



Standard italiani per la cura del diabete mellito 2014

Questo testo è disponibile, in forma elettronica e interattiva, presso il website di riferimento: www.standarditaliani.it, raggiungibile anche dai website di AMD e SID

Data di rilascio: 28 maggio 2014

© Associazione Medici Diabetologi (AMD) - Società Italiana di Diabetologia (SID) - *Standard italiani per la cura del diabete mellito 2014*

Tutti i diritti riservati. Nessuna parte di questo documento può essere riprodotta, con qualsiasi mezzo e per qualsiasi scopo, senza l'autorizzazione esplicita di AMD e SID.

Si ricorda che è sempre responsabilità del medico curante, in base alle proprie esperienze e nel rispetto della normativa vigente e della deontologia professionale, determinare la cura migliore per il paziente. Per le indicazioni terapeutiche, la posologia, i modi di somministrazione e per le altre caratteristiche delle singole specialità medicinali citate, fare riferimento ai rispettivi riassunti delle caratteristiche di prodotto autorizzati. I medici sono invitati a contattare le rispettive aziende produttrici per qualsiasi domanda o limitazione dei farmaci. Tutti i soggetti coinvolti nella stesura del presente documento non assumono responsabilità alcuna per danni e quant'altro a persone o cose imputabili in qualsiasi maniera e/o per qualsiasi ragione all'uso delle informazioni contenute in questa pubblicazione e/o per eventuali errori od omissioni in essa contenuti nonostante gli sforzi profusi al fine di garantire un'informazione la più corretta possibile e pienamente aderente allo stato delle conoscenze medico-scientifiche attuali. Tutti i partecipanti all'iniziativa sono consapevoli che, pur avendo curato in ogni particolare i contenuti proposti, possono essere incorsi in sviste o errori, di cui si scusano in anticipo e per i quali ringraziano per le segnalazioni del caso. Nessun soggetto terzo, al di fuori dei partecipanti a questa iniziativa, ha avuto ruolo alcuno nella progettazione, ideazione, sviluppo, realizzazione e gestione dei contenuti qui proposti. L'intero documento è protetto da qualsiasi influenza commerciale.

Indice

Prefazione

Introduzione

Il processo

Le novità degli *Standard italiani per la cura del diabete mellito 2014*

Sintesi delle aggiunte e revisioni degli *Standard italiani per la cura del diabete mellito 2014*

Partecipanti al progetto

Ringraziamenti

Rapporti individuali diretti dei redattori con aziende portatrici di interessi negli argomenti trattati negli *Standard italiani per la cura del diabete mellito 2014*

I. Diagnosi, nosografia e fattori di rischio di diabete

A. Criteri diagnostici

B. Classificazione

II. Screening del diabete tipo 2

III. Screening e diagnosi del diabete gestazionale

IV. Prevenzione primaria del diabete tipo 2

V. Cura del diabete

A. Valutazione iniziale

B. Controllo glicemico

1. Valutazione del controllo glicemico

a. *Emoglobina glicata (HbA_{1c})*

b. *Automonitoraggio della glicemia*

2. Obiettivi glicemici

C. Educazione terapeutica

D. Attività fisica

E. Terapia medica nutrizionale e nutraceutici

1. Terapia medica nutrizionale

2. Nutraceutici

F. Terapia farmacologica del diabete

1. Diabete tipo 1

2. Diabete tipo 2

G. Chirurgia bariatrica

H. Trapianto di pancreas o di isole pancreatiche

I. Valutazione psicosociale nella terapia del diabete

L. Malattie intercorrenti

M. Ipoglicemia

N. Vaccinazioni

O. Assistenza integrata del paziente diabetico

VI. Prevenzione e gestione delle complicanze del diabete

A. Malattia cardiovascolare

1. Valutazione del rischio cardiovascolare globale

2. Iperglicemia

- 3. Dislipidemia e suo trattamento
- 4. Ipertensione e suo trattamento
- 5. Abolizione del fumo
- 6. Farmaci antiaggreganti piastrinici
- 7. Screening e trattamento della malattia cardiovascolare
- B. Screening e trattamento della nefropatia diabetica
- C. Screening e trattamento della retinopatia diabetica
- D. Screening e trattamento della neuropatia diabetica
- E. Disfunzione erettile
- F. Cura del piede
- G. Diabete e salute orale

