascolare (45). Tali evidenze, tuttavia, sono state da alcuni criticate (46).

Tiazolidinedioni (glitazoni)

I tiazolidinedioni, più comunemente definiti glitazoni, sono agonisti del recettore PPAR-gamma, recettore nucleare presente in molti tessuti ma prevalentemente negli adipociti. Attualmente sono disponibili il rosiglitazone e il pioglitazone. Un discreto numero di studi randomizzati e controllati (47-54) ha ampiamente 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 alle altre monoterapie (55,56). L'EMEA ha recentemente eliminato la controindicazione all'associazione di glitazoni e insulina. Il rischio di sviluppare scompenso cardiaco, probabilmente secondario a ritenzione idrica (57), ne controindica l'uso nei pazienti a rischio per tale complicanza (58).

Non esiste ad oggi evidenza clinica che i glitazoni siano in grado di ridurre le complicanze macrovascolari del diabete. Numerosi studi clinici hanno evidenziato che la terapia con glitazoni è in grado di ridurre numerosi fattori di rischio cardiovascolare nel dia-

bete (59); ad oggi, un solo studio sul pioglitazone (PROactive) (60) ha dimostrato una riduzione di alcuni eventi cardiovascolari clinici (endpoint secondario dello studio) in prevenzione secondaria a fronte, tuttavia, di un aumentato numero di eventi di scompenso cardiaco, anche fatale. Lo studio multicentrico ADOPT (A Diabetes Outcome Progression Trial) (61), ha valutato l'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. A 5 anni, quando solo il 20% della coorte originale era rimasta nello studio, l'incidenza cumulativa di fallimento terapeutico era pari al 15% nel gruppo trattato con rosiglitazone, 21% in quello trattato con metformina e 34% in quello trattato con glibenclamide. La riduzione del rischio di fallimento della monoterapia nei pazienti trattati con rosiglitazone era, quindi, pari al 32% rispetto a quelli trattati con metformina e al 63% rispetto a quelli trattati con glibenclamide. I risultati relativi all'HbA_{1c}, tuttavia, mostravano a 4 anni di follow-up una riduzione dei valori di HbA_{1c} meno eclatanti: il rosiglitazone dimostrava infatti una differenza nei valori di HbA_{1c} rispetto alla metformina pari a 0,13% e rispetto alla glibenclamide pari a 0,42%. Inoltre, la proporzione di pazienti che al termine del follow-up risultava ancora in trattamento con il farmaco assegnato al momento della randomizzazione e che manteneva un valore di HbA_{1c} <7% era pari al 40% nel gruppo di trattamento con rosiglitazone, al 36% in quello in trattamento con metformina, e al 26% in quello in trattamento con glibenclamide. L'entità delle differenze è statisticamente significativa, tuttavia l'impatto clinico di queste differenze è verosimilmente limitato (62). Altri fattori, quali l'età del paziente, il rischio di ipoglicemie e di eventi avversi, nonché il costo del trattamento, hanno un peso nella scelta del farmaco da utilizzare nella terapia iniziale del diabete. Recenti osservazioni, inoltre, segnalano l'aumentato rischio nelle donne trattate con glitazoni di fratture non tipicamente osteoporotiche (mani e piedi). La causa di tale aumentato rischio non è ancora nota (63).

Più recentemente sono stati pubblicati sul *New England Journal of Medicine* i risultati di una metanalisi di 42 trials con rosiglitazone (27.000 soggetti, suddivisi nei due bracci di trattamento) che segnalava in un follow-up di soli 24 mesi un OR=1,43 (95% CI 1,03-1,98) di infarto miocardico e un OR=1,64 (0,98-2,74) di mortalità cardiovascolare (64). Pur con i limiti di un'analisi basata su dati aggregati invece che individuali di studi finalizzati a valutare il compenso glicemico, sul numero limitato di eventi (infarto miocardico: n=86 vs n=72; mortalità cardiovascolare: n=39 vs n=22) nonché sull'assenza di standardizzazione delle modalità di diagnosi di tali eventi, lo studio suggerisce una necessaria riflessione sulle indicazioni all'utilizzo di un farmaco del quale è noto l'effetto sul compenso glicemico (evento surrogato) ma non sono ancora definite le conseguenze sugli eventi cardiovascolari (65). La successiva pubblicazione di un'analisi ad interim dello studio RECORD (66) (Rosiglitazone Evaluated for Cardiac Outcomes and Regulation of Glycaemia in Diabetes) non ha prodotto risultati conclusivi.

EMEA e AIFA, in notazioni ufficiali, hanno ricordato che il farmaco è da tempo monitorato per i possibili effetti avversi sull'apparato cardiovascolare ed è necessario da parte dei prescrittori il rispetto delle limitazioni all'uso stabilite nell'UE per alcune categorie di cardiopatici. In taluni studi inclusi nella me-

analisi erano compresi pazienti per i quali non si erano rispettate tali limitazioni. I pazienti sono stati invitati, quindi, a non interrompere la cura e ad interpellare il curante in occasione della visita di controllo.

Rimonabant

Il rimonabant è il capostipite di una nuova classe terapeutica denominata "CB1 antagonisti", che ha l'obiettivo di bloccare i recettori del sistema endocannabinoide che regola l'appetito ma con diverse azioni anche a livello periferico, soprattutto negli adipociti (67); il farmaco non è disponibile in Italia al momento della stampa di questo volume. I quattro studi di riferimento, Rio-Lipids (68), Rio-North America (69), Rio-Europe (70) e Rio-Diabetes (71), sono concordi nei risultati relativi a calo ponderale e variazione della circonferenza addominale, ma anche su colesterolo HDL, trigliceridi e prevalenza della sindrome metabolica. Nei pazienti arruolati nello studio RIO-Diabetes (71), affetti da diabete tipo 2 già in terapia con metformina o sulfoniluree, lo studio ha dimostrato efficacia del farmaco sui livelli di emoglobina glicata, circonferenza vita, peso corporeo e altri fattori di rischio cardio-metabolici, quali dislipidemia e pressione arteriosa. Non esistono tuttavia dati di confronto fra rimonabant e altri farmaci, né ipoglicemizzanti né per l'obesità; inoltre, la metanalisi dei quattro studi (72) dimostra una evidente presenza di effetti collaterali, soprattutto con disturbi psichiatrici. Il reale ruolo del farmaco nella terapia del diabete deve pertanto essere ancora definito.

Secretagoghi

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% (21,73) e conseguentemente il rischio di complicanze microvascolari e cardiovascolari (24). Sono disponibili vari studi di confronto solo fra glimepiride e glibenclamide (detta anche gliburide) che tuttavia concludono per una sostanziale pari efficacia (74). 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 simulare la normale prima fase di secrezione insulinica (75,76). La repaglinide ha efficacia almeno simile alle sulfoniluree (77) con un maggiore effetto sull'iperglicemia post-prandiale e un minore rischio di ipoglicemia (78). Ciò ne suggerirebbe la scelta in pazienti con iperglicemia prevalentemente post-prandiale, ma non esistono studi in tal senso. L'efficacia della repaglinide è mantenuta anche in associazione con glitazoni (79). Tutti i secretagoghi (sulfoniluree e glinidi) esercitano la loro azione di stimolo della secrezione di insulina legandosi a un recettore specifico presente sulle beta-cellule (*Sulphonylurea Receptor 1*) ma con isoforme presenti anche sulla muscolatura liscia delle arterie e del muscolo cardiaco (80). I diversi secretagoghi legano con diversa affinità il recettore cardiaco [massima: glibenclamide; minima: gliclazide (81)]; un solo studio retrospettivo (82), 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 stimola la secrezione insulinica con effetto diretto e potenzia l'effetto secretagogico esercitato dal glucosio (83). Nessun farmaco appartenente a questo

gruppo è disponibile in Italia al momento della stampa di questo volume. 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 degradati dall'enzima dipeptidil-peptidasi IV. Evidenze sperimentali mostrano che le incretine possono stimolare la biosintesi e la secrezione di insulina 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 beta-cellulare (84,85).

Si stanno sviluppando due approcci terapeutici mimetici dell'incertina: gli analoghi del GLP-1 (exenatide e liraglutide, al momento somministrabili solo sottocute) e gli inibitori del DDP-IV (sitagliptina e vildagliptina, che inibiscono l'enzima responsabile della degradazione delle incretine) (86).

L'exenatide è un peptide di 39 aminoacidi, derivato di exendin-4, estratto dalla saliva di un lucertolone che vive in Arizona, il *Gila Monster*. Alcuni trial clinici ne hanno dimostrato l'efficacia in aggiunta a metformina (87) sulfoniluree (88) o combinazione delle due (89) con pari efficacia nel ridurre l'emoglobina glicosilata rispetto alla glargine (90) o ad analoghi rapidi pre-miscelati (91) 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) (92), anch'essa efficace nel ridurre la glicemia (93). Per gli analoghi esiste un solo modesto aumento di rischio di ipoglicemia iatrogena (87-89,91) probabilmente inferiore se confrontati con insulina (90).

La vildagliptina e la sitagliptina 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 (94,95) in aggiunta a metformina (96,97) o pioglitazone (98), ma al momento non esistono nemmeno studi di confronto con altre classi di farmaci per dimostrarne la reale efficacia. Rispetto agli analoghi del GIP-1 le gliptine hanno l'indubbio vantaggio della somministrazione orale, ma mancano dell'effetto sulla riduzione del peso corporeo (86). Per le gliptine esiste anche il vantaggio del minor rischio di ipoglicemia iatrogena, nei vari studi risultata praticamente paragonabile al placebo (96-98).

Insulina

La terapia insulinica è una delle terapie "intensive" nello studio UKPDS (21), e ha pertanto la stessa efficacia delle altre terapie nel prevenire le complicanze, anche se al costo di un maggior numero di ipoglicemie. È difficile stabilire quale insulina sia in grado di ottenere un buon controllo della glicemia con un minore rischio di ipoglicemia; una recente metanalisi, tuttavia, ha dimostrato con notevole evidenza che la glargine riduce il rischio di ipoglicemia nei confronti della NPH nel diabete tipo 2 (99). Anche l'insulina detemir ha dimostrato nel confronto con la NPH una riduzione del rischio di ipoglicemia notturna (9,100). Gli studi che hanno confrontato l'uso di insulina umana regolare con analoghi rapidi nel diabete tipo 2 in particolare (101-102) hanno rilevato un miglioramento dell'iperglicemia post-prandiale con l'uso dell'analogo, senza, tuttavia, sensibili vantaggi sulla emoglobina glicosilata. Anche se il trattamento dell'iperglicemia

Tabella 10
Terapia ipoglicemizzante orale

<p>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 tuttavia sempre il supporto per il mantenimento dello stile di vita.</p> <p>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 $HbA_{1c} < 7\%$.</p>
<p>2. Iniziare con la metformina (prima scelta), tranne che in presenza di rischio di insufficienza renale, iniziando con basse dosi da incrementare nel tempo, al fine di evitare intolleranza gastrointestinale. Controllare periodicamente la funzione renale e il rischio di insufficienza (filtrato glomerulare $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$); in caso di controindicazioni o di intolleranza, passare direttamente al paragrafo successivo.</p>
<p>3. Aggiungere un farmaco (secretagogo/glitazone) quando la metformina da sola non riesce a mantenere il buon controllo della glicemia o non è tollerata o è controindicata. I secretagoghi raggiungono più velocemente l'obiettivo ma più velocemente possono condurre al fallimento secondario; i glitazoni inducono ritenzione idrica e comportano un aumentato rischio di scompenso cardiaco nei pazienti già a rischio per tale patologia, ma consentono il mantenimento di un buon controllo della glicemia per un periodo maggiore dei secretagoghi. Iniziare un percorso di educazione terapeutica: se vengono prescritti secretagoghi, preavvisare del rischio di ipoglicemia; se vengono prescritti glitazoni, preavvisare del rischio di ritenzione idrica; se appropriato, prescrivere l'uso di presidi per l'automonitoraggio. Quando la compliance può essere un problema, prediligere farmaci in monosomministrazione. In pazienti con stile di vita variabile i secretagoghi ad azione rapida possono diventare una valida alternativa.</p>
<p>4. Usare la terapia tricombinata quando le associazioni metformina-secretagoghi o metformina-glitazoni non sono in grado di mantenere il controllo della glicemia ($HbA_{1c} < 7\%$); considerare comunque la possibilità di iniziare direttamente una terapia insulinica.</p>
<p>5. L'acarbiosio può rappresentare una ulteriore opzione, in particolare in pazienti intolleranti ad altri farmaci.</p>
<p>6. Aumentare le dosi o aggiungere altre classi di farmaci verificando il controllo metabolico ad intervalli frequenti (massimo 3-6 mesi) fino al raggiungimento dell'obiettivo. In presenza di un rapido deterioramento valutare la possibilità di un inizio precoce della terapia insulinica.</p>

post-prandiale ha dimostrato di migliorare il controllo glicemico e di ridurre la progressione dell'aterosclerosi e degli eventi cardiovascolari (103), il beneficio di intervenire specificamente sulla riduzione dell'iperglicemia post-prandiale deve essere supportato da studi ad hoc, randomizzati, controllati e ben disegnati (104). Non esistono differenze sostanziali in termini clinici fra i tre diversi analoghi rapidi attualmente disponibili (105). Nel diabete tipo 2 la terapia insulinica è inizialmente aggiunta alla terapia orale (aggiungendo NPH o glargine o detemir 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 (106). La resistenza dei pazienti, ma anche dei medici, nell'iniziare una terapia insulinica (107,108), eventualmente multiiniettiva, ha portato allo sviluppo di vie alternative di somministrazione dell'ormone. Fra queste la prima resa disponibile è l'insulina polmonare (18). Vari trial ne hanno dimostrato l'efficacia in monoterapia (109) in aggiunta o in sostituzione di metformina e/o sulfoniluree (110,111) confrontandola con insulina umana o analoghi (112,113). Il NICE ne ha tuttavia sconsigliato l'utilizzo anche nel diabete tipo 2, se non in rari casi e per non più di 6 mesi (20).

Per una sintesi sull'approccio terapeutico al diabete tipo 2 si riporta una versione modificata per la realtà italiana delle linee-guida IDF per la terapia orale (Tabella 10) e insulinica nel diabete tipo 2 (Tabella 11).

Bibliografia

1. DCCT. Early worsening of diabetic retinopathy in the Diabetes Control and Complications Trial. *Arch Ophthalmol* 1998;116:874-86.
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;341:1306-9.
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;329:977-86.
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;353:2643-53.
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; 29:340-4.
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;(2):CD003287.
7. Levien TL, Baker DE, White JR Jr, Campbell RK. Insulin glargine: a new basal insulin. *Ann Pharmacother* 2002;36:1019-27.
8. Plank J, Bodenlenz M, Sinner F, Magnes C, Gorzer E, Regittng 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;28:1107-12.
9. Kolendorf K, Ross GP, Pavlic-Renar I, Perriello G, Philotheou A, Jendle J, Gall MA, Heller SR. Insulin detemir lowers the risk

Tabella 11

Terapia con insulina nel diabete tipo 2

1. Iniziare la terapia con insulina quando la terapia orale 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 presidi 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, a meno che si utilizzi insulina o analogo rapido ai pasti. Anche l'acarbiosio può essere continuato.
5. Quando si avvia la terapia insulinica: <ul style="list-style-type: none"> 5.1 Utilizzare una insulina basale come detemir, glargine o NPH (con NPH il rischio di ipoglicemia è tuttavia maggiore). <i>oppure</i> 5.2 Utilizzare un analogo rapido ai pasti. <i>oppure</i> 5.3 Utilizzare direttamente uno schema basal-bolus. <i>oppure</i> 5.4 In presenza di gravi ed evidenti problemi di compliance, utilizzare una doppia somministrazione di insulina pre-miscelata (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). Porsi come obiettivi una glicemia a digiuno e pre-prandiale <110 mg/dl; post-prandiale <145 mg/dl. 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. Prescrivere l'uso della penna (ricaricabile o monouso) oppure le normali siringhe, lasciando libertà di scelta al paziente.
9. 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.

of hypoglycaemia and provides more consistent plasma glucose levels compared with NPH insulin in Type 1 diabetes. *Diabet Med* 2006;23:729-35.

10. Fritsche A, Haring H. At last, a weight neutral insulin? *Int J Obes Relat Metab Disord* 2004;28(suppl 2):S41-S6.
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;47:622-9.
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 meta-analysis results of four clinical trial. *Curr Med Res Opin* 2004;20:1729-46.
13. Dafne Study Group. Training in flexible, intensive insulin management to enable dietary freedom in people with type 1 diabetes: dose adjustment for normal eating (DAFNE) randomised controlled trial. *BMJ* 2002 Oct 5; 325(7367): 46.
14. Bode BW, Steed RD, and Davidson PC. Reduction in severe hypoglycemia with longterm continuous subcutaneous insulin infusion in type I diabetes. *Diabetes Care* 1996;19:324-7.
15. 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 Feb;23(2):141-7.
16. National Institute for Clinical Excellence. Final Appraisal Determination: Continuous subcutaneous insulin infusion for diabetes. (2003) <http://guidance.nice.org.uk/page.aspx?o=54638> (visitato il 13/03/2007)
17. Bruttomesso D, Costa S, Crazzolaro D, Di Bartolo P, Girelli A, Tiengo A, Italian Study Group On Diffusion Of CSII. Continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) in Italy. *Diabetes Res Clin Pract* 2006 Dec;74 Suppl 2:S130-4.

18. McAuley L. Inhaled insulin for the treatment of diabetes mellitus. *Issues Emerg Health Technol* 2001;18:1-4.
19. Quattrin T, Belanger A, Bohannon NJ, Schwartz SL. Exubera Phase III Study Group. Efficacy and safety of inhaled insulin (Exubera) compared with subcutaneous insulin therapy in patients with type 1 diabetes: results of a 6-month, randomized, comparative trial. *Diabetes Care* 2004;27:2622-7.
20. National Institute for Clinical Excellence. Black C, Cummins E, Royle P. The clinical effectiveness and cost effectiveness of inhaled insulin in diabetes mellitus: A systematic review and economic evaluation. (2006) <http://www.nice.org.uk/page.aspx?o=207029> (visitato il 13/03/2007).
21. 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;352:837-53.
22. 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):B21-9.
23. 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;28:103-17.
24. 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;321:405-12.
25. Johansen K. Efficacy of metformin in the treatment of NIDDM. Metanalysis. *Diabetes Care* 1999;22:33-7.
26. 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.
27. Melchior WR and Jaber LA. Metformin: an antihyperglycemic agent for treatment of type II diabetes. *Ann Pharmacother* 1996;30:158-64.
28. 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;19:279-84.
29. Sclar DA, Robison LM, Skaer TL, Dickson WM, Kozma CM, Reeder CE. Sulphonylurea pharmacotherapy regimen adherence in a Medicaid population: influence of age, gender, and race. *Diabetes Educ* 1999;25:531-2,535,537-8.
30. Venturini F, Nichol MB, Sung JC, Bailey KL, Cody M, McCombs JS. Compliance with sulphonylureas in a health maintenance organization: a pharmacy record-based study. *Ann Pharmacother* 1999;33:281-8.
31. Evans JM, Donnan PT, Morris AD. Adherence to oral hypoglycaemic agents prior to insulin therapy in Type 2 diabetes. *Diabet Med* 2002;19:685-8.
32. Turner RC, Cull CA, Frighi V, Holman RR. Glycemic control with diet, sulphonylurea, 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;281:2005-12.
33. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. UKPDS 28: A randomised trial of efficacy of early addition of metformin in sulphonylurea treated type 2 diabetes. *Diabetes Care* 1998;21:87-92.
34. 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;352:854-65.
35. 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.
36. 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;22:119-124.
37. 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.
38. Chan NN, Brain HP, Feher MD. Metformin-associated lactic acidosis: a rare or very rare clinical entity? *Diabet Med* 1999;16:273-81.
39. 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;163:2594-602.
40. Lerverve 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;29;6(suppl):S88-S94.
41. Nathan DM. Thiazolidinediones for initial treatment of type 2 diabetes? *N Engl J Med* 2006;355:2477-80.
42. Kwong SC, Brubacher J, Phenformin and lactic acidosis: a case report and review. *J Emerg Med* 1998;16:881-6.
43. 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;28:154-63.
44. Chiasson JL, Josse RG, Gomis R, Hanefeld M, Karasik A, Laakso M; STOP-NIDDM Trial Research Group. Acarbose for prevention of type 2 diabetes mellitus: the STOP-NIDDM randomised trial. *Lancet* 2002;359:2072-7.
45. 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;290:486-94.
46. 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;47:575-80.
47. 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;23:1605-11.
48. Raskin P, Rappaport EB, Cole ST, Yan Y, Patwardhan R, Freed MI. Rosiglitazone shortterm monotherapy lowers fasting and post-prandial glucose in patients with type II diabetes. *Diabetologia* 2000;43:278-284.
49. 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;17:287-94.
50. 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;86:280-8.

51. 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;283:1695-702.
52. 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;111:10-7.
53. 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;22:1395-409.
54. 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;134:737-45.
55. 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;8:1-91.
56. Lord J, Paisley S, and Taylor R. The clinical effectiveness and cost-effectiveness of rosiglitazone for type 2 diabetes mellitus. National Institute for Clinical Excellence: London (2000).
57. Patel C, Wyne KL, McGuire DK. Thiazolidinediones, peripheral oedema and congestive heart failure: what is the evidence? *Diab Vasc Dis Res* 2005;2:61-6.
58. 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;108:2941-8.
59. Chiquette E, Ramirez G, Defronzo R. A metaanalysis comparing the effect of thiazolidinediones on cardiovascular risk factors. *Arch Intern Med* 2004;164:2097-104.
60. 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;366:1279-89.
61. 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;355:2427-43.
62. Nathan DM. Thiazolidinediones for initial treatment of type 2 diabetes? *N Engl J Med* 2006;355:2477-80.
63. Short R. Fracture risk, a class effect of glitazones. *BMJ* 2007;334:551.
64. Nissen SE, Wolski K. Effect of Rosiglitazone on the Risk of Myocardial Infarction and Death from Cardiovascular Causes. Published at www.nejm.org May 21, 2007 (10.1056/NEJMoa072761).
65. Psaty BM, Furberg CD. Rosiglitazone and Cardiovascular Risk. Published at www.nejm.org May 21, 2007 (10.1056/NEJMe078099).
66. Home PD, Pocock SJ, Beck-Nielsen H, Gomis R, Hanefeld M, Jones NP, Komajda M, McMurray JJ. Rosiglitazone Evaluated for Cardiovascular Outcomes – An Interim Analysis. *N Engl J Med* 2007 Jun 5; [Epub ahead of print].
67. Gelfand EV, Cannon CP. Rimonabant: a cannabinoid receptor type 1 blocker for management of multiple cardiometabolic risk factors. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:1919-26.
68. Despres JP, Golay A, Sjostrom L; Rimonabant in Obesity-Lipids Study Group. Effects of rimonabant on metabolic risk factors in overweight patients with dyslipidemia. *N Engl J Med* 2005;353:2121-34.
69. Pi-Sunyer FX, Aronne LJ, Heshmati HM, Devin J, Rosenstock J; RIO-North America Study Group. Effect of rimonabant, a cannabinoid-1 receptor blocker, on weight and cardiometabolic risk factors in overweight or obese patients: RIO-North America: a randomized controlled trial. *JAMA* 2006;295:761-75.
70. Van Gaal LF, Rissanen AM, Scheen AJ, Ziegler O, Rossner S; RIO-Europe Study Group. Effects of the cannabinoid-1 receptor blocker rimonabant on weight reduction and cardiovascular risk factors in overweight patients: 1-year experience from the RIO-Europe study. *Lancet* 2005;365:1389-97.
71. Scheen AJ, Finer N, Hollander P, Jensen MD, Van Gaal LF. RIO-Diabetes Study Group. Efficacy and tolerability of rimonabant in overweight or obese patients with type 2 diabetes: a randomised controlled study. *Lancet* 2006;368:1660-72.
72. Curioni C, Andre C. Rimonabant for overweight or obesity. *Cochrane Database Syst Rev* 2006 Oct 18;(4):CD006162.
73. Harrower AD. Comparison of diabetic control in type 2 (non-insulin dependent) diabetic patients treated with different sulphonylureas. *Curr Med Res Opin* 1985;9:676-80.
74. Campbell RK, Glimepiride: role of a new sulfonylurea in the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Ann Pharmacother* 1998;32:1044-52.
75. 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;23:202-7.
76. 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;22:1408-13.
77. 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;25:472-84.
78. Holstein A, Egberts EH. Risk of hypoglycaemia with oral antidiabetic agents in patients with Type 2 diabetes. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2003;111:405-14.
79. 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;63:127-34.
80. Proks P, Reimann F, Green N, Gribble F, Ashcroft F. Sulfonylurea stimulation of insulin secretion. *Diabetes* 2002;51(suppl 3):S368-S376.
81. 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.
82. 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;22:477-82.
83. Holst JJ. Glucagon-like peptide-1: from extract to agent. The Claude Bernard Lecture, 2005. *Diabetologia* 2006;49:253-60.
84. 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 beta-cell mass and function in a rodent model of type 2 diabetes. *Diabetes* 2006;55:1695-704.
85. Gallwitz B. Glucagon-like peptide-1 as a treatment option for type 2 diabetes and its role in restoring beta-cell mass. *Diabetes Technol Ther* 2005;7:651-7.
 86. Drucker DJ, Nauck MA. The incretin system: glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl-peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes. *Lancet* 2006;368:1696-705.
 87. 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;28:1092-100.
 88. 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;27:2628-35.
 89. 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;28:1083-91.
 90. 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;143:559-69.
 91. 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;50:259-67.
 92. Agero 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;45:195-202.
 93. 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;27:1335-42.
 94. 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;38:423-8.
 95. 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;29:2632-7.
 96. 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;27:2874-80.
 97. 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;29:2638-43.
 98. 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;28:1556-68.
 99. 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;28:950-55.
 100. Klein O, Lyngge 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 variability than insulin glargine in type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2007; Epub 2006:Dec 14.
 101. Campbell RK, Campbell LK, White JR. Insulin lispro: its role in the treatment of diabetes mellitus. *Ann Pharmacother* 1996;30:1263-71.
 102. 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 9;157:1249-55.
 103. 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-S56.
 104. American Diabetes Association. Consensus Statement: Postprandial blood glucose. *Diabetes Care* 2001 Apr;24(4):775-8.
 105. Becker RH, Frick AD, Burger F, Potgieter JH, Scholtz H. Insulin glulisine, a new rapid-acting insulin analogue, displays a rapid time-action profile in obese non-diabetic subjects. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2005;113:435-43.
 106. 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.
 107. Mooradian AD, Bernbaum M, Albert SG. Narrative review: a rational approach to starting insulin therapy. *Ann Intern Med* 2006 18;145:125-34.
 108. Peyrot M, Rubin RR, Lauritzen T, Skovlund SE, Snoek FJ, Matthews DR, Landgraf R, Kleinbreil 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;28:2673-9.
 109. DeFronzo RA, Bergenstal RM, Cefalu WT, Pullman J, Lerman S, Bode BW, Phillips LS; Exubera Phase III Study Group. Efficacy of inhaled insulin in patients with type 2 diabetes not controlled with diet and exercise: a 12-week, randomized, comparative trial. *Diabetes Care* 2005;28:1922-8.
 110. Barnett AH, Dreyer M, Lange P, Serdarevic-Pehar M. An open, randomized, parallel-group study to compare the efficacy and safety profile of inhaled human insulin (Exubera) with metformin as adjunctive therapy in patients with type 2 diabetes poorly controlled on a sulfonylurea. *Diabetes Care* 2006;29:1282-7.
 111. Rosenstock J, Zinman B, Murphy LJ, Clement SC, Moore P, Bowering CK, Hendler R, Lan SP, Cefalu WT. Inhaled insulin improves glycemic control when substituted for or added to oral combination therapy in type 2 diabetes: a randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 2005;143:549-58.
 112. Rave K, Bott S, Heinemann L, Sha S, Becker RH, Willavize SA, Heise T. Time-action profile of inhaled insulin in comparison with subcutaneously injected insulin lispro and regular human insulin. *Diabetes Care* 2005;28:1077-82.
 113. Hollander PA, Blonde L, Rowe R, Mehta AE, Milburn JL, Hershon KS, Chiasson JL, Levin SR. Efficacy and safety of inhaled insulin (exubera) compared with subcutaneous insulin therapy in patients with type 2 diabetes: results of a 6-month, randomized, comparative trial. *Diabetes Care* 2004;27:2356-62.

E. EDUCAZIONE TERAPEUTICA

RACCOMANDAZIONI

- ▶ Le persone affette da diabete devono ricevere un'educazione all'autogestione del diabete al momento della diagnosi e secondo le necessità in seguito. **(Livello di prova III, Forza della raccomandazione B)**
- ▶ L'educazione all'autogestione del diabete va garantita da parte di personale sanitario all'interno del team specificamente qualificato sulla base di una formazione professionale continua all'attività educativa. **(Livello di prova VI, Forza della raccomandazione B)**
- ▶ In ogni team diabetologico almeno un operatore sanitario deve avere un'adeguata formazione specifica in educazione terapeutica. **(Livello di prova VI, Forza della raccomandazione B)**
- ▶ In assenza della figura dell'educatore si incoraggia l'acquisizione di tale competenza da parte di altri membri del team. **(Livello di prova VI, 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 di 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 di prova VI, Forza della raccomandazione B)**

COMMENTO

L'approccio didattico attuale è rivolto a potenziare le capacità delle persone con diabete ad 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 integrale 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} (3,4,6,7), riduzione del peso corporeo 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 (2) e indirizzata ai problemi psicosociali (1,2,6). L'evidenza attualmente disponibile in merito a specifici modelli educativi, tecniche e frequenza degli incontri non è sufficiente per fornire raccomandazioni specifiche (8). Tuttavia recenti revisioni della letteratura indicano nel modello educativo-terapeutico di gruppo 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 (9,10). 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 (8).

Gli interventi educativi sono più efficaci se strutturati in un sistema integrato di interventi diversificati di formazione degli operatori sanitari e sull'organizzazione (12-13). La presenza di un'attività infermieristica nel coordinamento degli interventi educativi aumenta l'efficacia degli stessi a breve termine, ma non vi sono studi a medio-lungo termine se non in tipologie particolari di pazienti, quali quelli con complicanze croniche (11).

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 e il gruppo di lavoro Educazione Terapeutica Strutturata. Secondo l'indagine conoscitiva promossa dal GISED nel 2004 (14), 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'Associazione Operatori Sanitari di Diabetologia Italiani (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 educativa collettiva" e "terapia educativa individuale", pur previste nel nomenclatore-tarifario, 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;24:561-87.
2. 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.
3. Norris SL, Lau J, Smith SJ, Schmid CH, Engelgau MM. Self-management education for adults with type 2 diabetes: a meta-analysis of the effect on glycemic control. *Diabetes Care* 2002; 25:1159-71.
4. Gary TL, Genkinger JM, Guallar E, Peyrot M, Brancati FL. Meta-analysis of randomized educational and behavioral interventions in type 2 diabetes. *Diabetes Educ* 2003;29:488-501.
5. 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.
6. Ellis SE, Speroff T, Dittus RS, Brown A, Pichert JW, Elasy TA. Diabetes patient education: a meta-analysis and meta-regression. *Patient Educ Couns* 2004;52:97-105.
7. 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;164:1641-49.
8. NICE. Technology Appraisal 60. Guidance on the use of patient-education models for diabetes. London, National Institute for Clinical Excellence, 2003. <http://www.nice.org.uk> (visitato il 14/03/2007).
9. 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.
10. Jaber R, Braksmajer A, Trilling JS. Group visits: a qualitative review of current research. *J Am Board Fam Med* 2006;19:276-90.
11. 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.
12. 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.

13. Diabetes Education Study Group of the European Association for the Study of Diabetes. Basic Curriculum for Health Professionals on Diabetes 64-Therapeutic Education, 2001. www.desg.org (visitato il 14/03/2007).
14. 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.

F. 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 due giorni consecutivi senza attività. **(Livello di prova I, Forza della raccomandazione A)**
- ▶ In assenza di controindicazioni, 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 di prova I, Forza della raccomandazione A)**
- ▶ L'introduzione di un programma di attività fisica in soggetti non allenati 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 di 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 di prova VI, Forza della raccomandazione D)**
- ▶ È opportuno intensificare l'automonitoraggio glicemico prima, eventualmente durante (esercizio di durata >1 h), 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 at-

tività e in riferimento al rischio di ipoglicemia tardiva post-esercizio fisico. **(Livello di 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 counseling 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 alla moderata perdita di peso, 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).

Una recente metanalisi condotta in diabetici tipo 2 ha confermato il miglioramento del controllo glicemico durante programmi di attività fisica aerobica, contro resistenza e in associazione. Programmi misti di attività aerobica e contro resistenza conferiscono un piccolo beneficio addizionale sul controllo glicemico e su alcuni fattori di rischio nei diabetici tipo 2 (10).

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 gra-

do di salute percepita e di prestazioni attese siano correlate con il grado di attività fisica praticata (11).

Prima dell'avvio di un'attività fisica di intensità superiore alla camminata veloce, è necessario escludere condizioni ad 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) (13).

Il Gruppo di Studio Diabete Attività Fisica (GAF), nell'ambito di Diabete Italia, 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 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 (12). 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 dall'American College of Sports e dall'US Department of Health and Human Services (14,15).

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 meta-analysis of controlled clinical trial. *JAMA* 2001;286:1218-227.
2. Boulé NG, Kenny GP, Haddad E, Wells GA, Sigal RJ. Meta-analysis of the effect of structured exercise training on cardiorespiratory fitness in type 2 diabetes mellitus. *Diabetologia* 2003;46:1071-81.
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;132:605-11.
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, Santeusano 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;28:1295-302.
7. Ivy JL. Role of exercise training in the prevention and treatment of insulin resistance and non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Sports Med* 1997;24:321-36.
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;25:1729-36.

Definizioni

Le definizioni si basano sul rapporto della Surgeon General "Attività fisica e salute" del 1996 (13).

► **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.

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;25:2335-41.
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 Nov;29:2518-27.
11. Hays LM, Clark DO. Correlates of physical activity in a sample of older adults with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 1999;22:706-12.
12. 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 – (http://www.infodiabetes.it/congressi_nazionali/2006/ancona/pdf/14/attivita_motora/corigliano.pdf) (visitato il 28/05/2007).
13. 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.
14. 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.
15. 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.

G. VALUTAZIONE PSICOSOCIALE NELLA TERAPIA DEL DIABETE

RACCOMANDAZIONI

- ▶ Una valutazione preliminare psicologica e della condizione sociale deve essere effettuata alla prima visita diabetologica e, comunque, quando l'aderenza al regime terapeutico è inadeguata. **(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 si-

tuazione 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).

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). Gli strumenti di screening (questionari) possono facilitare questo obiettivo e, anche se il clinico può non sentirsi adeguato al trattamento dei problemi psicologici, una buona relazione medico-paziente può aumentare le possibilità che il paziente accetti una consulenza da altri servizi.

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 meta-analytic review of the literature. *Int J Psychiatry Med* 2002; 32:235-47.
2. Jacobson AM. Depression and diabetes. *Diabetes Care* 1993; 16:1621-23.
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;174:736-42.
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;15:1413-422.
6. Young-Hyman D. Psychosocial 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;162-82.
7. Anderson BJ, Auslander WF, Jung KC, Miller JP, Santiago JV. Assessing family sharing of diabetes responsibilities. *J Pediatr Psychol* 1990;15:477-92.

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;15:1413-22.
10. McCulloch DK, Glasgow RE, Hampson SE, Wagner E. A systematic approach to diabetes management in the post-DCCT era. *Diabetes Care* 1994;17:765-769,19.
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 meta-analytic review of the literature. *Int J Psychiatry Med* 2002;32:235-47.
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;24:617-18.

H. 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 mortalità 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;345:1359-67.
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;314:1512-15.

I. 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 tipo 1 e 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 gra-

ve, 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 1 cucchiaino 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 pre-riempite 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; 45:937-48.
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. *Canadian Journal of Diabetes* 2002;26:22-35.
3. Slama G, Traynard PY, Desplanque N, Pudar H, Dhunputh I, Letanoux M, Bornet FR, Tchobrousky 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;150:589-93.
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. Ed. Pacini Editore-Medicina, 2000. Versione on-line disponibile al www.d4pro.com/diabetesguidelines/ispad/Downloads/ISPAD_Italy.pdf (visitato il 10/03/2007)

J. 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 diabetici 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;119:335-41.
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.

K. ASSISTENZA INTEGRATA DEL PAZIENTE DIABETICO

RACCOMANDAZIONI

Il raggiungimento degli obiettivi di cura della malattia diabetica prevede una partecipazione congiunta del team diabetologico e del medico di medicina generale e più in generale della medicina territoriale, nell'ambito di percorsi assistenziali ben definiti in una rete integrata pluridisciplinare e pluriprofessionale, con il consenso informato del paziente. **(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

Per diverse ragioni molti diabetici non raggiungono gli obiettivi di trattamento posti dai loro curanti generalisti e specialisti. Alcuni studi italiani suggeriscono che, quando il paziente diabetico è controllato da uno specialista o da un team diabetologico, si riduce la mortalità cardiovascolare e il controllo metabolico e l'evoluzione delle complicanze migliorano (1,2). Studi internazionali dimostrano l'efficacia della gestione integrata fra medicina generale e servizi specialistici nel raggiungimento degli obiettivi terapeutici (3-6).

È pertanto indispensabile formulare piani di gestione integrata tra i centri di diabetologia e la medicina territoriale. In tal senso sono state formulate delle raccomandazioni di gestione del diabete, condivise fra specialisti in diabetologia (società scientifiche AMD e SID) e medici di medicina generale (MMG) (società scientifica SIMG) (7). Vengono di seguito sintetizzate tali raccomandazioni, formulate nel 2001, in quanto sono le uniche al momento pubblicate. Nell'ambito del progetto IGEA, sono in corso di elaborazione linee-guida organizzative per la migliore realizzazione della gestione integrata del diabete, basate su evidenze solide di efficacia (3-6).

In sintesi, esse prevedono che lo specialista diabetologo debba provvedere a:

- 1) Gestione clinica diretta, in collaborazione con i MMG, dei pazienti diabetici con:
 - diabete tipo 1;
 - grave instabilità metabolica;
 - complicanze croniche in fase evolutiva;
 - trattamento mediante infusori sottocutanei continui d'insulina.
- 2) Inquadramento dei pazienti diabetici neodiagnosticati, con formulazione del Piano di Cura personalizzato e condiviso.
- 3) Valutazione periodica, secondo il Piano di Cura formulato, dei pazienti diabetici tipo 2 seguiti con il protocollo di gestione integrata, dai MMG.
- 4) Presa in carico, in collaborazione con i MMG, dei pazienti:
 - con diabete tipo 2 che presentano, per un qualunque motivo, un serio squilibrio metabolico;
 - in previsione di una futura gravidanza;
 - con gravidanza in atto;
 - con diabete gestazionale;
 - in previsione e preparazione d'interventi di chirurgia maggiore.
- 5) Aggiornamento ai MMG per complicanze della malattia diabetica (per esempio: disfunzione erettile, neuropatia autonoma, retinopatia grave...) che necessitano di un approccio multispecialistico integrato.
- 6) Impostazione della terapia nutrizionale.
- 7) Terapia educativa.
- 8) Coordinamento dell'attività clinica, formativa, epidemiologica e gestionale nell'assistenza diabetologica.

I compiti del MMG nell'assistenza al paziente diabetico possono essere così definiti:

- 1) Effettuare lo screening della popolazione a rischio per individuare:
 - casi di diabete non diagnosticato
 - casi di diabete gestazionale
 - casi con ridotta tolleranza glicidica (IGT) e alterata glicemia a digiuno (IFG).
- 2) Diagnosticare la malattia diabetica.
- 3) Effettuare l'educazione sanitaria e il counselling dei soggetti a rischio e del paziente diabetico.
- 4) Correggere i comportamenti alimentari errati e gestire la dieta prescritta dal Servizio di Diabetologia in stretta collaborazione con lo stesso.
- 5) Gestire la terapia farmacologica dei diabetici sia tipo 1 sia tipo 2 in stretta collaborazione con il Servizio di Diabetologia.
- 6) Sorvegliare su effetti collaterali e interferenze della terapia ipoglicemizzante.
- 7) Gestire in modo integrato con il Servizio di Diabetologia il follow-up del paziente diabetico, finalizzato al buon controllo metabolico e alla diagnosi precoce delle complicanze.
- 8) Attivare il Servizio di Diabetologia per l'inquadramento dei diabetici neodiagnosticati e le visite periodiche, secondo il programma di cura concordato.
- 9) Organizzare il proprio studio (accessi, attrezzature, personale) per una gestione ottimale dei pazienti diabetici.
- 10) Raccogliere i dati clinici dei pazienti diabetici in maniera omogenea con il Servizio di Diabetologia di riferimento, mediante cartelle cliniche cartacee o computerizzate.
- 11) Collaborare con i centri specialistici per la ricerca in campo diabetologico.

In questi ultimi anni, in concomitanza di un progressivo aumento delle forme associative in medicina generale, vaste aree del paese sono state interessate dalle sperimentazioni di nuovi modelli gestionali in sanità, ispirati ai concetti della Verifica e Revisione della Qualità ed è stato riconosciuto quasi ovunque il diritto-dovere degli operatori sanitari a lavorare per obiettivi e a essere remunerati in base al raggiungimento di risultati predeterminati. Il dialogo iniziato tra i MMG e i diabetologi, pur mai interrotto, ha trovato spesso sulla sua strada ostacoli di tipo burocratico, amministrativo e, talora, anche culturale.

Dal 2006, nell'ambito del *Piano nazionale di prevenzione*, è in corso di attuazione nelle diverse regioni italiane il progetto IGEA (Integrazione Gestione e Assistenza del diabete) coordinato dall'Istituto Superiore di Sanità che mira a implementare la gestione integrata del diabete.

Bibliografia

1. 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.
2. 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.
3. Griffin S, Kinmonth AL. Systems for routine surveillance for people with diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 1998, Issue 1. Art. No.: CD000541. DOI: 10.1002/14651858.CD000541.
4. 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.
5. 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;11:242-50.
6. Strategie per ridurre la morbilità e mortalità da diabete attraverso interventi del sistema sanitario e l'educazione all'autogestione della malattia in contesti comunitari. *E&P* 2002;26(suppl 4)70-78.
7. AMD, SIMG, SID. L'assistenza al paziente diabetico: raccomandazioni cliniche ed organizzative di AMD-SID-SIMG. http://www.ccm.ministerosalute.it/imgs/C_17_ccm_speciali_7_listaFile_itemName_1_file.pdf (visitato il 03/07/2006).

VI. PREVENZIONE E GESTIONE DELLE COMPLICANZE DEL DIABETE

A. MALATTIA CARDIOVASCOLARE

Le malattie cardiovascolari sono la causa principale di mortalità e di morbidità 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). Le malattie cardiovascolari sono responsabili di oltre il 50% delle cause di decesso. 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 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 e dislipidemia, sono altrettanti fattori di rischio. Studi clinici hanno dimostrato che ridurre i fattori di rischio cardiovascolare è efficace nel prevenire o rallentare le complicanze cardiovascolari. Le evidenze sono sintetizzate e commentate nelle sezioni seguenti. Recenti evidenze, infatti, quali quelle dello studio Steno-2, devono stimolare a un approccio più aggressivo non solo alla malattia diabetica ma anche all'intero ventaglio dei fattori di rischio associati (5). Solo un approccio globale alla malattia, non limitato al controllo glicemico, ma esteso alle diverse componenti del rischio, può consentirci di ridurre l'impatto della malattia sulla popolazione diabetica.

Bibliografia

1. Haffner SM, Lehto S, Ronnema 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;339:229-34.
2. Bruno G, Merletti F, Boffetta P, Cavallo-Perin P, Barger 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, Giroto 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: 318-25.

5. Gaede P, Vedel P, Parving HH, Pedersen O. Intensified multi-factorial intervention in patients with type 2 diabetes mellitus and microalbuminuria: the Steno type 2 randomised study. *Lancet* 1999;353:617-22.