VII. Cura del diabete in popolazioni specifiche

- A. Cura del diabete in bambini e adolescenti
 - 1. Diabete tipo 1
 - 2. Diabete tipo 2
- B. Cura del diabete prima e durante la gravidanza
- C. Cura del diabete nelle persone anziane

VIII. Cura del diabete in contesti specifici

- A. Cura del diabete in ospedale
- B. Altri tipi di diabete
 - a. Diabete indotto da glicocorticoidi
 - b. Diabete associato a malattia pancreatica
 - c. Diabete associato a HIV/AIDS
- C. Cura del diabete a scuola e nell'assistenza diurna
- D. Cura del diabete nei campi educativi per persone con diabete
- E. Cura del diabete negli istituti di correzione
- F. Diabete e cure palliative

IX. Diabete mellito e normative

- A. Certificazione per la patente di guida
- B. Invalidità civile
- C. Presidi sanitari per i soggetti affetti da diabete mellito
- D. Farmaci con prescrizione soggetta a piano terapeutico

X. Strategie per il miglioramento della cura del diabete

XI. Appendice - Indicatori

Prefazione

Gli **Standard italiani per la cura del diabete mellito** sono ormai da tempo riferimento per l'intera comunità diabetologica e medica, forti della collaborazione dell'**Associazione dei Medici Diabetologici (AMD)** e della **Società Italiana di Diabetologia (SID)**.

Questa nuova edizione ancor più rafforza il processo di condivisione non solo, e non tanto delle due società, quanto quello della comunità diabetologica intera con l'adozione del processo AGREE (Appraisal of Guidelines for REsearch and Evaluation). Tale processo si basa sulla definizione degli obiettivi generali delle linee-guida in fase di definizione, prevedendo il coinvolgimento delle parti, il rigore dell'elaborazione, la chiarezza della presentazione, l'applicabilità e l'indipendenza delle raccomandazioni. Per rispondere a questi principi generali sono stati approntati tool specifici con la creazione di un sito informatico di condivisione accessibile ai redattori delle linee-guida nominati da SID e AMD che permettesse a elaborare online (ma senza perdere traccia delle stratificazioni dei singoli interventi) i vari capitoli favorendone la condivisione e omogeneizzazione.

Il processo è quindi continuato con la revisione da parte di commentatori esterni scelti tra colleghi di riconosciuta esperienza nello specifico settore di interesse. Il documento così emendato è stato infine reso disponibile alla comunità diabetologica che poteva accedere a un sito interattivo ad hoc dotato di collegamenti con i documenti-fonte al fine di sottoporre l'intero documento a una più ampia condivisione e a un vaglio finale.

Il prodotto è quanto segue. Questi **Standard italiani** forniscono la testimonianza più valida dell'elevato grado di cultura e competenza della diabetologia italiana che ancora una volta elabora un documento unitario e di estremo valore per una corretta gestione della pratica clinica quotidiana fornendo, nello stesso tempo, un solido riferimento per le amministrazioni e per le agenzie regolatorie.

Al comitato di redazione, ai commentatori esterni, a tutti coloro che hanno contribuito alla stesura degli **Standard italiani per la cura del diabete mellito 2014** il plauso dell'intera comunità diabetologica italiana.

Antonio Ceriello
Presidente AMD

Stefano Del Prato
Presidente SID

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 prove scientifiche.

Gli **Standard italiani per la cura del diabete mellito** sono stati redatti dalle due società scientifiche diabetologiche italiane (AMD e SID) con l'intento di fornire ai clinici, ai ricercatori e a quanti sono coinvolti nella cura del diabete raccomandazioni per la diagnosi e il trattamento del diabete e delle sue complicanze, nonché obiettivi di trattamento – suffragati dal grado di evidenza scientifica – sui quali basare le scelte terapeutiche; infine, strumenti di valutazione della qualità della cura, finalizzati alla realtà italiana. Essi costituiscono, in Italia, 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 al paziente diabetico nella nostra realtà nazionale. Gli Standard italiani per la cura del diabete mellito si pongono 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 **Sistema nazionale delle linee-guida** (<http://www.snlg-iss.it/>) (vedi **Tabella**).

Tabella. Livelli di prova e forza delle raccomandazioni

Livelli di prova / Prove di tipo	Livello delle raccomandazioni / Forza
I Prove ottenute da più studi clinici controllati randomizzati e/o da revisioni sistematiche di studi randomizzati	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
II Prove ottenute da un solo studio randomizzato di disegno adeguato	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
III Prove ottenute da studi di coorte non randomizzati con controlli concorrenti o storici o loro metanalisi	C Esiste una sostanziale incertezza a favore o contro la raccomandazione di eseguire la procedura o l'intervento
IV Prove ottenute da studi retrospettivi tipo caso-controllo o loro metanalisi	D L'esecuzione della procedura non è raccomandata
V Prove ottenute da studi di casistica ("serie di casi") senza gruppo di controllo	E Si sconsiglia fortemente l'esecuzione della procedura
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	

I commenti riportati negli **Standard di cura** sono necessariamente sintetici, per informazioni più dettagliate si consiglia di fare riferimento ai link ipertestuali ed alla bibliografia dei singoli capitoli.

La metodologia

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

Sulla base delle indicazioni della International Diabetes Federation – **The IDF does not recommend reinventing the wheel, but does strongly encourage the redesign of the wheel to suit local circumstances** (<http://www.idf.org/webdata/docs/Guide-for-Guidelines.pdf>) – e per ovvie considerazioni di utilizzo razionale delle risorse umane ed economiche, gli **Standard italiani per la cura del diabete** fanno riferimento, in ampia autonomia intellettuale, alle linee-guida internazionali, in particolare gli *Standards of medical care* dell'ADA, e alle linee-guida specialistiche italiane su problemi specifici, attraverso la loro valutazione critica ed integrazione con altre fonti primarie o secondarie, con l'obiettivo di fornire uno strumento operativo agile per la cura quotidiana del diabete nella realtà italiana.

In questa prospettiva clinica gli **Standard italiani** contengono fin dalla prima edizione indicatori di processo o di esito continuamente aggiornati, con il fine di fornire fondamentali strumenti di verifica e benchmarking.

Il Comitato di coordinamento:

Alberto De Micheli
Simona Frontoni
Annunziata Lapolla
Maria Chantal Ponziani

Il processo

Il processo che ha portato a questa edizione degli **Standard italiani per la cura del diabete** può essere così sinteticamente descritto: i committenti sono i consigli direttivi nazionali di AMD e SID, che hanno richiesto l'aggiornamento del precedente documento del 2010, già ratificato come documento ufficiale di posizione delle società scientifiche; il gruppo di redazione, costituito da 30 diabetologi, ha curato l'aggiornamento o il rifacimento degli argomenti specifici del testo, oltre alla aggiunta di alcuni temi specifici emergenti, non trattati nella versione precedente (vedi oltre).

La prima stesura del testo aggiornato è stata pubblicata per un mese online su un sito dedicato e un indirizzo di posta elettronica cui fare riferimento per le comunicazioni sul tema è stato messo a disposizione dei soci delle due società e di chiunque volesse intervenire con critiche, suggerimenti, integrazioni. Commenti e suggerimenti sono stati inoltre formalmente richiesti a tutte le società scientifiche di diverse professioni o specializzazioni interessate alla cura del diabete o delle sue complicanze e ad associazioni di pazienti.

Valutati analiticamente e criticamente i nuovi contributi, dopo un ampio confronto all'interno del gruppo di scrittura, il gruppo di redazione ha curato la versione tecnica finale del documento.