1. 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 tre mesi nei pazienti in trattamento antiipertensivo e ogni 4-8 settimane durante la fase di ricerca della dose efficace sino al 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 antiipertensivo. (**Livello della prova III, Forza raccomandazione B**)

Obiettivi

- Il trattamento antiipertensivo 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 antiipertensivo 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**)

Terapia

- I pazienti con una pressione sistolica di 130-139 mmHg o una diastolica di 80-89 mmHg devono modificare lo stile di vita (riduzione del peso corporeo se sovrappeso, attività fisica aerobica regolare, dieta iposodica e riduzione dell'apporto di alcol) 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 ipertesi (sistolica ≥ 140 mmHg o diastolica ≥ 90 mmHg) devono ricevere, oltre a consigli relativi allo stile di vita e una terapia comportamentale, una terapia farmacologica intensiva finalizzata al raggiungimento degli obiettivi terapeutici. **(Livello della prova I, Forza della raccomandazione A)**

Terapia farmacologica di prima linea:

- ▶ Nella scelta della terapia farmacologica iniziale occorre considerare la presenza di comorbidità che pongano indicazione all'utilizzo/esclusione di una particolare classe di farmaci. **(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, a eccezione che in gravidanza. (Vedi nefropatia diabetica). **(Livello della prova I, Forza della raccomandazione A)**
- ▶ In assenza di comorbidità, la terapia farmacologica iniziale per i pazienti con una pressione $> 140/90$ mmHg deve essere attuata con una classe di farmaci in grado di ridurre gli eventi cardiovascolari nel paziente diabetico (ACE-inibitori, ARB, diuretici, calcioantagonisti e beta-bloccanti). **(Livello della prova I, Forza della raccomandazione A)**
- ▶ Gli alfa-litici non sono raccomandati come farmaci di prima linea per il trattamento dell'ipertensione nel diabete. **(Livello della prova I, Forza della raccomandazione E)**
- ▶ Per raggiungere gli obiettivi pressori è spesso necessaria una terapia d'associazione (due o più agenti a dosi adeguate). **(Livello della prova III, Forza della raccomandazione B)**
- ▶ I pazienti che non raggiungono l'obiettivo pressorio nonostante la terapia multifarmacologica devono essere inviati allo specialista ipertensivologo per una consulenza. **(Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B)**
- ▶ Se si utilizzano ACE-inibitore, ARB o diuretici è necessario 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 a scadenza annuale o più ravvicinata in pazienti con funzione renale ridotta. **(Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B)**
- ▶ Nelle donne diabetiche ipertese sono indicati durante la gravidanza obiettivi pressori di 110-130 mmHg per la sistolica e 65-80 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)**

- ▶ Il trattamento con ACE-inibitori e ARB è controindicato in gravidanza. **(Livello della prova VI, Forza della raccomandazione E)**
- ▶ Nelle persone ipertese anziane i valori pressori devono essere ridotti gradualmente al fine di evitare complicanze. **(Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B)**
- ▶ La misurazione della pressione arteriosa in ortostatismo deve essere effettuata nelle persone con diabete e ipertensione quando clinicamente indicata. **(Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B)**

◆ COMMENTO

Introduzione

L'ipertensione (pressione arteriosa $\geq 140/90$ mmHg) è una comune comorbidità nel diabete, colpisce la maggior parte dei soggetti diabetici e dipende dal tipo di diabete, dall'età, dalla presenza di obesità e dall'etnia. L'ipertensione è, inoltre, un fattore di rischio maggiore per la patologia cardiovascolare e le complicanze microvascolari, come la retinopatia e la nefropatia. Nel diabete tipo 1 è spesso la conseguenza di una nefropatia sottostante, e nel diabete tipo 2 può essere presente come parte della sindrome metabolica (cioè obesità, iperglicemia e dislipidemia), che si associa a elevato rischio di patologia cardiovascolare.

Gli studi italiani DAI, Casale Monferrato e UDNH riportano una prevalenza dell'ipertensione arteriosa ($\geq 140/90$ 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 antiipertensiva 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 ed il 52% aveva valori $\geq 160/90$ mmHg. Inoltre, solo il 12% dei soggetti era trattato con più di un farmaco antiipertensivo. 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 $\leq 130/80$. La percentuale di soggetti in trattamento antiipertensivo 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

In assenza di reale evidenza scientifica 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 antiipertensivo dopo un cambiamento di dosaggio sono necessarie sino a 6 settimane (3). Le LG 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.

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 dell'*Hypertension Optimal Treatment (HOT)* e dello studio UKPDS-38 (*UK Prospective Diabetes Study*) supportano la raccomandazione di un livello target di pressione diastolica 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 LG. 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 *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) 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. Le linee-guida australiane, il documento dell'IDF e le recenti linee-guida NICE-BHS (National Institute for Health and Clinical Excellence-British Hypertension Society) sottolineano come nella scelta del farmaco di prima linea sia importante valutare se il paziente abbia una comorbidità che rappresenti una specifica indicazione all'utilizzo/esclusione di una particolare classe di farmaci antiipertensivi. I beta-bloccanti sono indicati nel paziente con angina, gli ACE-inibitori e beta-bloccanti nei pazienti con pregresso infarto del miocardio, gli ACE-inibitori e i diuretici nei pazienti con scompenso cardiaco, gli ACE-inibitori o gli inibitori del recettore dell'angiotensina (ARB) nei pazienti con nefropatia (riduzione del GFR stimato o presenza di micro/macroalbuminuria). Al contrario i beta-bloccanti sono controindicati nei pazienti con vasculopatia periferica o asma e gli ACE-inibitori/ARB nei soggetti con stenosi dell'arteria renale e nelle donne in gravidanza.

In assenza di comorbidità si raccomanda l'uso di farmaci in grado di ridurre gli eventi cardiovascolari nel paziente diabetico: ACE-inibitori, ARB, diuretici, calcioantagonisti e beta-bloccanti. Le linee-guida australiane e quelle canadesi raccomandano di non utilizzare gli alfa-litici come farmaci di prima linea per il trattamento dell'ipertensione nel diabete. Infatti, nello studio ALLHAT (Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial), un ampio studio randomizzato sui differenti trattamenti farmacologici dell'ipertensione arteriosa, il braccio dello studio con gli alfa-litici è stato interrotto precocemente perché il trattamento con doxazosina rispetto a quello con clortalidone aumentava il rischio di ictus e scompenso cardiaco (14).

È incerto se certe classi di farmaci antiipertensivi siano superiori ad altre in termini di riduzione del rischio cardiovascolare e vadano raccomandate come terapia di prima linea. È noto che nei pazienti ad elevato rischio cardiovascolare, con o senza ipertensione, gli ACE-inibitori riducono, rispetto al placebo, gli eventi cardiovascolari (15,16). Peraltro, lo studio ALLHAT non ha rilevato importanti differenze tra una terapia iniziale con lisinopril, amlodipina e clortalidone in relazione al rischio cardiovascolare, sebbene i diuretici fossero lievemente più efficaci degli altri antiipertensivi nel ridurre lo scompenso cardiaco (17). Parimenti, nello studio UKPDS non si sono osservate differenze significative in termini di rischio cardiovascolare tra captopril e atenololo. Al contrario nello studio LIFE (Losartan Intervention For Endpoint), nel sottogruppo di soggetti diabetici ipertesi con ipertrofia ventricolare sinistra, l'ARB si è dimostrato superiore al beta-bloccante nel migliorare gli esiti cardiovascolari (18). Alcuni studi hanno dimostrato la superiorità dell'ACE-inibitore rispetto al calcioantagonista diidropiridinico (DCCB) nel ridurre gli eventi cardiovascolari (19,20). Inoltre, dati sui soggetti diabetici

ci con nefropatia diabetica hanno documentato un'efficacia superiore degli ARB rispetto ai DCCB nel ridurre gli eventi cardiovascolari (21). Viceversa, nel recente studio INVEST (International Verapamil Study), comprendente oltre 22.000 soggetti con coronaropatia e ipertensione arteriosa, il verapamil, calcioantagonista non diidropiridinico, ha dimostrato un'efficacia simile al beta-bloccante nel ridurre la mortalità cardiovascolare; il dato si è confermato nel sottogruppo dei soggetti diabetici (22). Infine, il recente studio ASCOT-BPLA (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcome Trial-Blood Pressure Lowering Arm) ha dimostrato in pazienti ipertesi con moderato rischio cardiovascolare la superiorità dell'amlodipina, eventualmente associata al perindopril, rispetto all'atenololo, eventualmente associato al diuretico, su mortalità ed eventi cardiovascolari complessivi, un risultato confermato nel sottogruppo dei soggetti diabetici (23). Sulla base dei risultati dello studio ASCOT-BPLA e delle recenti metanalisi di Lindholm LH et al. (24) e del NICE 2006, che dimostrano un aumento del rischio di ictus nei pazienti in trattamento con beta-bloccante, le linee-guida del NICE-BHS raccomandano di non utilizzare i beta-bloccanti come farmaci di prima linea per il trattamento dell'ipertensione nel soggetto diabetico (25) e non. Esistono, peraltro, perplessità nell'estendere ai soggetti diabetici evidenze ottenute in popolazioni di soggetti prevalentemente non diabetici. Inoltre, in quasi tutti gli studi citati sono stati rilevati limiti metodologici e differenze nei livelli pressori ottenuti utilizzando classi diverse di farmaci antiipertensivi che, se pur minime, potrebbero in parte giustificare i risultati. La discussione relativa al farmaco di prima linea è, peraltro, in parte accademica in considerazione del fatto che nel soggetto diabetico il raggiungimento del target terapeutico richiede quasi sempre una terapia d'associazione e che nello studio UKPDS il 29% dei soggetti randomizzati a un controllo intensivo della pressione arteriosa era trattato alla fine dello studio con almeno tre diversi farmaci (5). Riguardo alla politerapia le linee-guida dell'ADA suggeriscono di includere nello schema terapeutico polifarmacologico del paziente diabetico iperteso un ACE-inibitore o un ARB e di evitare la combinazione tra diuretici tiazidici e beta-bloccanti per il rischio di deterioramento del controllo metabolico.

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, presenza di 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 ri-

duzione del volume plasmatico materno, che potrebbe ridurre la perfusione utero-placentare. Gli antiipertensivi noti per essere efficaci e sicuri in gravidanza sono: metildopa, labetalolo, diltiazem, clonidina e prazosina.

Bibliografia

1. Reboldi GP, Quintiliani G, Buetti 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'Etto 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. 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.
 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. PROGRESS Collaborative Group: Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6,105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet* 2001;358:1033-1041.
 17. 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.
 18. 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.
 19. Tatti P, Pahor M, Byington RP, Di Mauro P, Guarisco R, Strollo G, Strollo F: Outcome results of the Fosinopril Versus Amlodipine Cardiovascular Events Randomized Trial (FACET) in patients with hypertension and NIDDM. *Diabetes Care* 1998;21: 597-603.
 20. Estacio RO, Jeffers BW, Hiatt WR, Biggerstaff SL, Gifford N, Schrier RW: The effect of nisoldipine as compared with enalapril on cardiovascular outcomes in patients with non-insulin-dependent diabetes and hypertension. *N Engl J Med* 1998;338:645-652.
 21. Berl T, Hunsicker LG, Lewis JB, Pfeffer MA, Porush JG, Rouleau JL, Drury PL, Esmatjes E, Hricik D, Parikh CR, Raz I, Vanhille P, Wiegmann TB, Wolfe BM, Locatelli F, Goldhaber SZ, Lewis EJ: Cardiovascular outcomes in the Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial of patients with type 2 diabetes and overt nephropathy. *Ann Intern Med* 2003;138:542-549.
 22. Pepine CJ, Handberg EM, Cooper-DeHoff RM, Marks RG, Kowey P, Messerli FH, Mancia G, Cangiano JL, Garcia-Barreto D, Keltai M, Erdine S, Bristol HA, Kolb HR, Bakris GL, Cohen JD, Parmley WW: A calcium antagonist vs a non-calcium antagonist hypertension treatment strategy for patients with coronary artery disease: the International Verapamil-Trandolapril study (INVEST): a randomized controlled trial. *JAMA* 2003;290:2805-2816.
 23. Dahlof B, Sever PS, Poulter NR, Wedel H, Beevers DG, Caulfield M, Collins R, Kjeldsen SE, Kristiansson 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. 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.

25. PRODIGY Guidance. Diabetes Type 1 and Type 2 - hypertension http://www.prodigy.nhs.uk/diabetes_type_1_and_2_hypertension (vistato il 09/03/2007).

2. Dislipidemia e suo trattamento

RACCOMANDAZIONI

- ▶ Il controllo del profilo lipidico completo (colesterolo totale, HDL e trigliceridi) deve essere effettuato almeno annualmente e a intervalli di tempo più ravvicinati in caso di mancato raggiungimento dell'obiettivo terapeutico. (**Livello di prova VI, Forza della raccomandazione B**)
- ▶ Il colesterolo LDL deve essere considerato l'obiettivo primario della terapia. (**Livello di prova I, Forza della raccomandazione A**)
- ▶ Il colesterolo non-HDL può essere utilizzato come obiettivo secondario nei diabetici con trigliceridemia superiore a 200 mg/dl. (**Livello di prova III, Forza della raccomandazione B**)
- ▶ Il rapporto apoB/apoA1 può costituire un utile indice di rischio cardiovascolare nel diabetico. (**Livello di prova III, Forza della raccomandazione B**)
- ▶ 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 dei valori pressori, sospensione del fumo). (**Livello di prova I, Forza della raccomandazione A**)
- ▶ La terapia ipolipemizzante si è dimostrata efficace nel ridurre il rischio cardiovascolare (IMA fatale e non fatale e rivascolarizzazione coronarica) nei diabetici tipo 2 in prevenzione primaria e secondaria. (**Livello di prova I, Forza della raccomandazione A**)
- ▶ Le statine sono i farmaci di prima scelta per la prevenzione della malattia cardiovascolare. (**Livello di prova I, Forza della raccomandazione A**)
- ▶ In diabetici di età <40 anni e nessun fattore aggiuntivo di rischio cardiovascolare, la terapia con statine in aggiunta alle variazioni dello stile di vita è indicata per valori di colesterolo LDL >130 mg/dl. L'obiettivo terapeutico è il raggiungimento di valori di colesterolo LDL <100 mg/dl. (**Livello di prova V, Forza della raccomandazione B**)
- ▶ Nei diabetici ad alto rischio (uno o più fattori di rischio cardiovascolare) la terapia ipolipemizzante deve essere iniziata indipendentemente dal valore di colesterolo LDL. L'obiettivo terapeutico è il raggiungimento di valori di colesterolo LDL <100 mg/dl. (**Livello di 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 (**Livello di prova VI, Forza della raccomandazione B**)
- ▶ Ulteriore obiettivi della terapia sono il raggiungimento di valori plasmatici di trigliceridi <150 mg/dl e di colesterolo HDL >40 mg/dl nell'uomo e >50 mg/dl nella donna. (**Livello di prova III, Forza della raccomandazione B**)
- ▶ Nei diabetici con ipertrigliceridemia, in prevenzione primaria e con valori ottimali di colesterolo LDL la terapia con fibrati può essere presa in considerazione (**Livello di prova II, Forza della raccomandazione B**)
- ▶ L'associazione statina + fibrato può essere presa in considerazione per raggiungere l'obiettivo terapeutico, ma non è supportata da studi di intervento rivolti a soggetti diabetici. (**Livello di prova VI, Forza della raccomandazione C**)
- ▶ In soggetti non diabetici con iperlipemia a fenotipi multipli l'associazione ha mostrato un buon profilo di efficacia e di sicurezza. (**Livello di prova II, Forza della raccomandazione C**)

COMMENTO

La malattia diabetica in sé e il cluster di fattori di rischio cardiovascolare associati sono responsabili dell'elevata morbilità e mortalità cardiovascolare nei soggetti diabetici. La malattia aterosclerotica presenta una prognosi peggiore nei diabetici, con una elevata mortalità (1-2). I fattori di rischio cardiovascolare sono analoghi a quelli presenti nella popolazione generale ma il loro effetto è maggiore in presenza di malattia diabetica (3). L'alterazione del quadro lipidico più comune è l'ipertrigliceridemia, che verosimilmente agisce da marker di alterazioni – quali diminuzione del colesterolo HDL, presenza di lipoproteine LDL piccole e dense, insulino-resistenza – patogeneticamente correlate all'aterosclerosi (4). Recenti studi indicano come il rapporto apoB/apoA1 possa rappresentare un indice più accurato di rischio cardiovascolare, soprattutto nel diabete mellito, in quanto direttamente correlato al numero di particelle lipoproteiche ate-

rogene piuttosto che al loro contenuto lipidico (5-7). La disponibilità di standard internazionali dell'ApoA1 e dell'ApoB rende ora applicabile l'utilizzo esteso di tali dosaggi nella pratica clinica.

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 \geq 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).

Numerosi trial clinici hanno fornito le evidenze epidemiologiche sull'efficacia del trattamento con statine in prevenzione primaria e secondaria nella popolazione generale, mentre sono in numero minore gli studi nella popolazione diabetica. Una recente metanalisi, tuttavia, ha mostrato come la riduzione degli eventi cardiovascolari maggiori in corso di trattamento ipolipemizzante sia di entità comparabile nei diabetici (21%, IC 95% 11-30, $p < 0,0001$) e nei non diabetici (23%, 12-33%; $p = 0,0003$) in prevenzione primaria (8). In prevenzione secondaria, la riduzione del rischio è risultata pari al 21% nei diabetici (IC 95%, 10-31%; $p = 0,0005$) e al 23% nei non diabetici (IC 95%, 19-26; $p < 0,00001$). Nell'analisi multivariata, l'aggiustamento per gli altri fattori di rischio induceva un ulteriore aumento del beneficio nei diabetici. La riduzione del rischio assoluto era, inoltre, 3 volte maggiore nei diabetici in prevenzione secondaria. Il *Number Needed to Treat* (NNT) in prevenzione primaria è risultato pari a 37 nei diabetici e 44 nei non diabetici; in prevenzione secondaria, pari a 15 nei diabetici e 16 nei non diabetici (10).

Anche lo studio CARDS (Collaborative Atorvastatin Diabetes Study) – il primo trial disegnato per diabetici tipo 2 in prevenzione primaria – ha messo in evidenza come la terapia con 10 mg/die di atorvastatina riduca del 37% il rischio relativo di eventi cardiovascolari maggiori (11).

Le linee-guida internazionali: obiettivi terapeutici e trattamento

Nella Tabella 12 sono indicati gli obiettivi terapeutici per i soggetti diabetici proposti dalle principali linee-guida (12-14). Le indicazioni più dettagliate provengono dal National Cholesterol Education Program (NCEP-ATP III), che sottolinea come il

Tabella 12
Obiettivi terapeutici suggeriti

	AMERICAN DIABETES ASSOCIATION	THIRD JOINT TASK FORCE EUROPEA	EASD/ESC GUIDELINES 2007
Colesterolo	<i>normale</i>	<175 mg/dl	<175 mg/dl
Colesterolo LDL	<100 mg/dl In soggetti a rischio particolarmente elevato <70 mg	<100 mg/dl	<97 mg/dl <70 mg/dl in prevenzione secondaria
Colesterolo HDL	>40 mg/dl nel maschio >50 mg/dl nella femmina	>40 mg/dl	>40 mg/dl nel maschio >46 mg/dl nella femmina
Trigliceridi	<150 mg/dl	<150 mg/dl	<150 mg/dl

diabete debba essere considerato fattore di rischio equivalente, in quanto il rischio cardiovascolare associato al diabete, almeno in alcune popolazioni, è pari a quello conferito dalla presenza di malattia cardiovascolare. La Third Joint Task Force Europea pone particolare attenzione nei confronti dei soggetti a maggiore rischio di sviluppare eventi cardiovascolari quali i diabetici tipo 2 e i diabetici tipo 1 con proteinuria; in questi ultimi gli obiettivi della terapia sono valori di colesterolo totale <175 mg e di colesterolo LDL <100 mg. I bassi valori di colesterolo HDL e gli alti valori di trigliceridi non sono proposti come obiettivo terapeutico, ma vengono considerati markers di elevato rischio cardiovascolare. Recentemente sono state pubblicate le linee-guida congiunte EASD/ESC su diabete, prediabete e malattie cardiovascolari (15).

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.

Il trattamento dell'ipertrigliceridemia e dei bassi livelli di colesterolo HDL rappresenta un ambito sul quale mancano solide evidenze. I fibrati vengono proposti come scelta terapeutica quando i livelli di trigliceridi sono elevati, ma non c'è concordanza sul livello in corrispondenza del quale iniziare il trattamento, né sul fatto che sia preferibile la monoterapia o l'associazione con le statine. Recentemente è stato pubblicato lo 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) (16). In un follow-up di 5 anni la terapia con fenofibrato ha ridotto significativamente l'incidenza di IMA non fatale, ma non degli altri endpoint primari (eventi coronarici e morte coronarica). È possibile che tali risultati siano attribuibili alla maggiore frequenza di trattamento con statine nel braccio di controllo rispetto al gruppo in farmaco attivo. Lo studio non fornisce, tuttavia, evidenze di livello sufficiente sul ruolo dei fibrati nella prevenzione cardiovascolare nei diabetici. Non sono disponibili in letteratura trial clinici sulla sicurezza ed efficacia dell'associazione statine + fibrati nei soggetti con diabete mellito. Limitatamente alla popolazione generale, lo studio SAFARI, che ha confrontato simvastatina 20 mg vs simvastatina 20 mg + fenofibrato in 618 soggetti con iperlipemia a fenotipi multipli di età compresa tra 21 e 68 anni, ha mostrato dopo 12 settimane di terapia un miglioramento statisticamente significativo di tutti i parametri lipidici nel braccio in terapia combinata (17). Non sono riportati episodi di miopia clinica o di alterazioni gravi della funzione epatica. Il dato, tuttavia, necessita di ulteriori conferme in studi più ampi e con follow-up più prolungato.

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, Lanus 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;364:937-52.
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;259:455-61.
7. Bruno G, Merletti F, Biggeri A, Bargerò 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: 937-44.
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;13:238-43.
9. Bruno G, Merletti F, Bargerò 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; [Epub ahead of print] (visitato il 13/03/2007).
10. 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.
11. Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, Hitman GA, Neli HA, Livingstone SJ, Thomason MJ, Mackness MI, Charlton-Menys V, Fuller JH. CARD Investigator. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2004;364:685-96.
12. Second Joint Task Force of European and other Societies: Prevention of coronary heart disease in clinical practice. Recommendation of the Second Joint Task Force of European and other Societies on Coronary Prevention. *Eur Heart J* 1998;19: 1434-1503.
13. 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.
14. Canadian Diabetes Association Clinical Practice Guidelines Expert Committee. Canadian Diabetes Association 2003 Clinical Practice Guidelines for Prevention and Management of Diabetes in Canada. *Canadian Journal of Diabetes* 2003;27(suppl 2): S58-S65.
15. 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.
16. 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, Laasko 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; 366:1849-61.