Quest'ultima ha, infine, ottenuto l'approvazione dei Consigli direttivi nazionali di AMD e SID.

Le novità degli *Standard italiani per la cura del diabete mellito 2014*

Dall'analisi critica dei documenti 2007 e 2009-2010, valutati mediante lo strumento AGREE (Appraisal of Guidelines REsearch and Evaluation), è apparso necessario lavorare su due punti fondamentali, che permettessero di migliorare la qualità complessiva del documento.

Il primo aspetto riguarda l'indipendenza editoriale ed è per questa ragione che l'edizione attuale non prevede alcun supporto economico, se non quello di SID e AMD.

Il secondo aspetto, più lungo e complesso da realizzare, riguarda il coinvolgimento delle parti e cioè la necessità di raccogliere il più ampio numero di opinioni da parte di tutti i suoi potenziali utilizzatori. Tuttavia, contemporaneamente, è stata avvertita l'esigenza che il processo di revisione, seppure il più largamente condiviso, fosse agile e veloce.

Per queste ragioni, è stato creato un sistema di redazione online, sempre accessibile tramite internet, ad accesso riservato, che consentisse l'aggiornamento e l'inserimento dei contenuti da parte dei redattori, fino alla stesura finale del documento. In questo modo, tutti i redattori hanno potuto lavorare sul capitolo a loro assegnato, ma contemporaneamente avere accesso agli altri capitoli, in continuo aggiornamento.

Il documento finale viene pubblicato quest'anno per la prima volta su un sito interattivo online creato ad hoc. Questa scelta di AMD e SID deriva da una riflessione maturata nel tempo dai comitati redazionali delle edizioni precedenti degli **Standard italiani per la cura del diabete**, cui va un particolare ringraziamento.

In esso sono presenti i testi dei capitoli e una serie di link riferiti ai contenuti di ogni singola parte: riferimenti essenziali quali linee-guida, revisioni sistematiche, metanalisi, lavori originali di particolare rilievo, documenti ufficiali, leggi, circolari, siti di organizzazioni.

Il sito degli **Standard italiani per la cura del diabete** sarà aggiornabile sia continuativamente, con le novità pubblicate sui singoli argomenti, segnalate sotto forma di link, sia periodicamente, per quanto riguarda i contenuti ufficiali degli Standard, ratificati dai Consigli direttivi nazionali AMD e SID. La pubblicazione online permetterà l'aggiornamento tempestivo anche di singoli capitoli, sui temi per i quali l'evoluzione delle conoscenze renda necessaria una rapida modificazione delle raccomandazioni per la pratica clinica da parte delle società scientifiche diabetologiche. L'aggiornamento dei contenuti dei capitoli è previsto comunque con cadenza almeno biennale.

Il sito degli **Standard italiani per la cura del diabete** è anche un vero e proprio strumento di studio personale informatizzato, in cui il singolo utente potrà evidenziare il testo di interesse, inserire in un apposito box le proprie note, aggiungere bookmark (segnalibri), salvare e stampare quanto ritiene utile.

Sintesi delle aggiunte e revisioni degli *Standard italiani per la cura del diabete mellito 2014*

Sezioni aggiunte

Nel capitolo V, Cura del diabete: è stato aggiunto il sottocapitolo E.2. Nutraceutici.

Nel capitolo VI, Prevenzione e gestione delle complicanze del diabete: è stato aggiunto il sottocapitolo G. Diabete e salute orale.

Nel capitolo VIII, Cura del diabete in contesti specifici: è stato aggiunto il sottocapitolo B. Altri tipi di diabete, diviso nelle tre sezioni: a. Diabete indotto da glicocorticoidi; b. Diabete associato a malattia pancreatica; c. Diabete associato a HIV/ AIDS

Revisioni dei capitoli

Capitolo IB. Diagnosi, nosografia e fattori di rischio di diabete. La classificazione etiologica del diabete mellito è stata aggiornata eliminando le classi “diabete secondario” e “diabete monogenico” che sono ora ricomprese nella classe “altri tipi di diabete” in accordo con le indicazioni ADA.