17. Grundy SM, Vega GL, Yuan Z, Battisti WP, Brady WE, Palmisano J. Effectiveness and tolerability of simvastatin plus fenofibrate for combined hyperlipidemia (the SAFARI trial). *Am J Cardiol* 2005;95:462-68.

3. Farmaci antiaggreganti piastrinici

RACCOMANDAZIONI

- ▶ La terapia antiaggregante con acido acetilsalicilico è indicata nei diabetici con pregresso evento cardiovascolare, cerebrovascolare o con arteriopatia obliterante periferica. **(Livello della prova I, Forza della raccomandazione B)**
- ▶ La terapia antiaggregante con acido acetilsalicilico è indicata nei diabetici di età superiore a 40 anni o con almeno un fattore di rischio cardiovascolare (ipertensione, fumo di sigaretta, dislipidemia, familiarità per eventi cardiovascolari, microalbuminuria). **(Livello della prova I, 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. **(Livello della prova II, Forza della raccomandazione B)**
- ▶ L'associazione acido acetilsalicilico + clopidogrel può essere indicata nei diabetici a rischio molto elevato (sottoposti a intervento di rivascolarizzazione, con pregressi eventi ischemici cerebrali o con interessamento vascolare multiplo). **(Livello della prova II, Forza della raccomandazione B)**
- ▶ Mancano studi controllati sull'utilizzo dell'aspirina in diabetici di età inferiore a 30 anni e nei diabetici tipo 1. **(Livello della prova VI, Forza della raccomandazione C)**

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).

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 (18-21). 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. I dati disponibili tuttavia non sono conclusivi (22-25). Ulteriori dati saranno disponibili in futuro dal trial CHARISMA (Clopidogrel for High Atherothrombotic Risk and Ischemic Stabilization, Management, and Avoidance), che ha reclutato oltre 15.000 pazienti (6000 dei quali diabetici), randomizzati a trattamento con aspirina + placebo o aspirina + clopidogrel (26).

Linee-guida internazionali

Nonostante i dati della letteratura non forniscano evidenze conclusive sull'efficacia della terapia con ASA nei pazienti diabetici

ci, come ribadito in recenti editoriali (27), quasi tutte le linee-guida (28-34) 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) (30). Nelle linee-guida neozelandesi il trattamento con basse dosi 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) (31).

L'ADA ha indicato l'uso dell'aspirina, attribuendone un livello della prova A:

- in prevenzione primaria, nei diabetici tipo 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);
- in prevenzione primaria, nei soggetti diabetici tipo 1 di età superiore a 40 anni o con almeno un fattore di rischio (familiarità per patologia cardiovascolare, ipertensione arteriosa, fumo di sigaretta, dislipidemia, microalbuminuria);
- 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.

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 E (32). Sostanzialmente in accordo con gli esempi sopra riportati sono anche le linee-guida scozzesi e canadesi (28-29) e le indicazioni dell'IDF.

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 Hypertriglyceridemia Crepaldi V, Tiengo A, Manzato E. *Ed. Excerpta Medica* 1993;229-37.
3. Juhan-Vague I, Alessi MC, Vague P. Thrombogenic and fibrinolytic factors and cardiovascular risk in non insulin dependent diabetes mellitus. *Ann Med* 1996;28:371-80.
4. Bruno G, Merletti F, Biggeri A, Barger G, Ferrero S, Pagano G, Cavallo-Perin P. Fibrinogen and albumin excretion rate are major independent predictors of 11-yr cardiovascular mortality in type 2 diabetes: the Casale Monferrato Study. *Diabetologia* 2005;48:427-34.
5. Sagel J, Colwell A, Crook L, Laimins M. Increased platelet aggregation in early diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 1975;82:733-38.
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;322:1769-74.
8. Cimminiello C. Is aspirin effective in diabetic patients? No. *J Thromb and Haemost* 2005;3:2615-16.
9. Colwell JA. Is aspirin effective in diabetic patients? Yes. *J Thromb and Haemost* 2005;3:2612-14.
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;26:3264-72.
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 dipyridamole on atherosclerotic vascular disease rates. *Diabetes Care* 1986;9:140-48.
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;321:129-35.
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. Schomig A, Neumann FJ, Kastrati A, Schuhlen H, Blazini R, Hadmitzky M, Walter H, Zitzmann-Roth EM, Richardt G, Alt E, Schmitt C, Ulm K. A randomized comparison of antiplatelet and anticoagulant therapy after the placement of coronary artery stent. *N Engl J Med* 1996;334:1084-89.
19. 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;339:1665-71.
20. Urban P, Macaya C, Rupprecht HJ, Kiemenmeij F, Emmannuelsson H, Fontanelli A, Pieper M, Wesseling T, Soguard L. For MATTTIS Investigators. Randomized evaluation of anticoagulant versus antiplatelet therapy after coronary stent implantation in high-risk patients. *Circulation* 1998;98:2126-32.
21. 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 therapy in unplanned and elective coronary stenting. The Full ANTicoagulation versus ASpirin and TIClopidine (FANTASTIC) study. *Circulation* 1998;98:1597-603.
22. 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;90:625-28.
23. 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.
24. 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;364:331-37.
25. Hirsh J, Deepak L, Bhatt MD. Comparative benefit of clopidogrel and aspirin in high-risk patients: lessons from CAPRIE and CURE studies. *Arch Intern Med* 2004;164:2006-10.
 26. Bhatt DL, Topol EJ, the CHARISMA Executive Committee: Clopidogrel added to aspirin versus aspirin alone in secondary prevention and high-risk primary prevention: rationale and design of the Clopidogrel for High Atherothrombotic Risk and Ischemic Stabilization, Management, and Avoidance (CHARISMA) trial. *Am Heart J* 2004;148:263-68.
 27. Sigal R, Malcolm J, Meggison H. Prevention of cardiovascular events in diabetes. *Clin Evid* 2004;11:777-06.
 28. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. SIGN 55. Management of Diabetes 2001.
 29. Canadian Diabetes Association Clinical Practice Guidelines Expert Committee. Canadian Diabetes Association 2003 Clinical Practice Guidelines for Prevention and Management of Diabetes in Canada. *Canadian Journal of Diabetes* 2003;27(suppl 2): S58-S65.
 30. Best J, Colagiuri S, Chen M. Evidence Based Guidelines for Type 2 Diabetes: Prevention and detection of Macrovascular Disease. Canberra: Diabetes Australia & NHMRC, 2004.
 31. Ministry of Health - New Zealand Guidelines Group Management of Type 2 Diabetes. Best Practice Evidence-based Guideline. March 2003.
 32. American Diabetes Association. Position Statement 2005. *Diabetes Care* 2005;28(suppl 1):S4-S36.
 33. AHA Scientific Statement. AHA guidelines for primary prevention of cardiovascular disease and stroke: 2002 up date. *Circulation* 2002;136:161-72.
 34. 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;25:166-81.

4. Cessazione del fumo

RACCOMANDAZIONI

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

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;1:761-65.
2. Nadler JL, Velasco JS, Horton R. Cigarette smoking inhibits prostacyclin formation. *Lancet* 1983;1:1248-50.
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;52:675-80.
4. Belch JJ, McArdle BM, Burns P, Lowe GD, Forbes CD. The effects of acute smoking on platelet behaviour, fibrinolysis and haemorrhology 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;48:619-23.

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;39:165-71.
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: 2035-38.
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;22:1887-98.
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;23:1455-60.
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-analysis of 39 controlled trial. *JAMA* 1998;259:2883-89.
14. Law M, Tang JL. An analysis of effectiveness of interventions intended to help people stop smoking. *Arch Int Med* 1995;155:1933-341.
15. Silagy C, Lancaster T, Stead LF, Mant D, Fowler G. Nicotine replacement therapy 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;318:285-89.
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.

5. Screening e trattamento della cardiopatia coronarica

RACCOMANDAZIONI

Screening

- È consigliabile che sia effettuata annualmente in tutte le persone con diabete a partire dal momento della 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 VI, 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 valori alterati. **(Livello della prova I, Forza della raccomandazione A)**
- Nei diabetici con pregresso infarto miocardico o sottoposti a intervento di rivascularizzazione coronarica deve essere preso in considerazione il trattamento con un beta-bloccante, indipendentemente dai valori pressori. **(Livello della prova I, Forza della raccomandazione A)**
- Nei diabetici di età superiore a 55 anni con almeno un fattore di rischio cardiovascolare deve essere preso in considerazione il trattamento con ACE-inibitori, indipendentemente dai valori pressori, al fine di prevenire gli eventi cardiovascolari. **(Livello della prova I, Forza della raccomandazione A)**
- Nei diabetici con pregressi episodi di scompenso cardiaco congestizio è controindicato l'impiego della metformina e dei tiazolidinedioni. **(Livello della prova III, Forza della raccomandazione B)**

COMMENTO

Valutazione del rischio cardiovascolare globale
 Nel dicembre del 2002 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, ha pubblicato le *Linee-guida per la prevenzione cardiovascolare nel paziente diabetico*, al momento l'unico documento ufficiale italiano sull'argomento (1). Il documento, in accordo con quanto raccomandato da altre linee-guida (2-5), sottolinea 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 ar-

teriosa, 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, non suffragata quindi da dati ad hoc – rileva come gli algoritmi disponibili non siano ottimali, da un lato perché considerano il diabete come una variabile dicotomica senza riguardo per durata di malattia e grado di compenso glicemico, 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 (3).

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 (www.cuore.iss.it). Queste carte considerano la presenza/assenza del diabete, senza riguardo a durata di malattia e compenso, quindi, pur evitando la sovrastima del rischio legata al gruppo etnico, non rappresentano ancora lo strumento ottimale 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 (6). 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 (7-9).

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: ne è emerso come un aumento dell'HbA_{1c} dell'1% sia associato con un RR di 1,8 (95% CI 1,10-1,26). Il dato è limitato dalla possibilità dell'effetto del publication bias, dell'esiguo numero di studi disponibili e dell'eterogeneità degli studi stessi (10). I risultati, tuttavia, sono in accordo con quelli del trial UKPDS, denotando la presenza dell'associazione tra compenso glicemico e macroangiopatia, anche se meno forte di quella riscontrata con la microangiopatia. L'associazione tra durata di malattia e rischio cardiovascolare è stata segnalata in numerosi studi, tra i quali il Nurses' Health Study (11).

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 (3) e quelle dell'International Diabetes Federation (12), 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 3 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 (13). In Italia i diabetici tipo 2 sembrano tuttavia esposti a un rischio cardiovascolare inferiore rispetto a quello di diabetici appartenenti a popolazioni nord-europee o statunitensi. Nel Verona Diabetes Study – condotto su una coorte di 7168 soggetti con diabete mellito tipo 2 – gli SMRs (*Standardized Mortality Ratios*) di malattia cardiovascolare e di cardiopatia ischemica sono risultati pari a 1,34 e 1,41 (14). Risultati analoghi sono stati riportati nel Casale Monferrato Study (15).

Modalità di screening delle malattie cardiovascolari nel diabetico

È ancora controverso quale sia l'approccio diagnostico più efficace ed efficiente per diagnosticare la malattia coronarica silente nelle persone con diabete (16).

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 (17). Nel loro insieme, i dati della letteratura suggeriscono che 1/3 dei diabetici asintomatici ad alto rischio presenti malattia coronarica 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 (16). Bacci e coll. hanno valutato 206 paziente 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% (18).

L'ecostress è una procedura diagnostica che si è rivelata più accurata rispetto all'ECG da sforzo nella popolazione generale (19,20). 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 miocardica (21). 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 (22).

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%) (23). 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 (24).

L'ADA (25) propone l'effettuazione di test provocativi di ischemia in soggetti diabetici con:

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

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 (26,27).

Bibliografia

1. 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;14:359-17 http://www.siditalia.it/Download/Gruppi_di_Studio/Pubblicazioni/linee%20guida%20aterosclerosi.pdf (visitato il 03/04/2007).
2. Canadian Diabetes Association Clinical Practice Guidelines Expert Committee. Canadian Diabetes Association 2003 Clinical Practice Guidelines for Prevention and Management of Diabetes in Canada. *Canadian Journal of Diabetes* 2003;27(suppl 2):S58-S65.
3. Ministry of Health - New Zealand Guidelines Group Management of Type 2 Diabetes. Best Practice Evidence-based Guideline. March 2003.
4. AHA Scientific Statement. AHA guidelines for primary prevention of cardiovascular disease and stroke: 2002 up date. *Circulation* 2002;106:161-72.
5. 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 Development Consortium. March 2004.
6. 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;21:1167-72.
7. Uusitupa M, Niskanen LK, Siitonen O, Voutilainen 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.
8. 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;13:1099-105.
9. Lehto S, Ronnema 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;46:1354-59.
10. Selvin E, Marinopoulos S, Berkenblit G, Rami T, Brancati FL, Powe NR, Golden SH. Meta-analysis: glycosylated haemoglobin and cardiovascular disease in diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 2004;141:421-31.
11. Hu FB, Stampfer MJ, Solomon CG, Liu S, Willett WC, Speizer 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;161:1717-23.
12. 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 20/04/2007)
13. Grassi G, Monge L. Gli score di rischio cardiovascolare e la loro applicazione nello studio DAI. *Ann Ist Super Sanità* 2003;39:139-44.
14. 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;22:756-61.
15. 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 mortality. An Italia population-based cohort of type 2 diabetes. *Diabetologia* 1999;42:297-301.
16. 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;22:1396-400.
17. Lee DP, Fearon WF, Froelicher VF. Clinical utility of the exercise ECG in patients with diabetes and chest pain. *Chest* 2001;119:1576-81.
18. Bacci S, Vilella M, Vilella 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;147:649-54.
19. 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). *Am J Coll Cardiol* 2003;42:954-70.
20. 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;108:1404-18.
21. Penforis 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.
22. Elhendy A, Arruda AM, Mahoney DW, Pellika PA. Prognostic stratification of diabetic patients by exercise echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:1551-57.
23. 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. *Am J Coll Cardiol* 2005;45:43-49.
24. 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. *Am J Cardiol* 2002;90:827-32.

25. American Diabetes Association. Position Statement 2005. *Diabetes Care* 2005;28(suppl 1):S4-S36.
26. 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;27:1954-61.
27. Scognamiglio R, Negut C, Ramondo A, Tiengo A, Avogaro A. Detection of artery disease in asymptomatic patients with type 2 diabetes mellitus. *Am J 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)**
- ▶ 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 la ricerca della microalbuminuria annualmente nel diabete tipo 1 con durata del diabete >5 anni e in tutti i diabetici tipo 2 iniziando alla diagnosi e durante la gravidanza. **(Livello della prova VI, Forza della Raccomandazione B)**
- ▶ 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. **(Livello della prova VI, Forza della Raccomandazione B)**

Terapia

- ▶ Nel trattamento della micro- e della macroalbuminuria dovrebbero essere utilizzati gli ACE-inibitori o gli ARB, a eccezione che 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 gli ACE-inibitori e 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 (creatinemia >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)**
- ▶ L'uso dei calcioantagonisti diidropiridinici (DCCB) come terapia iniziale non è più efficace del placebo nel rallentare la progressione della nefropatia. Il loro uso nella nefropatia dovrebbe essere limitato al ruolo di terapia addizionale per ottenere un ulteriore abbassamento dei valori pressori in pazienti già trattati con ACE-inibitori o ARB. **(Livello della prova III, Forza della Raccomandazione B)**
- ▶ Nei pazienti in cui non sono tollerati gli ACE-inibitori e/o gli ARB è possibile considerare l'uso di calcioantagonisti non-diidropiridinici (NDCCB), beta-bloccanti o diuretici per il controllo dei valori pressori. **(Livello della prova VI, Forza della Raccomandazione B)**
- ▶ Se sono utilizzati un ACE-inibitore, un ARB o un diuretico 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 $<60 \text{ ml}\cdot\text{min}^{-1}\cdot 1,73 \text{ m}^{-2}$ o se vi sono difficoltà nella gestione dell'ipertensione o dell'iperpotassiemia. È necessaria la consulenza nefrologica quando il GFR è $<30 \text{ ml}\cdot\text{min}^{-1}\cdot 1,73 \text{ m}^{-2}$. **(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 ($\geq 300 \text{ mg}/24 \text{ ore}$) hanno un'elevata probabilità di sviluppare nel corso degli anni insufficienza renale 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 (6-8) e tipo 2 (9-11). Peraltro, le linee-guida SID sottolineano che l'impatto del controllo metabolico sulla progressione

della nefropatia nei suoi stadi più avanzati, pur ripetutamente descritto nel diabete tipo 1 (12), 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 (13).

Controllo pressorio

L'UKPDS ha dimostrato che il controllo della pressione arteriosa può ridurre la velocità di evoluzione della nefropatia diabetica (14). Un obiettivo pressorio di $<130/80 \text{ mmHg}$ è raccomandato dalla maggior parte delle linee-guida. Inoltre, sia le linee-guida SID sia quelle australiane raccomandano un target terapeutico inferiore a $125/75 \text{ mmHg}$ nei pazienti con proteinuria $>1\text{g}/\text{die}$ sulla base dei risultati ottenuti dallo studio MDRD (*Modification of Diet in Renal Disease*) (15).

Ampi studi prospettici randomizzati in pazienti diabetici tipo 1 hanno dimostrato che il raggiungimento di livelli pressori sistolici $<140 \text{ mmHg}$, utilizzando la terapia con ACE-inibitori, fornisce un beneficio selettivo rispetto alle altre classi di antiipertensivi, ritarda la progressione dallo stato microalbuminurico a quello della macroalbuminuria e può rallentare il declino della filtrazione glomerulare (GFR) nei pazienti con macroalbuminuria (16-18). 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 (19-21). A ulteriore supporto dell'uso di tali 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 (22). Inoltre, lo studio BENEDICT ha recentemente 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 antiipertensiva convenzionale (23). Questo risultato è convalidato dalla recente metanalisi di Strippoli e coll. (24).

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 creatinemia 1-2 settimane dopo l'inizio della terapia o dopo un aumento del dosaggio e successivamente con scadenza annuale. Il trattamento va iniziato con cautela se la creatinemia è $>3 \text{ mg}/\text{dl}$ e sospeso se l'aumento della creatinemia dopo l'inizio della terapia è maggiore del 30%. ACE-inibitori e ARB vanno utilizzati al massimo dosaggio tollerato dal paziente.

L'uso di DCCB non si è dimostrato più efficace del placebo nel rallentare la progressione della nefropatia e dovrebbe essere limitato al ruolo di terapia addizionale per ottenere un abbassamento dei valori pressori in pazienti già trattati con ACE-inibitori o ARB. Nei pazienti con albuminuria/nefropatia e intolleranza agli ACE-inibitori/ARB è possibile considerare l'uso di calcioantagonisti non-diidropiridinici, beta-bloccanti o diuretici per il controllo dei valori pressori (25-27).

Tabella 13
Anormalità nella escrezione di albumina (ADA 2007)

CATEGORIA	RACCOLTA SPOT ($\mu\text{g}/\text{mg}$ CREATININA)	RACCOLTA MINUTATA ($\mu\text{g}/\text{min}$)	RACCOLTA NELLE 24 ORE ($\text{mg}/24 \text{ ORE}$)
Normoalbuminuria	<30	<20	<30
Microalbuminuria	30-299	20-199	30-299
Macroalbuminuria	≥ 300	≥ 200	≥ 300

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 (28). Tuttavia, lo screening per microalbuminuria era eseguito annualmente solo dal 68% dei soggetti diabetici intervistati nello studio Quadri. Inoltre, in un piccolo studio condotto su diabetici tipo 2 afferenti a una ASL di Torino solo il 33% dei soggetti era sottoposto a screening e il 73% dei pazienti microalbuminurici non era in trattamento con ACE-inibitore o ARB (29).

Trattamento multifattoriale

Lo studio Steno-2 ha dimostrato come nel soggetto diabetico 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 (30).

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 (31). Le linee-guida SID, più attente alla realtà nazionale, sottolineano comunque che, per le nostre abitudini alimentari, un apporto giornaliero di 0,8 g/kg è in realtà normale o solo lievemente ridotto, sebbene sia significativamente inferiore a quanto usualmente introdotto nei paesi anglosassoni.

Screening

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. Lo screening per la 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, occorre eseguire il dosaggio della microalbuminuria.

Lo screening per la microalbuminuria può essere effettuato con tre modalità: 1) misurazione del rapporto albumina/creatinina (A/C) su un campione occasionale di urina (metodo preferito); 2) raccolta delle 24 ore con misurazione della creatinina che permette la valutazione contemporanea delle clearance della creatinina; 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 (32-33). Al contrario, la misurazione della sola albumina senza il dosaggio contemporaneo della creatinuria, è meno costosa, ma suscettibile di falsi positivi e negativi per le possibili variazioni della concentrazione urinaria e non è pertanto raccomandata. Sebbene il dosaggio del rapporto A/C sia accettato sia come test di screening che di conferma, la misurazione sulla raccolta temporizzata/24 ore è spesso preferita come test di conferma per la sua maggiore accuratezza.

Lo screening per la microalbuminuria è raccomandato annualmente nel diabete tipo 1 con durata del diabete >5 anni e in tutti i diabetici tipo 2 iniziando alla diagnosi e durante la gra-

vidanza. Infatti, nelle gravidanze complicate dal diabete, la microalbuminuria in assenza di infezioni delle vie urinarie è un forte indice predittivo di pre-eclampsia. Prima di considerare un soggetto come microalbuminurico è necessario riscontrare valori elevati in almeno due su tre test misurati nell'arco temporale di 6 mesi. Le linee-guida canadesi elencano, inoltre, una serie di condizioni (Tabella 13) che suggeriscono la presenza di nefropatia non-diabetica e che pongono indicazione alla visita nefrologica per ulteriori accertamenti.

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.