Capitolo II. Screening del diabete tipo 2. Sono stati modificati alcuni parametri dello screening del diabete:

- I programmi di screening possono essere basati, oltre che sulla glicemia a digiuno e sull'OGTT, anche sull'emoglobina glicata dosata in modo standardizzato. Il range di HbA_{1c} tra 42 mmol/mol (6,0%) e 48 mmol/mol (6,49%) indica una condizione di “pre-diabete”.
- Il parametro principale su cui definire i soggetti ad alto rischio di diabete è cambiato dall'età al BMI. Lo screening dovrebbe essere raccomandato infatti ad adulti di ogni età con BMI ≥ 25 kg/m² ed uno o più dei fattori di rischio noti per diabete. In assenza di tale criterio lo screening dovrebbe iniziare all'età di 45 anni.
- Nel caso di elevato rischio di diabete (presenza di IFG, IGT o HbA_{1c} fra 42 mmol/mol [6,0%] e 48 mmol/mol [6,49%]), il test di screening andrebbe ripetuto dopo un anno.

Capitolo III. Screening e diagnosi del diabete gestazionale. Sono state inserite le nuove raccomandazioni sullo screening e la diagnosi del diabete gestazionale e sulla diagnosi del Diabete manifesto, secondo le linee-guida del Ministero della Salute. E' stato aggiornato il commento al capitolo secondo le ultime evidenze scientifiche.

Capitolo IV. Prevenzione primaria del diabete tipo 2. E' stato precisato che gli interventi più efficaci per la prevenzione primaria del T2DM sono rappresentati da modificazioni dello stile di vita in grado di ottenere un prolungato calo ponderale. I cardini sono rappresentati da una alimentazione ipocalorica e da una aumentata attività fisica aerobica. E' stato indicato che la metformina è l'unico farmaco che presenta un rapporto costo/ beneficio dopo 10 anni di trattamento preventivo. Inoltre è stato indicato che l'implementazione di una strategia di prevenzione primaria richiede una organizzazione che preveda il coinvolgimento di tutta la rete diabetologica.

Capitolo V. Cura del diabete. Il capitolo è stato sostanzialmente aggiornato in molte sue parti, in particolare nel controllo glicemico e obiettivi glicemici, peraltro introducendo la nuova unità di misura dell'emoglobina glicata in mmol/mol. Sostanziali aggiornamenti, seguendo le più recenti evidenze, sono stati inseriti nei capitoli su educazione, attività fisica e trapianto. La disponibilità di un maggiore numero di farmaci, e di evidenze scientifiche in loro supporto, ha imposto la completa riscrittura del capitolo sulla terapia farmacologica, con una nuova e

più fruibile flow-chart, ma anche una maggiore attenzione sulle possibili controindicazioni ed utilizzo in situazioni particolari.

Capitolo V B. Controllo glicemico

Sono state rivisti i livelli e le forze di raccomandazione per la misurazione dell'emoglobina glicata e l'autocontrollo glicemico, sulla base delle nuove disposizioni in tema di standardizzazione delle metodiche di laboratorio e direttive di conformità alle nuove norme ISO/FDIS, revisionando inoltre i più recenti trial che hanno valutato l'efficacia e il costo/beneficio dell'autocontrollo glicemico, nei pazienti con diabete tipo 1 e tipo 2.

Sono state aggiornate le raccomandazioni per il monitoraggio in continuo della glicemia, adeguando i livelli di prova alle evidenze esistenti in letteratura riguardo l'efficacia nella riduzione delle ipoglicemie.

Le modalità di monitoraggio e gli obiettivi suggeriti per la glicemia post-prandiale sono stati aggiornati sulla base di quanto suggerito dalle linee-guida proposte dall'IDF nel 2011.