Stadiazione/monitoraggio

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

A causa della variabilità dell'escrezione urinaria di albumina (AER), prima di considerare il superamento da parte del paziente di una determinata soglia diagnostica, dovrebbero risultare anormali i risultati di due o tre test misurati nell'arco temporale di 3-6 mesi (Tabella 13). Occorre inoltre tener conto che attività fisica estrema nelle 24 ore precedenti l'esame, infezioni, febbre, scompenso cardiaco, grave iperglicemia e marcata ipertensione possono falsamente elevare i valori di AER al di sopra dei livelli basali.

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 (34) (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 (35,36), ed è finalizzata a evitare che lo screening per la sola AER porti alla mancata identificazione di un conside-

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 (ad 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 m ²)
1	Danno renale* con GFR normale o aumentato	≥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 anomalie del sedimento urinario, ematochimiche, anatomopatologiche o degli esami strumentali.

revolesse numero di casi di IRC (34). L'analisi prospettica del Casale Monferrato Study ha tuttavia messo in evidenza in una coorte di popolazione di diabetici tipo 2 il maggior ruolo predittivo sulla mortalità dell'AER rispetto all'GFR stimato (37).

La creatinina sierica da sola non dovrebbe essere usata come misura della funzionalità renale, ma piuttosto essere usata per stimare il volume filtrato glomerulare, utilizzando la formula di Cockcroft-Gault o l'equazione dello studio MDRD modificata secondo Levey (38). La stima del GFR può essere facilmente calcolata andando all'indirizzo: www.kidney.org/professionals/KDOQI/gfr_calculator.cfm.

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'ipercalcemia. 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 (39-40).

Bibliografia

- Garg JP, Bakris GL. Microalbuminuria: marker of vascular dysfunction, risk factor for cardiovascular disease. *Vasc Med* 2002;7:35-43.
- 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.
- 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;314:783-88.
- 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;156:286-89.
- Reboldi G, Quintiliani G, Buetti A. Nefropatia ed ipertensione nel diabete tipo 2. Il Diabete Mellito in Italia: Complicanze (II). *Il Diabete* 2004;16:348-58.
- 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;329:304-09.
- 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;47:1703-20.
- 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;342:381-89.
- 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):B21-29.
- 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;352:837-53.
- 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;352:854-65.
- 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;50:1651-58.
- Rossing K, Christensen PK, Hovind P, Tarnow L, Rossing P, Parving HH. Progression of nephropathy in type 2 diabetic patients. *Kidney Int* 2004;66:1596-605.
- UK Prospective Diabetes Study Group: Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *BMJ* 1998;317:703-13.
- 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;123:754-62.
- 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;329:1456-62.
- 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.
- 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;36:646-61.
- 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;345:851-60.
20. 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;345:861-69.
 21. 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;345:870-78.
 22. 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;355:253-59.
 23. 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.
 24. Strippoli GF, Craig M, Craig JC. Antihypertensive agents for preventing diabetic kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;CD004136.
 25. Berl T, Hunsicker LG, Lewis JB, Pfeffer MA, Porush JG, Rouleau JL, Drury PL, Esmatjes E, Hricik D, Parikh CR, Raz I, Vanhille P, Wiegmann TB, Wolfe BM, Locatelli F, Goldhaber SZ, Lewis EJ. Cardiovascular outcomes in the Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial of patients with type 2 diabetes and overt nephropathy. *Ann Intern Med* 2003;138:542-49.
 26. Pepine CJ, Handberg EM, Cooper-DeHoff RM, Marks RG, Kowey P, Messerli FH, Mancía G, Cangiano JL, Garcia-Barreto D, Keltai M, Erdine S, Bristol HA, Kolb HR, Bakris GL, Cohen JD, Parmley WW. A calcium antagonist vs a non-calcium antagonist hypertension treatment strategy for patients with coronary artery disease: the International Verapamil-Trandolapril study (INVEST): a randomized controlled trial. *JAMA* 2003;290:2805-16.
 27. Black HR, Elliott WJ, Grandits G, Grambsch P, Lucente T, White WB, Neaton JD, Grimm RH Jr, Hansson L, Lacourciere Y, Muller J, Sleight P, Weber MA, Williams G, Wittes J, Zanchetti A, Anders RJ. Principal results of the Controlled Onset Verapamil Investigation of Cardiovascular End Points (CONVINCE) trial. *JAMA* 2003;289:2073-82.
 28. Reboli GP. Dataset italiano dello studio EURODIAB. Il Diabete Mellito in Italia: Complicanze (II). *Il Diabete* 16:2004;358-67.
 29. 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;17:413-18.
 30. Gæde P, Vedel P, Larsen N, Jensen GVH, Parving H-H, Pedersen O. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2003;348:383-93.
 31. 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;31:954-61.
 32. 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;42:617-22.
 33. 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;25:1313-19.
 34. Kramer H, Molitch ME. Screening for kidney disease in adults with diabetes. *Diabetes Care* 2005;28:1813-16.
 35. 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;289:3273-77.
 36. 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;43:649-55.
 37. 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;50:941-8.
 38. 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;130:461-70.
 39. Levinsky NG. Specialist evaluation in chronic kidney disease: too little, too late. *Ann Intern Med* 2002;137:542-43.
 40. 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 due 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 necessitano 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.

(Livello di 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 o 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 o una retinopatia più grave.

(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 50% di rischio di grave perdita di vista o necessità di intervento di vitrectomia. **(Livello della prova VI, 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 due anni, se la retinopatia diabetica non è presente, annuale se è presente una retinopatia diabetica background lieve-moderata. **(Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B)**; più precoce (3-6 mesi), se si sono manifestate nuove lesioni o se le lesioni sono peggiorate rispetto all'ultimo controllo; in pre-

senza 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% di cui più di un terzo 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 socio-sanitario (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). 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 (15-16).

Uno dei principali motivi della necessità di sottoporre i pazienti a screening per la retinopatia diabetica è l'ormai associata 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 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 derivate dalla chirurgia laser panretinica, tale terapia è stata consigliata principalmente per gli occhi che si avvicinano o raggiungono le caratteristiche di alto rischio.

Tuttavia, se viene eseguito un accurato follow-up, la fotocoagulazione panretinica non è indicata nella RDNP. Quando, invece, la retinopatia è più grave, la fotocoagulazione sistemica 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 50% quando viene praticata una fotocoagulazione laser. 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 LG sulla Retinopatia Diabetica prodotte dal NICE e dalla SID descrivono anche le indicazioni e i tempi consigliati per le consulenze oculistiche (17,18).

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;15:1875-91.
5. Klein R, Klein BEK, Moss SE, et al. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. IV. Diabetic macular edema. *Ophthalmology* 1984;91:1464-74.
6. Porta M. Retinopatia Diabetica. *Il Diabete* 2004;16:343-47.
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;72:341-46.

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, Algvare PV, Rosenqvist U. New blindness in diabetes reduced by more than one-third in Stockholm County. *Diabetic Med* 1997;14:732-40.
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;329:977-86.
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;12:352:854-65.
13. Klein R, Moss SE, Klein BEK, et al. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. XI. The incidence of macular edema. *Ophthalmology* 1989;96:1501-10.
14. Moss SE, Klein R, Klein BEK. Ten-year incidence of visual loss in a diabetic population. *Ophthalmology* 1994;101:1061-70.
15. Fong DS, Aiello LP, Ferris FL 3rd, Klein R. Diabetic retinopathy. *Diabetes Care* 2004;27:2540-53.
16. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group: Effect of pregnancy on microvascular complications in the diabetes control and complications trial. *Diabetes Care* 2000;23:1084-91.
17. 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. <http://guidance.nice.org.uk/CGE> (visitato il 14/03/2007).
18. 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 03/04/2007).

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

- ▶ Lo screening della polineuropatia sensitivo-motoria simmetrica distale cronica deve essere effettuato utilizzando semplici test clinici, quali la valutazione del-

la 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

- ▶ Per alleviare il dolore della neuropatia periferica possono essere usati anticonvulsivanti e antidepressivi serotoninergici-noradrenergici e triciclici (farmaci di prima scelta) e oppioidi (farmaci di seconda scelta). **(Livello della prova I, Forza della raccomandazione A)**

COMMENTO

Polineuropatia simmetrica distale (DPN)

La DPN 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, il BMI, il fumo di sigaretta e il consumo di alcol (3). Negli

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 all'alluce	Presente = 0 Ridotta = 0,5 Assente = 1

Test positivo: >2 punti.

ultimi anni sono state proposte numerose classificazioni della DPN; di queste, 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 diagnosi di DPN può essere formulata tramite un accurato esame clinico, da ripetersi annualmente, che valuti la sensibilità periferica (dolorifica, termica, pressoria, vibratoria), i riflessi osteo-tendinei achillei e la forza muscolare. La combinazione di più test ha una sensibilità pari all'87%. 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).

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 trat-

tamento; in caso di inefficacia o di eventi avversi, infatti, è necessario il passaggio da una classe di farmaci a un'altra.

Gli antidepressivi triciclici sono tra i farmaci utilizzati da più tempo: l'uso dell'amitriptilina e dell'imipramina è stato convalidato da numerosi trial controllati e randomizzati (8). Sebbene essi siano poco costosi e generalmente efficaci nel trattamento del dolore neuropatico, gli effetti collaterali, in particolare quelli anticolinergici (secchezza delle fauci, ritenzione urinaria, ecc.), in molti casi ne limitano l'uso. Sono anche comuni gli effetti centrali, come l'astenia, quelli cardiaci (aritmie) e l'ipotensione ortostatica. È quindi consigliabile iniziare la terapia con bassi dosaggi del farmaco, incrementando progressivamente la dose (dose media 75-100 mg/die).

Gli anticonvulsivanti sono altri presidi terapeutici importanti. Tra questi è utilizzato da alcuni anni il gabapentin che in due studi controllati nella DPN ha dimostrato efficacia sul dolore neuropatico superiore al placebo e uguale o superiore all'amitriptilina (11). L'efficacia del pregabalin nel dolore neuropatico periferico è stata valutata in diversi studi, randomizzati, in doppio cieco, per gruppi paralleli confrontati verso placebo e il farmaco è stato recentemente commercializzato nel nostro paese per il trattamento del dolore neuropatico (10).

Quali farmaci di seconda scelta, possono essere presi in considerazione gli oppioidi (tramadolo, ossicodone) (3, 11).

Neuropatia vegetativa (DAN)

La DAN è una complicanza frequente del diabete mellito e si associa a un'umentata mortalità (12). Si ritiene che interessi circa il 20% dei pazienti, ma 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 QTc prolungato o erano affetti da neuropatia vegetativa (14). Queste importanti osservazioni sottolineano la 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. A livello cardiocircolatorio è possibile riscontrare tachicardia a riposo, intolleranza all'esercizio fisico, ipotensione ortostatica, ischemia cardiaca silente, sindrome da denervazione cardiaca e morte improvvisa. La localizzazione gastrointestinale può provocare disfagia, gastroparesi, stipsi, diarrea, incontinenza fecale, e quella urogenitale disfunzione vescicale e disfunzione erettile. Inoltre, 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.

Lo screening può essere effettuato con l'ausilio di una batteria di semplici e riproducibili test cardiovascolari, proposti da Ewing negli anni '70, che si basano sulla modificazione della frequenza cardiaca o della pressione arteriosa; mentre i primi esplorano prevalentemente la funzione cardiaca vagale, il test dell'i-

Tabella 17
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 aperta 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

potensione 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 all'età, nonché cautela nell'interpretazione dei risultati in presenza di condizioni quali insufficienza respiratoria, scompenso cardiaco, uso di farmaci quali diuretici, alfa1,2, psicofarmaci.

Per uno screening ambulatoriale possono essere utilizzati tre test, la cosiddetta batteria ridotta dei test di Ewing (Tabella 17) (15). Si suggerisce l'utilizzo del test dell'ipotensione ortostatica + due test della frequenza cardiaca (*deep breathing* + manovra di Valsalva o *lying-to-standing*).

Bibliografia

- Fedele D, Comi G, Coscelli C, Cucinotta D, Feldman EL, Ghirlanda G, Greene DA, Negrin P, Santeusano F. A multicenter study on the prevalence of diabetic neuropathy in Italy. Italian Diabetic Neuropathy Committee. *Diabetes Care* 1997;20:836-43.
- 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.
- 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;28:956-62.
- Feldman EL, Stevens MJ, Thomas PK, Brown MB, Canal N, Green DA. A practical two step quantitative clinical and electrophysiological assessment for the diagnosis and staging of diabetic neuropathy. *Diabetes Care* 1994;17:1281-89.
- American Diabetes Association: Standards of Medical Care in Diabetes. *Diabetes Care* 2007;30(suppl):S4-S41.
- Canadian Diabetes Association: Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Management of Diabetes in Canada. *Can J Diabetes* 2003;27(suppl 2):S21-S23.
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network, SIGN 55: Management of Diabetes. Edinburgh, 2001. <http://sign.ac.uk/pdf/sign55.pdf> (visitato il 14/03/2007).
- McQuay HJ, Tramer M, Nye BA, Carroll D, Wiffen PJ, Moore RA. A systematic review of antidepressants in neuropathic pain. *Pain* 1998;75:160-61.
- 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.
- 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;110:628-33.
- 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):S12-25.
- Vinik AI, Maser RE, Mitchell BD, Freeman R. Diabetic Autonomic Neuropathy. *Diabetes Care* 2003;26:1553-79.
- 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;48:164-67.
- 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;23:1381-83.

15. Ewing DJ, Martyn CN, Young RJ, Clarke BF. The value of cardiovascular autonomic function tests: 10 years experience in diabetes. *Diabetes Care* 1985;8:491-98.

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 (testosterone, 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 multi-dimensional scale for assessment of erectile dysfunction. *Urology* 1997;49:822-30.
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: 319-26.
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, Sadosky R, Shabsigh R. Sexual dysfunction and cardiac risk (the Second Princeton Consensus Conference). *Am J Cardiol* 2005; 96, 313-21.
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, Santeusano 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, 1973-77.
6. Fedele D, Bortolotti A, Coscelli C, Santeusano 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, 524-31.
7. Fedele D, Coscelli C, Cucinotta D, Forti G, Santeusano F, Viaggi S, Fiori G, Velona T, Lavezzari M; Diade Study Group. Incidence of erectile dysfunction in Italian men with diabetes. *J Urology* 2001; 166, 1368-71.
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, 284-91.
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 Urol* 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. L'ispezione dei piedi nei pazienti a elevato rischio, invece, 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 18 e Tabella 19). **(Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B)**
- A tutti i diabetici deve essere garantito un programma educativo sul piede diabetico (Tabella 20). **(Livello della prova I, Forza della raccomandazione A)**
- 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 diabeti-

ci 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 pedii e la misurazione dell'indice caviglia/braccio (ABI). **(Livello della prova III, Forza della raccomandazione B)**

Trattamento

- Nei diabetici ad alto rischio, specie se con ulcere in atto o pregresse, è necessario un approccio multidisciplinare. **(Livello della prova I, Forza della raccomandazione A)**
- 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)**
- ▶ Nel trattamento dell'ulcera neuropatica plantare, in assenza di ischemia (TcPO₂ >30 mmHg), è indicato l'uso di un apparecchio deambulatore 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 tre a sei 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 ad un'amputazione.

(Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B)

- ▶ L'ossigenoterapia iperbarica sistemica è indicata per il salvataggio d'arto nel trattamento delle gravi infezioni. **(Livello della prova III, Forza della raccomandazione C)**
- ▶ La VAC (*vacuum-assisted closure*) terapia è indicata 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 18
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 19
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: <ul style="list-style-type: none"> – ispezionare entrambi i piedi; garantire i presidi 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: <ul style="list-style-type: none"> – ispezionare entrambi i piedi; garantire presidi 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 20
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). Sono fattori di rischio per il piede diabetico le complicanze microangiopatiche, macroangiopatiche (vasculopatia periferica), le deformità a carico del piede e le pregresse ulcere o amputazioni (1,3-5). Sono più frequentemente colpiti i soggetti di sesso maschile, quelli con maggior durata della malattia e scarso compenso metabolico, di basso livello socio-economico (1).

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 una 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 21). Lo studio QUED, che ha coinvolto 3564 pazienti con diabete tipo 2, reclutati da 125 centri diabetologici italiani e da 103 medici di medicina generale, ha mostrato come più del 50% dei pazienti non fosse mai stato sottoposto a un'ispezione dei piedi, mentre il 28% riferiva di non essere mai stato educato alla cura dei piedi. Il 6,8% dei soggetti era affetto da complicanze agli arti inferiori. È emersa, inoltre, una spiccata tendenza da parte dei medici a effettuare controlli dei piedi in pazienti maschi e in trattamento insulinico, nei quali erano già presenti complicanze ai piedi, ma non in quelli con neuropatia diabetica o vasculopatia periferica (6). Gli *Annali AMD 2006* evidenziano come lo screening annuale del piede venga effettuato solamente nel 46% dei pazienti, anche se tale percentuale può essere considerata parzialmente falsata dalla incompleta registrazione dei dati (7). 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 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 tipo 2.

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

Tabella 21
Organizzazione dei livelli di assistenza per il piede diabetico

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

(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.

Numerose evidenze scientifiche hanno dimostrato che la regolare ispezione del piede e la rilevazione della sensibilità attraverso il monofilamento di Semmes-Weinstein sono in grado di prevenire la comparsa delle lesioni al piede (1-5,11,13).

Vasculopatia

La vasculopatia periferica predispone alla comparsa dell'ulcera e si associa a una 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, 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). Altre tecniche non invasive, come l'ecocolordoppler degli arti inferiori e l'ossimetria transcutanea, sono più specifiche e possono meglio definire l'entità della vasculopatia (1,2,4,14).

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.

L'angioplastica periferica 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 mostrato 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).

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 presidio 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 ad 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 segnaliamo 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 1 anno, senza, peraltro, giustificarne un uso routinario (31). L'ossigenoterapia iperbarica sistemica è attualmente indicata per il salvataggio d'arto nel trattamento delle gravi infezioni del piede in associazione al tratta-

mento medico e chirurgico dell'infezione, dopo procedure di ri-vascularizzazione o quando la ri-vascularizzazione non sia possibile, mentre non è indicata nelle ulcere non ischemiche (32).

Tra le tecniche innovative va segnalata la VAC (*vacuum-assisted closure*) terapia, che attraverso la creazione di una pressione negativa sulla ferita, si è rivelata essere 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).

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. <http://www.aemmedi.it/linee-guida-e-raccomandazioni/index.asp?anno=2005> (visitato il 03/05/2007)
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 <http://www.staff.newcastle.ac.uk/philip.home/IDF%20GGT2D.pdf> (visitato il 14/03/2007).
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;19:319-27.
7. Annali AMD 2006. http://www.infodiabetes.it/congressi_nazionali/2006/roma/index.html. (visitato il 14/03/2007).
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;12:331-36.
10. Faglia E, Caravaggi C, Marchetti R, Mingardi R, Morabito A, Piaggese 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;22:1310-14.
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;28:956-62.
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;352:837-53.
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;26:3333-40.
15. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. SIGN 55: Management of Diabetes. Edinburgh; 2001. <http://www.sign.ac.uk/guidelines/fulltext/55/index.html> (visitato il 14/03/2007).
16. Diabetes Australia: Evidence Based Guidelines for the Management of Type 2 Diabetes Mellitus: http://www.diabetesaustralia.com.au/_lib/doc_pdf/NEBG/foot/foot-part-6.pdf; http://www.diabetesaustralia.com.au/_lib/doc_pdf/NEBG/foot/foot-problems-search-strategy-table.pdf (visitato il 14/03/2007).
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;29:620-27.
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;252:225-32.
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;366:1925-34.
20. van Schie CH. A Review of the Biomechanics of the Diabetic Foot. *Int J Low Extrem Wounds* 2005;4:160-70.
21. Adler AI, Borko 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; 22:1019-22.
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;26:3284-7.
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. Piaggese 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;23:1746-51.

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;24:1019-22.
29. Falanga V. Wound healing and its impairment in the diabetic foot. *Lancet* 2005;366:1736-43.
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;19:1338-43.
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;26:2378-82.
33. Armstrong DG, Lavery LA. Negative pressure wound therapy after partial diabetic foot amputation: a multicentre, randomised controlled trial. *Lancet* 2005;366:1704-10.
34. Caravaggi C, De Giglio R, Tritelli C, Sommara 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; 26:2853-59

VII. CURA DEL DIABETE IN POPOLAZIONI SPECIFICHE

A. LA 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)**

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

- Alla diagnosi eseguire le determinazioni 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)**

Iperensione

- 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

- Nei 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) con 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 l'età di 10 anni, 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 beta-cellule (GADA, IA2, antiinsulina). 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 DMT1 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 adole-

scenti 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. Nel momento della 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 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 dell'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 la terapia insulinica si rimanda al capitolo dedicato alla Terapia farmacologica del diabete. 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 22.

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%. Il 54% dei soggetti era in terapia con 4 o più iniezioni, il 38% con 3 iniezioni, il 7% con 2 iniezioni e solo l'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 (7,8). Nei pazienti con patologia autoimmune mul-

Tabella 22
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 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})

tipa e/o familiarità per poliendocrinopatie autoimmuni può essere opportuna la ricerca degli anticorpi antisurrene e anti-mucosa gastrica (PCA).

Screening e gestione delle complicanze croniche
 Lo screening della microalbuminuria può essere effettuato analizzando il rapporto albuminuria/creatininuria su un campione casuale di urine o come escrezione urinaria di albumina su raccolta temporizzata notturna o come concentrazione di albumina sulle prime urine del mattino.

Nei bambini l'ipertensione è definita come un valore medio di pressione sistolica o diastolica, riscontrato in almeno 3 giorni diversi, $\geq 95^{\circ}$ 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/o dell'individuo di realizzarla. Il coinvolgimento familiare nel diabete rimane una componente importante per la 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 (CSII). Per ulteriori approfondimenti si consigliano il *Position Statement* dell'ADA (9) e la pubblicazione del National Diabetes Education Program (10).

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 (11,12). 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 (13) 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 Società Italiana di Endocrinologia e Diabetologia Pediatrica (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 beta-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 (14) 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 (15,16). 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 (17,18).

Bibliografia

- 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;24:1210-16.
- Lorini R, Vanelli M. Normal values of first-phase insulin response to intravenous glucose in healthy Italian children and adolescents. *Diabetologia* 1996;39:370-71.
- 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;28:186-212.
- 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. Ed. Pacini Editore-Medicina, 2000. Versione on-line disponibile al www.d4pro.com/diabetesguidelines/ispad/Downloads/ISPAD_Italy.pdf (visitato il 10/03/2007)
- 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;28:692-99.
- American Diabetes Association: Standards of Medical Care in Diabetes (Position Statement). *Diabetes Care* 2007;30(suppl 1):S4-S41.
- 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;27:1294-98.
- 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.
- American Diabetes Association: Diabetes care in the school and day care setting (Position Statement). *Diabetes Care* 2007;30(suppl 1):S66-S73.
- National Diabetes Education Program: Helping the student with diabetes succeed: a guide for school personnel [article online]. Available at http://www.ndep.nih.gov/diabetes/pubs/Youth_NDEPSchoolGuide.pdf (visitato il 10/03/2007).
- 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;136:664-72.
- 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.
- 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;26:118-24.
- American Diabetes Association: Type 2 diabetes in children and adolescents (Consensus Statement). *Diabetes Care* 2000;23: 381-89.
- 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.
- Kay JP, Alemzadeh R, Langley G, D'Angelo L, Smith P, Holshouser S. Beneficial effects of metformin in normoglycemic morbidly obese adolescents. *Metabolism* 2001;50:1457-61.
- 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 (KIR6.2) gene. *Diabetologia* 2006;49:2210-31.
- 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;355:467-77.

B. LA CURA DEL DIABETE PRIMA E DURANTE LA GRAVIDANZA

RACCOMANDAZIONI

- Tutte le donne diabetiche 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 diabetica 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. **(Livello della prova III, 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'assenza di effetti teratogeni. **(Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B)**

► Gli analoghi dell'insulina ad azione rapida aspart e lispro possono essere mantenuti o introdotti in terapia durante la gravidanza; non vi sono invece, 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)**

► L'uso di ACE-inibitori, ARB e statine non è consentito in gravidanza: questi farmaci, quindi, devono essere sospesi prima del concepimento. **(Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B)**

► Gli obiettivi glicemici da raggiungere durante la gravidanza in donne con diabete gestazionale o pre-gestazionale (tipo 1 o tipo 2) sono i seguenti:

- ≤95 mg/dl a digiuno;
- ≤140 mg/dl un'ora dopo i pasti;
- ≤120 mg/dl due ore dopo i pasti.

(Livello della prova VI, 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)**

► Le donne con diabete pre-gestazionale tipo 1 devono essere trattate con pluri-somministrazioni di insulina sc o con l'utilizzo del microinfusore (CSII). Anche nel diabete pre-gestazionale tipo 2 l'ottimizzazione del compenso rende generalmente necessaria l'adozio-

ne di una terapia insulinica intensiva. **(Livello della prova I, Forza della raccomandazione A)**

► 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. Schemi semplificati, a "scacchiera" possono essere utilizzati nel diabete gestazionale trattato con sola dieta. **(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. **(Livello della prova V, Forza della raccomandazione B)**

► La terapia nutrizionale in gravidanza deve essere personalizzata, tenendo conto sia delle abitudini alimentari della donna diabetica sia del BMI pre-gravidico. 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)**

◆ COMMENTO

Il documento fa riferimento prevalentemente agli *Standard of care* ADA 2006, per quanto riguarda la cura pre-concezionale. Per la gestione durante la gravidanza ci si è basati sulle posizioni espresse in questi anni dal Gruppo di Studio SID Diabete e Gravidanza e sulle *2003 Clinical Practice Guidelines* della Canadian Diabetes Association.

Dimensioni del problema

Si stima che circa il 6-7% delle gravidanze di donne europee sia complicato dal diabete mellito, rappresentato nel 97,5% dei casi da diabete gestazionale e solo in 0,25% dei casi da diabete pre-gestazionale (tipo 1 o tipo 2) (1). Sulla base dei dati di prevalenza nazionali (2), si stima che ogni anno in Italia si verifichino circa 40.000 gravidanze complicate da diabete gestazionale e circa 1300 da diabete pre-gestazionale.

In accordo con i dati europei, anche 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 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 morbidità 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 (3). Le principali malformazioni congenite si determinano nelle prime 7-8 settimane di gestazione (4). Un'analoga relazione esiste fra scompenso diabetico pre-concezionale e tasso di abortività precoce (5). 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 una aumentata incidenza di malformazioni maggiori (6).

Studi non randomizzati hanno dimostrato la possibilità di ridurre significativamente l'incidenza di malformazioni con programmi di intervento pre-concezionali (3,7-10). 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% (11).

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 programma 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, clearance della creatinina <30 ml/min), gastroparesi diabetica.
- Valutazione psicosociale.
- Sospensione di farmaci potenzialmente tossici: ACE-inibitori, sartani, statine. È stata recentemente dimostrata una tossicità degli ACE-inibitori già nelle prime settimane di gestazione (12); 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; su questa base si considera non prudente un 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 (sempre nel diabete pre-gestazionale tipo 1, molto spesso nel diabete pre-gestazionale tipo 2) con pluri-somministrazioni 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 contracccezione fino all'ottimizzazione del compenso glicemico.

Trattamento del diabete in 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 (13); 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 (14).

Obiettivi glicemici

Anche se recenti segnalazioni, basate sul controllo intensificato su sangue capillare (15) o sull'uso del monitoraggio continuo del glucosio (16), 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 23).

Tabella 23

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 (17-20).

La dieta deve essere personalizzata in relazione alle abitudini alimentari e al BMI pre-gravidico (Tabella 24).

Tabella 24

Fabbisogno energetico e incremento di peso raccomandato

STRUTTURA	BMI (kg/m ²)	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

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 grammi/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 farmacologica di ferro e l'utilizzo di sale iodato.

Sono sconsigliati l'assunzione di bevande alcoliche e di caffeina in quantità superiore a 300 mg/dl, 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 (21). 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 36^a settimana (l'aumento complessivo può essere del 100% o maggiore); il profilo glicemico tende poi a stabilizzarsi con il progredire della gravidanza.

Schemi di terapia insulinica

Le donne con diabete pre-gestazionale tipo 1 devono essere trattate con pluri-somministrazioni di insulina con schemi di tipo basal/bolus. È necessaria l'impostazione di piani terapeutici individuali, indipendenti dallo schema in corso prima della gravidanza; una suddivisione indicativa del fabbisogno insulinico totale in gravidanza può 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 pre-prandiali, 1-3 somministrazioni/die.

Anche in questo caso rimane essenziale l'adeguamento delle dosi in relazione al controllo glicemico giornaliero (22).

Nel diabete gestazionale, se gli obiettivi glicemici non vengono raggiunti dopo 2 settimane di dieta seguita correttamente, deve essere iniziata terapia insulinica. In questa decisione possono essere considerati anche parametri ecografici di crescita fetale, considerati indici indiretti di insulinizzazione fetale (23-25). In funzione dell'andamento glicemico, sono possibili schemi insulinici semplificati, a 1 o 2 iniezioni, ma può essere necessario un approccio intensificato sovrapponibile a quello del diabete pre-gestazionale.

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 (26,27); recentemente, però, dati del tutto rassicuranti sono stati ottenuti anche per aspart, così che, riportando l'indicazione della European Agency for the Evaluation of Medical Products (EMA), nella "scheda tecnica" del prodotto (Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto, RCP) è ora detto espressamente che il farmaco "può essere usato in gravidanza". 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. Per la limitatezza di osservazioni cliniche condotte in gravidanza (solo *case reports*, relativi esclusivamente a glargine, nulla per quanto riguarda detemir) questi analoghi non possono ancora essere considerati sicuri; il loro eventuale impiego in gravidanza deve avvenire dietro esplicito consenso da parte della donna, adeguatamente informata in relazione al rapporto rischio/benefici.

Terapia insulinica con microinfusore (CSII)

L'uso del microinfusore insulinico in gravidanza ha registrato negli ultimi anni un continuo incremento, soprattutto in fase di programmazione. Anche se mancano al momento trial clinici randomizzati, alcuni 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 (28). È inoltre segnalata un'ottima accettazione da parte delle pazienti, con ricadute positive sulla qualità di vita.

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. Nel diabete gestazionale l'autocontrollo va iniziato immediatamente dopo la diagnosi. 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. Schemi semplificati, a "scacchiera", possono essere utilizzati nel diabete gestazionale trattato con sola dieta. La glicemia post-prandiale è di estrema importanza e deve essere preferibilmente controllata dopo 1 ora dal pasto (29).

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 chetonomia al risveglio.

I controlli ambulatoriali diabetologici devono essere effettuati ogni 2 settimane o più spesso in caso di instabilità; 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 urinocoltura.

Il diabete pre-gestazionale richiede poi una serie di indagini aggiuntive:

- ▶ il controllo della funzionalità tiroidea (T4 libera, TSH) a inizio gravidanza, eventualmente da ripetere secondo le necessità;
- ▶ il controllo delle complicanze microangiopatiche, che richiede una misurazione a ogni trimestre della clearance della creatinina 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.

Bibliografia

1. 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 Dunitz-Taylor & Francis Group 2003;64-89.
2. Lapolla A, Dalfrà MG, Lencioni C, Di Cianni G. Epidemiology of diabetes in pregnancy: a review of Italian data. *Diabetes Nutr Metab* 2004;17:358-67.
3. Kitzmiller JL, Gavin LA, Gin GD, Jovanovic-Peterson L, Main EK, Zigrang WD. Preconception care of diabetes: glycemic control prevents congenital anomalies. *JAMA* 1991;265:731-36.
4. Mills JL, Baker L, Goldman AS. Malformations in infants of diabetic mothers occur before the seventh week. Implications for treatment. *Diabetes* 1979;28:292-93.
5. Kitzmiller JL, Buchanan TA, Kjos S, Combs CA, Ratner RE. Preconception care of diabetes, congenital malformations, and spontaneous abortions. *Diabetes Care* 1996;19:514-41.
6. American Diabetes Association – Preconception Care of woman with diabetes in pregnancy. *Diabetes Care* 2004;27(suppl 1):S76-78.
7. 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.
8. Rosenn B, Miodovnik M, Combs CA, Houry J, Siddiqi TA. Pre-conception management of insulin-dependent diabetes: improvement of pregnancy outcome. *Obstet Gynecol* 1991;77:846-49.
9. Tchobrousky 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. *Diabetes Metab* 1991;17:287-94.
10. 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;16:450-55.
11. Diabetes and Pregnancy Group France: French multicenter survey of outcome of pregnancy in women with pregestational diabetes. *Diabetes Care* 2003;26:2990-93.
12. 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;354:2443-51.
13. DCCT: pregnancy outcome in the diabetes control and complication trials. *Am J Obstet Gynecol* 1996;174:1343-53.
14. Casson IF, Clarke C A, Howard C V, McKendrick O, Pennycok S, Pharaoh P O, Platt M J, Stanistret M, Dan-Velszen D, Walkinshaw. Outcomes of pregnancy in insulin dependent diabetic women: results of a five year population cohort study. *BMJ* 1997;315:275-78.
15. 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;24:1319-23.
16. Yogev Y, Ben Haroush A, Chen R, Rosenn B, Hod M, Langer O. Diurnal glycemic profile in obese and normal weight nondiabetic pregnant women. *Am J Obstet Gynecol* 2004;191:949-53.
17. 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. <http://www.aemmedi.it/linee-guida-e-raccomandazioni/pdf/2006-terapia-dietetica-gravidanza-diabetica.pdf> (visitato il 10/03/2007).
18. 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;102:1479-88.
19. 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.
20. Istituto nazionale di ricerca per gli alimenti e la nutrizione (INRAN). Linee-guida per una sana alimentazione italiana. Revisione 2003. http://www.inran.it/servizi_cittadino/stare_bene/guida_corretta_alimentazione/ (visitato il 10/03/2007).
21. Kitzmiller JL, Jovanovic L. Insulin therapy in pregnancy. In Hod M, Jovanovic L (eds). Textbook of diabetes in pregnancy. London, Martin Dunitz –Taylor & Francis Group 2003;359-78.
22. American Diabetes Association. Use of insulin during pregnancy in preexisting diabetes. In: Medical management of pregnancy complicated by diabetes (3rd ed). American Diabetes Association, Alexandria 2003;88-98.
23. 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;24:1904-10.
24. Schaefer-Graf UM, Kjos S, Fauzan OH, Buhling KJ, Siebert G, Buhner 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.
25. 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;30:237-44.
 26. Gamson K, Chia S, Jovanovic L. The safety and efficacy of insulin analogs in pregnancy. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2004;15:26-34.
 27. Lapolla A, Dalfrà M, Fedele D. Insulin therapy in pregnancy complicated by diabetes: are insulin analogs a new tool? *Diabetes Metab Res Rev* 2005;21:241-52.
 28. 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.
 29. 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;333:1237-41.

C. LA 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 con valori di creatininemia $\geq 1,5$ mg/dl ($\geq 1,4$ mg/dl nel sesso femminile), o livelli di clearance della creatinina indicativi di ridotta

funzionalità renale, 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 della creatininemia dovrebbe essere effettuato almeno una volta all'anno e in occasione di ogni incremento posologico. In soggetti di età ≥ 80 anni o con ridotta massa muscolare è preferibile la misurazione della clearance della creatinina. **(Livello della prova VI, Forza della raccomandazione C)**

Il rischio cardiovascolare e il trattamento farmacologico

- ▶ Alla prima visita, in tutti i pazienti 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 antiipertensiva, 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 antiipertensivo dovrebbe essere instaurato e titolato gradualmente. **(Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B)**
- ▶ In diabetici anziani in terapia con ACE-inibitori o sartani dovrebbero essere effettuati controlli della funzionalità renale 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, co-

munque, almeno annualmente. **(Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B)**

La valutazione funzionale

- ▶ Il paziente anziano con diabete tipo 2 dovrebbe avere 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 comorbidità 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 socio-economico 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

Obiettivi fondamentali per la cura dei pazienti diabetici anziani ospiti nelle Residenze Sanitarie Assistenziali (RSA) 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 e opportunità per mettere in grado i pazienti di gestire la propria condizione diabetica, ove ciò sia possibile e utile;
- ▶ raggiungere un controllo metabolico soddisfacente (se non ottimale), evitando sia iper- sia 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 2006 e le linee-guida europee dell'European Diabetes Working Party for Older People (2).

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, una percentuale >10% degli ultrasessantacinquenni ha il diabete, ma il gruppo è estremamente eterogeneo per durata di malattia, comorbilità e aspettativa di vita. La prevalenza della malattia è in evidente aumento, soprattutto nelle fasce di età più avanzata: i dati del *Casale Monferrato Study* (3) 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 2006* "Indicatori di qualità dell'assistenza diabetologica in Italia", i quali mostrano come negli 86 centri antidiabetici che hanno partecipato allo studio, su 123.863 pazienti visti nel 2004, oltre la metà sia rappresentata da soggetti con età maggiore di 65 anni. In particolare il 33,35% degli analizzati appartiene alla fascia compresa tra 65 e 75 anni e il 22,26% 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 carenti studi clinici controllati sui benefici 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 (4,5). 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 della 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 (6), mancano evidenze cliniche sulla sua utilità in soggetti trattati con sola dieta o con ipoglicemizzanti orali (7). 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 (2). 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 ≥ 190 mg/dl, colesterolo LDL ≥ 115 mg/dl, trigliceridi ≥ 205 mg/ml.

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 (8-10) - hanno evidenziato come la terapia antiipertensiva 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 (11).

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 (12). 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 (13,14). 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 (15).

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 (16) – l'uso di questo farmaco 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 creatinemia elevata, il farmaco deve essere sospeso.

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 dovrebbero essere utilizzati nei pazienti con scompenso cardiaco congestizio (NYHA Classi III e IV).

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 antiipertensiva

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 (17,18); è pertanto indicato un controllo periodico degli indici di funzionalità renale 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 ≤ 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 ≤ 100 mg/dl, andrebbe aggiunta terapia farmacologica;
- colesterolo LDL ≥ 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

Gli anziani con diabete hanno un rischio più elevato di comorbilità e quindi di essere affetti dalle comuni sindromi geriatriche come l'*adverse drug reactions* da polifarmacoterapia, la depressione, il decadimento cognitivo e la demenza, l'incontinenza urinaria e fecale, le cadute traumatiche, la sincope e il dolore cronico misto. 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, Sarkisian 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. Clinical Guidelines for Type 2 Diabetes Mellitus European Union Geriatric Medicine Society. <http://www.eugms.org/documents/clinicalguidelinediabetes.pdf> (visitato il 09/03/2007).
3. 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; [Epub ahead of print] (visitato il 13/03/2007).
4. 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;352:837-53.
5. 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;321:405-12.
 6. American Diabetes Association. Selfmonitoring of blood glucose. *Diabetes Care* 1994;17:81-86.
 7. 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;20:1482-86.
 8. Lindholm LH, Hansson L, Ekblom 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;18:1671-75.
 9. Tuomilehto 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;340:677-84.
 10. 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;359:1004-10.
 11. 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.
 12. 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.
 13. 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.
 14. 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;20:1503-11.
 15. 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: 252-59.
 16. 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.
 17. 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;78:902-07.
 18. 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.

VIII. CURA DEL DIABETE IN CONTESTI SPECIFICI

A. LA 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 di 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 di 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 di 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 di 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, i principi dell'autocontrollo – deve essere fornito al diabetico prima della dimissione. **(Livello di 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 di 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: valori glicemici il più possibile vicini a 110 mg/dl e in ogni caso <180 mg/dl. **(Livello di prova II, Forza della raccomandazione B)**

– Pazienti in situazione non critica: valori glicemici preprandiali il più possibile vicini a 90-130 mg/dl, postprandiali <180 mg/dl. **(Livello di prova VI, Forza della raccomandazione B)**

- ▶ In alcune situazioni cliniche a elevato rischio di ipoglicemia è opportuno un raggiungimento graduale degli obiettivi glicemici. **(Livello di 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 di prova VI, Forza della raccomandazione B)**
- ▶ La terapia insulinica per via sottocutanea deve preferibilmente seguire uno schema programmato, frequentemente adattato ai valori glicemici rilevati. 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*) non è raccomandato in quanto poco efficace. **(Livello di prova IV, 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. **(Livello di 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 di 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 di prova VI, Forza della raccomandazione B)**

COMMENTO

Il documento fa riferimento prevalentemente agli *Standards of care* ADA 2006. A sua volta, questo documento era basato per buona parte su una *technical review* di Clement (1), e sugli atti di una conferenza della American Association of Clinical Endocrinologists (2,3).

Dimensioni del problema

A livello internazionale la prevalenza del diabete negli adulti ospedalizzati non è nota con precisione, anche se è stimata tra il 12 e il 25%. Nel 2000 il 12,4% delle dimissioni negli USA era riferita a pazienti con diabete. Anche la situazione italiana è nota solo in modo parziale e incompleto (4). Nel 1999 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. 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:

- diabete mellito noto preesistente al ricovero;
- diabete mellito di prima diagnosi durante la degenza, persistente dopo la dimissione;
- 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 outcome

Numerose evidenze si sono accumulate sull'associazione tra i livelli glicemici durante la degenza ospedaliera e l'outcome 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 una 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. Le attuali indicazioni dell'ADA suggeriscono per il paziente ricoverato un obiettivo glicemico compreso fra 90 e 130 mg/dl a digiuno e <180 mg/dl post-prandiale; altri autori consigliano invece un atteggiamento più

permissivo – alla luce anche del rischio di eventi ipoglicemici – fissando un range pre-prandiale fra 90 e 150 mg/dl, senza indicazioni rigide per la fase post-prandiale (8).

Unità coronariche e di terapia intensiva medica

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 1 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).

Altri studi sono stati condotti in unità di terapia intensiva mediche, su casistiche miste, prevalentemente respiratorie. In quest'ambito i range glicemici proposti sono 100-139 (14) o 80-110 mg/dl (15); quest'ultimo target, identico a quello utilizzato anni prima in una unità di cura intensiva chirurgica (16) ha consentito, in un trial randomizzato controllato, di ridurre significativamente la morbilità, prevenendo danni renali, accelerando il distacco dalla ventilazione meccanica e accorciando i tempi di degenza in terapia intensiva.

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 chirurgica

Nel primo trial di Van den Bergh 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 sono risultate minori nel gruppo trattato intensivamente. La sopravvivenza in ospedale e in ICU era associata linearmente con i livelli glicemici e con la più alta sopravvivenza nei pazienti che raggiungevano una glicemia media <110 mg/dl (16).

È da sottolineare, tuttavia, 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 fossero indipendentemente associate a un aumentato rischio di morte in un follow-up di due anni (20). 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).

Gestione terapeutica

Un inquadramento complessivo della gestione dell'iperglicemia nel paziente ospedalizzato in condizioni non critiche è stato delineato in una recente messa a punto pubblicata sul *New England Journal of Medicine* (21). Lo schema riassuntivo di questo approccio, con minime modificazioni, viene riproposto nella Tabella 25.

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.

► **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 (22). 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 extra-ospedaliero (23,24) si verifica con maggiore frequenza in presenza di scompenso cardiaco congestizio, ipoperfusione periferica, insufficienza renale, età avanzata e malattie polmonari croniche (25), 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.

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, i cui effetti positivi sulla mortalità a breve termine sono stati dimostrati in una recente metanalisi (26).

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

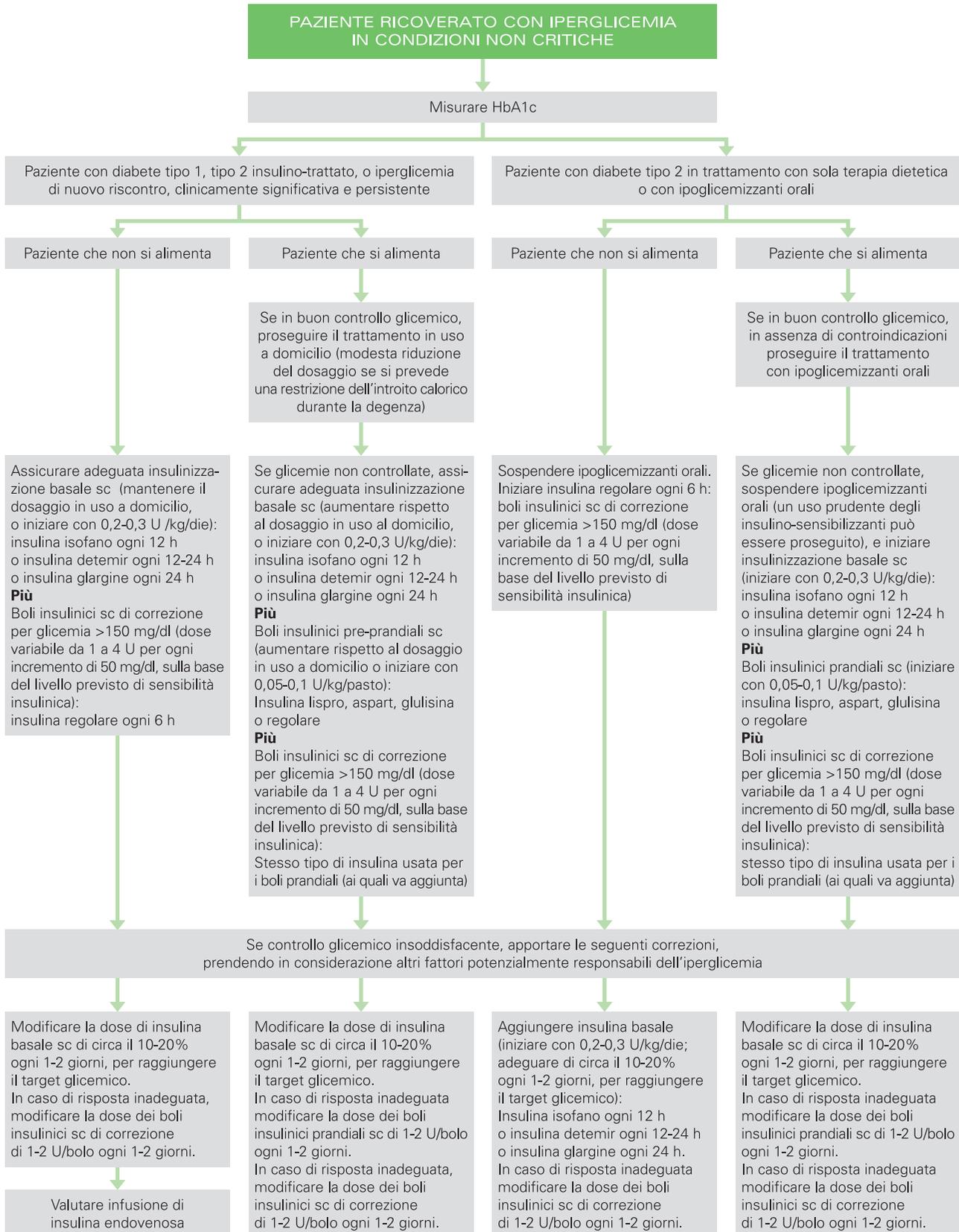
L'uso di somministrare la terapia insulinica "al bisogno" (*sliding scale*), cioè iniettare insulina regolare a intervalli fissi (ogni 4-6 ore) solo se la glicemia supera una soglia prefissata, è tuttora diffuso anche nel nostro paese, ma è ormai considerato un metodo inadeguato e inefficace (14,27,28). 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 pluri-somministrazioni

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 (27).

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'uso degli analoghi dell'insulina negli schemi terapeutici ospedalieri; tuttavia, dal punto di vista pratico, essi possono risultare vantaggiosi; in particolare l'utilizzo degli analoghi rapidi nella correzione delle iperglicemie dovrebbe comportare minor rischio di accumulo rispetto all'insulina regolare.

Tabella 25

Modello schematico di gestione dell'iperglicemia nel paziente ospedalizzato in condizioni non critiche
(da 21, modificato)

Uso del microinfusore

Malgrado la crescente diffusione dell'uso del microinfusore (CSII) nei pazienti con diabete tipo 1 (29), 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 recentemente pubblicate raccomandazioni sull'argomento (30); 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.

Insulina in infusione endovenosa: algoritmi

Nella terapia con insulina ev per infusione continua viene sempre utilizzata insulina regolare. La terapia infusione 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 chetotico, le indicazioni principali comprendono l'iperglicemia nelle seguenti condizioni:

- a) periodo peri-operatorio
- b) interventi di cardiocirurgia
- c) trapianto d'organo
- d) shock cardiogeno
- e) terapia steroidea ad alte dosi
- f) necessità di definizione della dose insulinica totale prima dell'inizio della terapia insulinica per via sottocutanea.

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 (31), riportato a titolo di esempio in Tabella 26. Molto promettente pare anche la possibilità di gestire gli algoritmi insulinici utilizzando i sistemi di monitoraggio continuo sottocutaneo del glucosio (32,33).

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 intermedia o ritardata 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 una 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 (34).

Prevenzione dell'ipoglicemia

L'ipoglicemia, soprattutto nei pazienti insulino-trattati, è il principale fattore limitante la gestione del controllo glicemico nel diabete (35).

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 (36). Le stesse condizioni possono aggravare il rischio di ipoglicemia nei soggetti diabetici (37), 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 alla 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 (38-40). 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 extra-ospedaliero 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;27:553-91.
2. Garber AJ, Moghissi ES, Bransome ED, Jr, Clark NG, Clement S, Cobin RH, Furnary AP, Hirsch IB, Levy P, Roberts R, Van

Tabella 26

Algoritmo dinamico di infusione ev dell'insulina, derivato da quello in uso presso la Yale University, New Haven, CT (31)

PROTOCOLLO DI INFUSIONE DI INSULINA DI YALE (modificato da: A Goldberg PA et al. <i>Diabetes Spectrum</i> 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) SOGLIA: L'insulina ev. è indicata in ogni paziente in condizioni critiche con glicemia persistentemente ≥ 140 mg/dl; il suo utilizzo è da valutare in caso di GM > 120 mg/dl.				
4) TARGET GLICEMICO: 90-120 mg/dl.				
5) BOLO e VELOCITÀ DI INFUSIONE INIZIALE DELL'INSULINA: se glicemia iniziale ≥ 150 mg/dl , dividere per 70, poi arrotondare alla più vicina 0,5 U per il bolo e per la velocità di infusione iniziale. Se GM iniziale < 150 mg/dl , dividere per 70 per la sola velocità di infusione basale (NON bolo). Esempi: 1) GM iniziale = 335 mg/dl: $335:70=4,78$, arrotondato a 5: praticare bolo ev 5 U, ed iniziare infusione a 5 U/h 2) GM iniziale = 148 mg/dl: $148:70=2,11$, arrotondato a 2: iniziare infusione a 2 U/h (NON praticare bolo)				
MONITORAGGIO DELLA GLICEMIA (GM)				
1) Controllare GM ogni ora fino a stabilizzazione (3 rilevazioni consecutive entro il target). Nei pazienti ipotesi la glicemia capillare (es. da polpastrello) può essere non accurata, ed è preferibile prelevare il sangue da un catetere vascolare a dimora.				
2) Successivamente controllare GM ogni 2 h; una volta stabilizzati i valori per 12-24 h, i controlli GM possono essere effettuati ogni 3-4 h, 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 glucosio ev. (50 ml di sol. glucosata 50%, o 75 ml di sol. glucosata 33%); ricontrollare GM ogni 10-15 minuti ⇒ Quando BG ≥ 90 mg/dl, attendere 1 h, ricontrollare GM. Se ancora ≥ 90 mg/dl, riprendere infusione al 50% dell'ultima velocità.				
Se GM 50-69 mg/dl: STOP INFUSIONE DI INSULINA se paziente sintomatico (o incapace di valutare i sintomi): iniettare 25 g di glucosio ev (50 ml di sol. glucosata 50%, o 75 ml di sol. glucosata 33%); ricontrollare GM ogni 15 minuti se paziente asintomatico: valutare l'iniezione di 10-15 g di glucosio ev (20-25 ml di sol. glucosata 50%, o 30-45 ml di sol. glucosata 33%) o la somministrazione di 200 ml di succo di frutta per os ⇒ Quando BG ≥ 90 mg/dl, attendere 1 h, ricontrollare BG. Se ancora ≥ 90 mg/dl, riprendere infusione al 75% dell'ultima velocità.				
Se GM ≥ 70 mg/dl: STEP 1: Determinare il LIVELLO ATTUALE GM – questo identifica una COLONNA nella tabella:				
GM 70-89 mg/dl	GM 90-119 mg/dl	GM 120-179 mg/dl	GM ≥ 180 mg/d	
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 h prima del GM attuale, calcolare la velocità di cambiamento oraria. Esempio: se GM alle 14 era 150 mg/dl, e ora, alle 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 ore = -15 mg/dl/h.]				
GM 70-89 mg/dl	GM 90-119 mg/dl	GM 120-179 mg/dl	GM ≥ 180 mg/d	ISTRUZIONI*
		GM \uparrow di > 40 mg/dl/h	GM \uparrow	\uparrow INFUSIONE di "2 Δ "
	GM \uparrow di > 20 mg/dl/h	GM \uparrow di 1-40 mg/dl/h, o GM INVARIATO	GM INVARIATO, o GM \downarrow di 1-40 mg/dl/h	\uparrow INFUSIONE di " Δ "
GM \uparrow	GM \uparrow di 1-20 mg/dl/h, o GM INVARIATO, o GM \downarrow di 1-20 mg/dl/h	GM \downarrow di 1-40 mg/dl/h	GM \downarrow di 41-80 mg/dl/h	NON MODIFICARE INFUSIONE
GM IMMODIFICATO, o GM \downarrow di 1-20 mg/dl/h	GM \downarrow di 21-40 mg/dl/h	GM \downarrow di 41-80 mg/dl/h	GM \downarrow di 81-120 mg/dl/h	\downarrow INFUSIONE di " Δ "
GM \downarrow di > 20 mg/dl/h vedi sotto [^]	GM \downarrow di > 40 mg/dl/h	GM \downarrow di > 80 mg/dl/h	GM \downarrow di > 120 mg/dl/h	SOSPENDERE x 30' poi \downarrow INFUSIONE di "2 Δ "
[^] SOSPENDERE INFUSIONE DI INSULINA; controllare GM ogni 15-30 min; quando ≥ 90 mg/dl riprendere infusione al 75% della velocità precedente.				
*Le MODIFICAZIONI NELLA VELOCITÀ DI INFUSIONE ("delta" o "Δ") sono determinate in base alla velocità di infusione in corso				
Velocità in corso (U/h)	D = cambio velocità (U/h)	2 D = 2 x 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**		
** In base alla situazione clinica, le velocità di infusione tipicamente variano fra 2 e 10 U/h. Dosi superiori a 20 U/h sono insolite e, se si rendono necessarie, è consigliabile avvisare il medico responsabile per indagare altri potenziali fattori concorrenti (compresi problemi tecnici, come errori di diluizione, ecc.)				

- 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 HbA_{1c} levels for diabetes case finding in hospitalized patients with hyperglycemia. *Diabetes Care* 2003; 26:1064-68.
 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;87:978-82.
 7. Pomposelli JJ, Baxter JK, III, Babineau TJ, Pomfret EA, Driscoll DF, Forse RA, Bistrrian 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; 28:976-79.
 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;355:773-78.
 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;79:207-14.
 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, Waldenstrom 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;26:650-61.
 14. Baldwin D, Villanueva G, Mc Nutt R, Bhatnagar S. Eliminating inpatient sliding-scale insulin. *Diabetes Care* 2005;28:1008-11.
 15. Van den Berghe G, Wilmer A, Hermans G, et al. Intensive insulin therapy in the medical ICU. *N Engl J Med* 2006;354:449-61.
 16. 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.
 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;32:2426-32.
 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;125:1007-21.
 20. 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;26:1255-61.
 21. Inzucchi SE. Management of hyperglycemia in the hospital setting. *N Engl J Med* 2006;355:1903-11.
 22. 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;161:1653-59.
 23. Misbin RI. The phantom of lactic acidosis due to metformin in patients with diabetes. *Diabetes Care* 2004;27:1791-93.
 24. 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;163:2594-602.
 25. 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;338:265-66.
 26. Pittas AG, Siegel RD, Lau J. Insulin therapy for critically ill hospitalized patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 2004;164:2005-11.
 27. Queale WS, Seidler AJ, Brancati FL. Glycemic control and sliding scale insulin use in medical inpatients with diabetes mellitus. *Arch Intern Med* 1997;157:545-52.
 28. 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;14:313-22.
 29. 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.
 30. 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;31:849-57.
 31. Goldberg PA, Roussel MG, Inzucchi SE. Clinical results of an updated insulin infusion protocol in critically ill patients. *Diabetes Spectrum* 2005;18:188-91.
 32. 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;6:339-47.
 33. Vriesendorp TM, Van Santen S, De Vries JH, Holleman F, Dzuljic M, Hoekstra JB. The use of two continuous glucose sensors during and after surgery. *Diabetes Technology & Therapeutics* 2005; 7:315-22.
 34. American Diabetes Association: Diabetes nutrition recommendations for health care institutions (Position Statement). *Diabetes Care* 2004;27(suppl 1):S55-S57.
 35. Cryer PE. Hypoglycaemia: the limiting factor in the glycaemic management of type I and type II diabetes. *Diabetologia* 2002; 45:937-48.
 36. Shilo S, Berezovsky S, Friedlander Y, Sonnenblick M. Hypoglycemia in hospitalized nondiabetic older patients. *J Am Geriatr Soc* 1998; 46:978-82.
 37. Fischer KF, Lees JA, Newman JH. Hypoglycemia in hospitalized patients: causes and outcomes. *N Engl J Med* 1986;315:1245-50.
 38. 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.

39. Levetan CS, Passaro MD, Jablonski KA, Ratner RE. Effect of physician specialty on outcomes in diabetic ketoacidosis. *Diabetes Care* 1999;22:1790-95.
40. Koproski J, Pretto Z, Poretsky L. Effects of an intervention by a diabetes team in hospitalized patients with diabetes. *Diabetes Care* 1997;20:1553-55.

B. LA CURA DEL DIABETE A SCUOLA E NELL'ASSISTENZA DIURNA

RACCOMANDAZIONI

- ▶ Un piano di cura individualizzato per lo studente diabetico 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 diabetico 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 una 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 una adeguata informazione del personale. Spesso i diabetici 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 diabetico 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 diabetico deve avere immediato accesso a ciò che occorre per la cura del diabete in ogni momento, con su-

pervisione 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 una 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 negli *Standards of care* dell'ADA (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* 2005;28 (suppl 1):S43-S49.

C. LA CURA DEL DIABETE NEI CAMPI EDUCATIVI PER DIABETICI

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, nutrizionisti, 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 diabetici 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 for-

nire educazione e addestramento pratico nella gestione del diabete, consentendo inoltre al giovane diabetico 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 diabetici 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 diabetici.

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 espresse 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.

Se sembrano essere indicate variazioni importanti nel regime dietetico, è importante discuterle con lui e con la 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, nutrizionisti, 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 (Position Statement). *Diabetes Care* 2005;28(suppl 1):S50-S52.

D. LA 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. Nei pazienti in terapia insulinica dovrebbe essere effettuata una determinazione della glicemia capillare entro 1-2 ore dall'arrivo. **(Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B)**
- ▶ La terapia farmacologica 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. **(Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B)**
- ▶ I menù forniti devono essere bilanciati, basati sulle raccomandazioni per una sana alimentazione italiana. **(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 autoleisionistici 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 min.) 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 metaboliche (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 presidi 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 diabetico 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 li-

bertà, 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 giornalieri, 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.

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 diabetico 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* 2006;29(suppl 1):S33-S34.
3. Cerando F. *Principi fondamentali di Medicina Penitenziaria*; Servizio Editoriale Università degli Studi di Pisa, 1989.

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). Il medico diabetologo risulta essere quindi comparato a medico legale.

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 nei mesi scorsi 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'indicare 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.

Un rimando alla commissione è comunque sempre possibile, a giudizio dello specialista, di fronte a casi dubbi.

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;15:250-56.

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. 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.

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 tre 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 ottenuto il riconoscimento dell'invalidità civile può presentare richiesta di aggravamento. La domanda si presenta dopo aver compilato un modulo disponibile presso la propria Azienda 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.

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

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 presidi 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 presidi 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 D.M. 8 febbraio 1982 (1) e dell'art. 3 della legge 115/87 (2), i presidi 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, sempre dietro prescrizione del medico diabetologo. Gli aghi per penna, compatibili con la penna stessa, saranno concessi in numero pari al numero di iniezioni mensili. Anche per questi sistemi di iniezione di insulina la prescrizione dovrà essere fatta dal medico diabetologo.
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 diabetologo a identificare e quantificare le esigenze dei pazienti ai quali potranno essere concessi i diversi tipi di presidio. 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 del medico diabetologo.
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'Azienda 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'Azienda 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. <http://www.aemmedi.it/linee-guida-e-raccomandazioni/index.asp?anno=2003> (visitato il 14/03/2007)

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.

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 in parte 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 del 27/02/2006 alla detemir, altro analogo ad azione prolungata da poco disponibile nel nostro paese (2). Infine dal

maggio 2006 non è più necessaria la compilazione del piano terapeutico per i tiazolinedioni (glitazoni).

Anche alcuni farmaci ipolipemizzanti rientrano in questa categoria prescrittiva, limitatamente agli alti dosaggi (40 mg) di rosuvastatina e atorvastatina.

A fronte di un quadro di riferimento unico a livello nazionale, la normativa vigente lascia tuttavia spazio ad alcune difformità di applicazione in ambito locale, con modalità differenti fra Regione e Regione, e a volte anche fra ASL e ASL, a seconda delle scelte organizzative e della strategia assistenziale adottata nelle singole realtà.

La Determinazione AIFA del 2004 (3), relativa al Prontuario della Distribuzione Diretta - PHT, costituito dai farmaci necessari per assicurare ai pazienti la presa in carico e la continuità assistenziale Ospedale (H) - Territorio (T), prevede infatti la possibilità di una distribuzione "mista" dei farmaci in questione. L'erogazione può avvenire sia attraverso le strutture aziendali del Servizio Sanitario Nazionale (ospedali e ASL), sia attraverso canali territoriali (nelle farmacie extraospedaliere).

Vista questa doppia possibilità, la scelta di prediligere la distribuzione ospedaliera, verso la quale si sono orientate alcune amministrazioni locali per motivi prevalenti di economia di gestione, andrebbe rivalutata nei singoli casi, tenendo conto che, in situazioni locali particolari, questa modalità potrebbe rendere meno agevole e rapido per il paziente l'accesso ai farmaci.

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. Determinazione 29 ottobre 2004. Note AIFA (revisione delle note CUF). *Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana* n. 259, 04/11/2004. Suppl ord. n. 162.

X. STRATEGIE PER IL MIGLIORAMENTO DELLA CURA DEL DIABETE

In diversi contesti clinici l'attuazione sistematica degli standard di cura del diabete è risultata inadeguata. I dati pubblicati sugli *Annali AMD 2006* (1) dimostrano, ad esempio, che una valutazione del profilo lipidico è eseguita solo in circa il 63% dei soggetti presso 86 servizi di diabetologia nell'anno 2004, che la pressione arteriosa è valutata solo nel 70%, che la nefropatia è monitorata solo in circa il 50% e che il piede viene valutato solo nel 50% dei soggetti a rischio. Gli indicatori di esito intermedio evidenziano che l'obiettivo per l'HbA_{1c} è raggiunto nel 25,5% dei diabetici tipo 1 e nel 43,1% dei tipo 2, quello per il colesterolo LDL nel 32,2% dei tipo 1 e nel 29,8% dei tipo 2, quello per la pressione arteriosa nel 65,5% dei tipo 1 e nel 36,6% 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 non coordina 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* (2) e il *Piano nazionale per la prevenzione* (3). In questo ambito il Progetto IGEA (Integrazione, Gestione, Assistenza) (4) 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 adeguatamente strutturata e sostenuta con interventi ad hoc. 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 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 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 (5);
- ▶ 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 tratta-

mento, 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 – in grado di utilizzare le linee-guida sulla terapia medica nutrizionale – 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 gestio-

ne ottimale del diabete richiede un approccio organizzato e sistematico e il coinvolgimento di un team coordinato di operatori sanitari.

Bibliografia

1. Annali AMD 2006. http://www.infodiabetes.it/congressi_nazionali/2006/roma/index.html. (visitato il 14/03/2007).
2. Istituto Superiore di Sanità. Programma nazionale linee-guida (PNLG). <http://www.pnlg.it/> (visitato il 14/03/2007).
3. Centro nazionale per la prevenzione e il controllo delle Malattie. Piano Nazionale della Prevenzione 2005-2007. <http://www.ccm.ministerosalute.it/ccm/ccmDettaglio.jsp?id=137&men=vuoto&lingua=italiano> (visitato il 14/03/2007).
4. Istituto Superiore di Sanità. Progetto IGEA (Integrazione, gestione e assistenza per la malattia diabetica) <http://www.epicentro.iss.it/igea/> (visitato il 14/03/2007).
5. O'Connor PJ. Electronic medical records and diabetes care improvement: are we waiting for Godot? *Diabetes Care* 2003; 26:942-43.

APPENDICE: INDICATORI

PREMESSA

Misurazioni, analisi, miglioramento

La misurazione delle performance professionali e il conseguente ritorno di informazioni sono un indispensabile meccanismo di facilitazione per la conoscenza e per le azioni di miglioramento continuo dell'assistenza sanitaria.

L'interesse crescente in tutto il mondo nei confronti degli indicatori va di pari passo con la necessità di misurare i processi e gli esiti sanitari. Per questo, le strutture di diabetologia devono pianificare e attuare le azioni di monitoraggio, di misurazione, di analisi necessarie per dimostrare la conformità dei loro prodotti rispetto al livello delle migliori conoscenze scientifiche del momento e per migliorare continuamente l'efficacia dell'attività sanitaria.

La struttura di diabetologia dovrebbe superare la logica dei compiti *one-to-one*, dell'attenzione concentrata sulla singola persona diabetica e quindi sulla misurazione dell'efficacia della propria azione sui parametri individuali, per costruire un sistema informativo in grado di raccogliere sistematicamente i singoli dati per misurare il successo delle performance globali. Il fine è quello di evidenziare i problemi per cercare di modificare gli esiti clinico-terapeutici, gestionali, economici (vedi Tabella 27).

Tabella 27

ISO 9001:2000
<p>8.2.3 Monitoraggio e misurazione dei processi-requisiti</p> <p>L'organizzazione deve adottare adeguati metodi per monitorare e, ove applicabile, misurare i processi del sistema di gestione per la qualità. Questi metodi devono dimostrare la capacità dei processi a ottenere i risultati pianificati. Qualora, tali risultati non siano raggiunti, devono essere adottate correzioni e intraprese azioni correttive, come opportuno, per assicurare la conformità dei prodotti.</p>
ISO 9001:2000
<p>8.2.4 Monitoraggio e misurazione dei prodotti-requisiti</p> <p>L'organizzazione deve monitorare e misurare le caratteristiche dei prodotti per verificare che i relativi requisiti siano soddisfatti.</p>

Gli indicatori sono le variabili che ci permettono di descrivere i complessi fenomeni dell'assistenza sanitaria e di prendere decisioni per ottenere o mantenere cambiamenti.

Un indicatore richiede dei requisiti di qualità, infatti, deve:

- ▶ misurare aspetti rilevanti della qualità dell'assistenza;
- ▶ misurare in modo valido, preciso, accurato, riproducibile;
- ▶ essere misurabile in modo tempestivo nel contesto delle risorse disponibili;
- ▶ essere capace di orientare le decisioni;
- ▶ essere capace di differenziare le diverse condizioni;
- ▶ ottenere consenso riguardo al suo significato e il modo d'uso.

Da: *Joint Commission on Accreditation of Healthcare Organizations. Characteristics of indicators in primer on indicator development and applications. Oakbrook Terrace (IL) 1990.*

Sono stati perciò selezionati solo indicatori in grado di soddisfare, in tutto o almeno in gran parte, questi requisiti di qualità.

Tipologia degli indicatori impiegati

1 – Di processo

2 – Di risultato intermedio

3 – Di risultato finale

Nota: Nel proporre metodi di misurazione, per assicurare che i prodotti siano conformi ai presenti standard e alle attese dei soggetti di riferimento, si sono privilegiati indicatori che risultino dalla raccolta dati effettuata durante la quotidiana gestione delle attività. In questa ottica si è fatto riferimento al file dati AMD, strumento attualmente disponibile in Italia per chiunque utilizzi cartelle elettroniche compatibili (la maggior parte) e desideri utilizzarlo. Per una migliore fruibilità vengono anche riportati i relativi codici.

Per gli indicatori corrispondenti a quelli del file dati AMD, di cui è disponibile un software per il calcolo che estrae direttamente i dati dalle cartelle elettroniche, è stato riportato il relativo codice (Codice nel primo riquadro in alto per ogni indicatore) per chiarezza espositiva e comodità dell'utilizzatore.

Non per tutte le tematiche trattate sono stati individuati degli indicatori.

LA CURA DEL DIABETE

VALUTAZIONE DEL CONTROLLO GLICEMICO

Indicatori di processo:

SOGGETTI IN AUTOCONTROLLO GLICEMICO	
Codice dell'indicatore	08 - Indicatori AMD 2006
Indicatore proposto: numeratore	N. assoluto di soggetti che eseguono l'autocontrollo glicemico
Indicatore proposto: denominatore	Totale dei soggetti attivi nel periodo esaminato

SOGGETTI CON ALMENO UNA DETERMINAZIONE DI HbA _{1c}	
Codice dell'indicatore	10 - Indicatori AMD 2006
Indicatore proposto: numeratore	N. assoluto di soggetti che hanno eseguito almeno una misurazione dell'HbA _{1c} nel periodo esaminato
Indicatore proposto: denominatore	Totale dei soggetti attivi nel periodo esaminato

Indicatori di risultato intermedio:

HbA _{1c} MEDIA E D.S. (ULTIMO VALORE)	
Codice dell'indicatore	18 - Indicatori AMD 2006
Indicatore proposto: numeratore	Somma dei valori di HbA _{1c} (normalizzata a 6%) dell'ultima determinazione nel periodo esaminato, in tutti i soggetti attivi nel periodo esaminato
Indicatore proposto: denominatore	Totale dei soggetti con almeno un valore di HbA _{1c} , tra i soggetti attivi nel periodo esaminato

HbA _{1c} MEDIA E D.S. (ULTIMO VALORE) PER TIPO DI DIABETE	
Codice dell'indicatore	19 - Indicatori AMD 2006
Indicatore proposto: numeratore	Somma dei valori di HbA _{1c} (normalizzata a 6%) dell'ultima determinazione nel periodo esaminato, per ciascun gruppo di tipo di diabete, in tutti i soggetti attivi nel periodo esaminato
Indicatore proposto: denominatore	Totale dei soggetti, per ciascun gruppo di tipo di diabete, con almeno un valore di HbA _{1c} , tra i soggetti attivi nel periodo esaminato

HbA _{1c} MEDIA E D.S. (ULTIMO VALORE) PER TIPO DI TRATTAMENTO NEL DM TIPO 2	
Codice dell'indicatore	20 - Indicatori AMD 2006
Indicatore proposto: numeratore	Somma dei valori di HbA _{1c} (normalizzata a 6%) dell'ultima determinazione nel periodo esaminato, per ciascun gruppo di tipo di trattamento, in tutti i soggetti attivi con DM tipo 2 nel periodo esaminato
Indicatore proposto: denominatore	Totale dei soggetti con DM tipo 2 per ciascun gruppo di trattamento, con almeno un valore di HbA _{1c} , tra i soggetti attivi nel periodo esaminato

ANDAMENTO PER 5 CLASSI* DELL'HbA _{1c}	
Codice dell'indicatore	21 - Indicatori AMD 2006
Indicatore proposto: numeratore	Somma dei valori di HbA _{1c} (normalizzata a 6%) dell'ultima determinazione nel periodo esaminato, per ciascuna classe di HbA _{1c} , in tutti i soggetti attivi nel periodo esaminato
Indicatore proposto: denominatore	Totale dei soggetti, per ciascuna classe di HbA _{1c} , con almeno un valore di HbA _{1c} , tra i soggetti attivi nel periodo esaminato

*come definite nel File dati AMD

HbA_{1c} MEDIA (ULTIMO VALORE) PER 9 CLASSI* DI ETÀ	
Codice dell'indicatore	22 - Indicatori AMD 2006
Indicatore proposto: numeratore	Somma dei valori di HbA _{1c} (normalizzata a 6%) dell'ultima determinazione nel periodo esaminato, per ciascuna classe di età, in tutti i soggetti attivi nel periodo esaminato
Indicatore proposto: denominatore	Totale dei soggetti per ciascuna classe di età, con almeno un valore di HbA _{1c} , tra i soggetti attivi nel periodo esaminato

*come definite nel File dati AMD

OBIETTIVI GLICEMICI

Indicatore di risultato intermedio:

SOGGETTI CON HbA_{1c} ≤7,0%	
Codice dell'indicatore	23 - Indicatori AMD 2006
Indicatore proposto: numeratore	N. assoluto di soggetti il cui ultimo valore di HbA _{1c} (normalizzato a 6%) nel periodo esaminato è uguale o inferiore al 7,0%
Indicatore proposto: denominatore	Totale dei soggetti con almeno un valore di HbA _{1c} , tra i soggetti attivi nel periodo esaminato

TERAPIA MEDICA NUTRIZIONALE

Indicatore di risultato intermedio:

ANDAMENTO PER CLASSI* DEL BMI <i>indicare le classi</i>	
Codice dell'indicatore	34 - Indicatori AMD 2006
Indicatore proposto: numeratore	Somma dei valori di BMI, per ciascuna classe di BMI, in tutti i soggetti attivi nel periodo esaminato
Indicatore proposto: denominatore	Totale dei soggetti, per ciascuna classe di BMI, attivi nel periodo esaminato

*come definite nel File dati AMD

TERAPIA FARMACOLOGICA DELL'IPERGLICEMIA

Indicatore di processo:

DISTRIBUZIONE PER TIPO DI TRATTAMENTO FARMACOLOGICO	
Codice dell'indicatore	09bis - Indicatori AMD 2006
Indicatore proposto: numeratore	N. assoluto di soggetti che eseguono i diversi tipi di trattamento
Indicatore proposto: denominatore	Totale dei soggetti di cui è nota la terapia diabetologica, tra i soggetti attivi nel periodo esaminato

PREVENZIONE E GESTIONE DELLE COMPLICANZE DEL DIABETE

MALATTIA CARDIOVASCOLARE

Ipertensione e suo trattamento

Indicatore di processo:

SOGGETTI CON ALMENO UNA MISURAZIONE DELLA PRESSIONE ARTERIOSA	
Codice dell'indicatore	12 - Indicatori AMD 2006
Indicatore proposto: numeratore	N. assoluto di soggetti che hanno eseguito almeno una misurazione della pressione arteriosa nel periodo esaminato
Indicatore proposto: denominatore	Totale dei soggetti attivi nel periodo esaminato

Indicatori di risultato intermedio:

SOGGETTI CON PA \leq 130/85 mmHg	
Codice dell'indicatore	28 - Indicatori AMD 2006
Indicatore proposto: numeratore	N. assoluto di soggetti il cui ultimo valore di PA nel periodo esaminato è uguale o inferiore a 130/85 mmHg
Indicatore proposto: denominatore	Totale dei soggetti con almeno un valore di PA, tra i soggetti attivi nel periodo esaminato

SOGGETTI IPERTESI CON PA \leq 130/85 mmHg	
Codice dell'indicatore	29 - Indicatori AMD 2006
Indicatore proposto: numeratore	N. assoluto di soggetti, con diagnosi di ipertensione e/o in trattamento antiipertensivo, il cui ultimo valore di PA nel periodo esaminato è uguale o inferiore a 130/85 mmHg
Indicatore proposto: denominatore	Totale dei soggetti con diagnosi di ipertensione e/o in trattamento antiipertensivo, tra i soggetti attivi nel periodo esaminato

SOGGETTI IN TRATTAMENTO ANTI IPERTENSIVO CON PA \geq 140/90 mmHg	
Codice dell'indicatore	30 - Indicatori AMD 2006
Indicatore proposto: numeratore	N. assoluto di soggetti, in trattamento antiipertensivo, il cui ultimo valore di PA nel periodo esaminato è uguale o superiore a 140/90 mmHg
Indicatore proposto: denominatore	Totale dei soggetti in trattamento antiipertensivo, tra i soggetti attivi nel periodo esaminato

SOGGETTI NON IN TRATTAMENTO ANTIIPERTENSIVO CON PA \geq 140/90 mmHg	
Codice dell'indicatore	31 - Indicatori AMD 2006
Indicatore proposto: numeratore	N. assoluto di soggetti, non in trattamento antiipertensivo, il cui ultimo valore di PA nel periodo esaminato è uguale o superiore a 140/90 mmHg
Indicatore proposto: denominatore	Totale dei soggetti non in trattamento antiipertensivo, tra i soggetti attivi nel periodo esaminato

ANDAMENTO PER CLASSI* DELLA PAS	
Codice dell'indicatore	32 - Indicatori AMD 2006
Indicatore proposto: numeratore	Somma dei valori di PAS dell'ultima determinazione nel periodo esaminato, per ciascuna classe di PAS, in tutti i soggetti attivi nel periodo esaminato
Indicatore proposto: denominatore	Totale dei soggetti, per ciascuna classe di PAS, attivi nel periodo esaminato

*come definite nel File dati AMD

ANDAMENTO PER CLASSI* DELLA PAD	
Codice dell'indicatore	33 - Indicatori AMD 2006
Indicatore proposto: numeratore	Somma dei valori di PAD dell'ultima determinazione nel periodo esaminato, per ciascuna classe di PAD, in tutti i soggetti attivi nel periodo esaminato
Indicatore proposto: denominatore	Totale dei soggetti, per ciascuna classe di PAD, attivi nel periodo esaminato

*come definite nel File dati AMD

Dislipidemia e suo trattamento

Indicatore di processo:

SOGGETTI CON ALMENO UNA VALUTAZIONE DEL PROFILO LIPIDICO	
Codice dell'indicatore	11 - Indicatori AMD 2006
Indicatore proposto: numeratore	N. assoluto di soggetti che hanno eseguito almeno una misurazione di colesterolo LDL (o di CT, HDL e TG) nel periodo esaminato
Indicatore proposto: denominatore	Totale dei soggetti attivi nel periodo esaminato

Indicatori di risultato intermedio:

SOGGETTI CON CON COLESTEROLO LDL <100 mg/dl	
Codice dell'indicatore	24 - Indicatori AMD 2006
Indicatore proposto: numeratore	N. assoluto di soggetti il cui ultimo valore di colesterolo LDL nel periodo esaminato è inferiore a 100 mg/dl
Indicatore proposto: denominatore	Totale dei soggetti con almeno un valore di colesterolo LDL, tra i pazienti attivi nel periodo esaminato

SOGGETTI IN TRATTAMENTO IPOLIPEMIZZANTE CON COLESTEROLO LDL \geq 130 mg/dl	
Codice dell'indicatore	25 - Indicatori AMD 2006
Indicatore proposto: numeratore	N. assoluto di soggetti, in trattamento ipolipemizzante, il cui ultimo valore di colesterolo LDL nel periodo esaminato è uguale o superiore a 130 mg/dl
Indicatore proposto: denominatore	Totale dei soggetti in trattamento ipolipemizzante, tra i pazienti attivi nel periodo esaminato

SOGGETTI NON IN TRATTAMENTO IPOLIPEMIZZANTE CON COLESTEROLO LDL \geq 130 mg/dl	
Codice dell'indicatore	26 - Indicatori AMD 2006
Indicatore proposto: numeratore	N. assoluto di soggetti, non in trattamento ipolipemizzante, il cui ultimo valore di colesterolo LDL nel periodo esaminato è uguale o superiore a 130 mg/dl
Indicatore proposto: denominatore	Totale dei soggetti non in trattamento ipolipemizzante, tra i pazienti attivi nel periodo esaminato

ANDAMENTO PER CLASSI* DEL COLESTEROLO LDL	
Codice dell'indicatore	27 - Indicatori AMD 2006
Indicatore proposto: numeratore	Somma dei valori di colesterolo LDL dell'ultima determinazione nel periodo esaminato, per ciascuna classe di colesterolo LDL, in tutti i soggetti attivi nel periodo esaminato
Indicatore proposto: denominatore	Totale dei soggetti, per ciascuna classe di colesterolo LDL, attivi nel periodo esaminato

*come definite nel File dati AMD

Farmaci antiaggreganti piastrinici

Indicatori di risultato intermedio:

SOGGETTI IN TERAPIA ANTIAGGREGANTE PIASTRINICA IN PREVENZIONE PRIMARIA	
Codice dell'indicatore	00 - Indicatori AMD 2007
Indicatore proposto: numeratore	N. assoluto di soggetti senza eventi cardiovascolari in terapia antiaggregante piastrinica
Indicatore proposto: denominatore	Totale dei soggetti senza eventi cardiovascolari tra i pazienti attivi nel periodo esaminato
OSSERVAZIONE	<i>Potrebbe essere misurabile a partire dal file dati 2007 (di prossima pubblicazione)</i>

SOGGETTI IN TERAPIA ANTIAGGREGANTE PIASTRINICA IN PREVENZIONE SECONDARIA	
Codice dell'indicatore	01 - Indicatori AMD 2007
Indicatore proposto: numeratore	N. assoluto di soggetti con pregressi eventi cardiovascolari in terapia antiaggregante piastrinica
Indicatore proposto: denominatore	Totale dei soggetti con pregressi eventi cardiovascolari tra i pazienti attivi nel periodo esaminato
OSSERVAZIONE	<i>Potrebbe essere misurabile a partire dal file dati 2007 (di prossima pubblicazione)</i>

Cessazione del fumo

Indicatori di risultato intermedio:

SOGGETTI CHE HANNO SMESSO DI FUMARE NEL PERIODO, SU TOTALE FUMATORI	
Codice dell'indicatore	37 - Indicatori AMD 2006
Indicatore proposto: numeratore	N. assoluto di soggetti che hanno smesso di fumare nel periodo
Indicatore proposto: denominatore	Totale dei soggetti fumatori all'inizio del periodo esaminato tra i pazienti attivi nel periodo esaminato
OSSERVAZIONI	<i>Indicatore utilizzabile come misura approssimata (variabile proxy) dell'attività di counselling sul fumo. In base all'esperienza degli Annali AMD 2006 la qualità di questo indicatore è scarsa. I dati relativi all'abitudine al fumo di sigaretta dei pazienti sono scarsamente registrati.</i>

SOGGETTI FUMATORI	
Codice dell'indicatore	35 - Indicatori AMD 2006
Indicatore proposto: numeratore	N. assoluto di soggetti fumatori
Indicatore proposto: denominatore	N. assoluto dei pazienti (con un dato sul fumo) tra i pazienti attivi nel periodo esaminato
OSSERVAZIONI	<i>In base all'esperienza degli Annali AMD 2006 la qualità di questo indicatore è scarsa. I dati relativi all'abitudine al fumo di sigaretta dei pazienti sono scarsamente registrati.</i>

SOGGETTI FORTI FUMATORI (>20 SIGARETTE/DIE SU TOTALE FUMATORI)	
Codice dell'indicatore	36 - Indicatori AMD 2006
Indicatore proposto: numeratore	N. assoluto di soggetti forti fumatori
Indicatore proposto: denominatore	N. assoluto fumatori tra i pazienti attivi nel periodo esaminato
OSSERVAZIONI	<i>In base all'esperienza degli Annali AMD 2006 la qualità di questo indicatore è scarsa. I dati relativi all'abitudine al fumo di sigaretta dei pazienti sono scarsamente registrati.</i>

SCREENING E TRATTAMENTO DELLA NEFROPATIA DIABETICA

Indicatore di processo:

SOGGETTI MONITORATI PER NEFROPATIA DIABETICA	
Codice dell'indicatore	13 - Indicatori AMD 2006
Indicatore proposto: numeratore	N. assoluto di soggetti monitorati per nefropatia diabetica*
Indicatore proposto: denominatore	Totale dei soggetti attivi nel periodo esaminato
OSSERVAZIONI	<i>* Elemento che identifica il monitoraggio: la microalbuminuria o l'AER o il rapporto A/C o la proteinuria</i>

Indicatore di risultato finale:

SOGGETTI CON NEFROPATIA DIABETICA SU TOTALE MONITORATI PER NEFROPATIA DIABETICA	
Codice dell'indicatore	39 - Indicatori AMD 2006
Indicatore proposto: numeratore	N. assoluto di soggetti con nefropatia diabetica**
Indicatore proposto: denominatore	Totale dei soggetti monitorati per nefropatia tra i pazienti attivi nel periodo esaminato*
OSSERVAZIONI	<i>** Numeratore: Elemento richiesto è la esplicita diagnosi di nefropatia diabetica * Denominatore: Elemento che identifica il monitoraggio: la microalbuminuria o l'AER o il rapporto A/C o la proteinuria</i>

SCREENING E TRATTAMENTO DELLA RETINOPATIA DIABETICA

Indicatore di processo:

SOGGETTI MONITORATI PER RETINOPATIA DIABETICA	
Codice dell'indicatore	14 - Indicatori AMD 2006
Indicatore proposto: numeratore	N. assoluto di soggetti monitorati per retinopatia diabetica
Indicatore proposto: denominatore	Totale dei soggetti attivi nel periodo esaminato

Indicatore di risultato finale:

SOGGETTI CON RETINOPATIA DIABETICA SU TOTALE MONITORATI PER RETINOPATIA DIABETICA	
Codice dell'indicatore	38 - Indicatori AMD 2006
Indicatore proposto: numeratore	N. assoluto di soggetti con retinopatia diabetica
Indicatore proposto: denominatore	Totale dei soggetti monitorati per retinopatia tra i pazienti attivi nel periodo esaminato

SCREENING E TRATTAMENTO DELLA NEUROPATIA DIABETICA

Indicatore di processo:

SOGGETTI MONITORATI PER NEUROPATIA DIABETICA	
Codice dell'indicatore	15 - Indicatori AMD 2006
Indicatore proposto: numeratore	N. assoluto di soggetti monitorati per neuropatia diabetica
Indicatore proposto: denominatore	Totale dei soggetti attivi nel periodo esaminato

Indicatore di risultato finale:

SOGGETTI CON NEUROPATIA SOMATICA SU TOTALE MONITORATI PER NEUROPATIA DIABETICA	
Codice dell'indicatore	O1 - Standard italiani
Indicatore proposto: numeratore	N. assoluto di soggetti con neuropatia somatica
Indicatore proposto: denominatore	Totale soggetti monitorati per neuropatia diabetica tra pazienti attivi nel periodo esaminato
<i>OSSERVAZIONI</i>	<i>Questo indicatore non è presente nella Lista Indicatori AMD 2006. Tuttavia è possibile misurarlo a partire dal File Dati 2004 (utilizzando i codici AMD037 e AMD038)</i>

CURA DEL PIEDE

Indicatori di processo:

SOGGETTI MONITORATI PER IL PIEDE	
Codice dell'indicatore	17 - Indicatori AMD 2006
Indicatore proposto: numeratore	N. assoluto di soggetti cui è stata valutata almeno una volta la condizione del piede
Indicatore proposto: denominatore	Totale dei soggetti attivi nel periodo esaminato
<i>Criteria di inclusione dei pazienti</i>	<i>Esame test sensibilità periferica (diapason o biotesiometria o monofilamento) o EMG o visita piede o lesione trofica in atto o pregressa o amputazione maggiore non traumatica o minore non traumatica o osteomielite o infezione tessuti molli</i>

SOGGETTI A RISCHIO MONITORATI PER IL PIEDE	
Codice dell'indicatore	16 - Indicatori AMD 2006
Indicatore proposto: numeratore	N. assoluto di soggetti cui è stata valutata almeno una volta la condizione del piede
Indicatore proposto: denominatore	Totale dei soggetti a rischio per lesioni del piede tra i pazienti attivi nel periodo esaminato
<i>Criteria di inclusione dei pazienti</i>	<i>Si intende a rischio un soggetto che sia portatore di neuropatia diabetica periferica, neuropatia vegetativa, arteriopatia periferica, lesione trofica pregressa o amputazione maggiore non traumatica o minore non traumatica. Uno o più di questi elementi deve essere presente in data antecedente al periodo esaminato</i>

CURA DEL DIABETE IN POPOLAZIONI SPECIFICHE

Per la popolazione pediatrica e per la popolazione anziana sono applicabili gli stessi indicatori di processo e risultato identificati per la popolazione adulta identificando le coorti da analizzare con l'introduzione di specifici limiti d'età e obiettivi di trattamento.