I livelli di prova e le forze di raccomandazione per il raggiungimento degli obiettivi glicemici sono stati rivisti, tenendo conto delle indicazioni suggerite dai più recenti position statement dell'ADA (2014).

Il concetto di "individualizzazione" degli obiettivi glicemici è stato ampliato e approfondito, proponendo di differenziare gli obiettivi a seconda dell'età, della aspettanza di vita e della presenza e severità delle complicanze microvascolari, come suggerito dalle recenti linee-guida americane del VA/DoD (2011).

Capitolo VI.A.2. Prevenzione e gestione delle complicanze del diabete. Malattia cardiovascolare. Iperglicemia. E' stata enfatizzata l'importanza del controllo glicemico "sartorializzato": l'obiettivo terapeutico di $HbA_{1c} < 53$ mmol/mol (7%) per la prevenzione delle complicanze cardiovascolari non deve essere inteso per tutti i pazienti, indipendentemente dalle loro caratteristiche, complicanze e comorbidità. Sono discussi i risultati dei trial clinici randomizzati recenti relativi agli effetti della terapia insulinica (ORIGIN) e con DPP4-inibitori (SAVOR-TIMI e EXAMINE) sulla prevenzione e sicurezza cardiovascolare.

Capitolo VI.A.3 Prevenzione e gestione delle complicanze del diabete. Malattia cardiovascolare. Dislipidemia e suo trattamento. E' stata inclusa la specifica raccomandazione relativa alla terapia con statine ad alto dosaggio nei pazienti con sindrome coronarica acuta.

Capitolo VI.A.4. Prevenzione e gestione delle complicanze del diabete. Malattia cardiovascolare. Iperensione e suo trattamento. E' stata aggiunta una nuova raccomandazione sull'importanza dell'automonitoraggio pressorio. L'obiettivo pressorio sistolico è stato innalzato da 130 a 140 mmHg. L'obiettivo pressorio nei pazienti con micro e macroalbuminuria è stato elevato da 125/75 a 130/80 mmHg. L'obiettivo pressorio nelle donne diabetiche ipertese in gravidanza è stato innalzato (<150/90 mmHg, in assenza di danno d'organo, <140/90 in presenza di danno d'organo). E' stata aggiunta una raccomandazione sul doppio blocco del RAS.

Capitolo VI.A.5. Prevenzione e gestione delle complicanze del diabete. Malattia cardiovascolare. Cessazione del fumo. E' stata inclusa una raccomandazione con discussione relativa all'utilizzo della sigaretta elettronica. Sono stati riportati i dati in letteratura che riportano un rischio più elevato di sviluppare il diabete di tipo 2 nei fumatori e come l'abolizione del fumo si associ a miglioramento dei parametri metabolici e della funzione renale nei pazienti con diabete manifesto.

Capitolo VI.A.6. Prevenzione e gestione delle complicanze del diabete. Malattia

cardiovascolare. Farmaci antiaggreganti piastrinici. E' stata modificata l'indicazione alla terapia antiaggregante nei pazienti diabetici a rischio cardiovascolare basso o intermedio sulla base della valutazione del rischio cardiovascolare globale. E' enfatizzata l'importanza dell'utilizzo di inibitore del recettore di P2Y₁₂ (clopidogrel o prasugrel o ticagrelor) per almeno 1 anno nei pazienti diabetici con SCA o che sono andati incontro a procedure di rivascolarizzazione transvascolare.

Capitolo VI A.7 Prevenzione e gestione delle complicanze del diabete. Malattia cardiovascolare. Screening e trattamento. Si è fatto ampio riferimento alle indicazioni della Consensus italiana sulla cardiopatia ischemica pubblicata dopo l'ultima edizione degli Standard di cura.

Capitolo VI.D. Screening e trattamento della neuropatia diabetica. Riguardo il ruolo del controllo glicemico nella prevenzione della neuropatia diabetica sono stati distinti il livello della prova e la forza della raccomandazione nel diabete di tipo 1 e 2, per il minor grado di evidenza nel diabete di tipo 2 che emerge dai recenti studi clinici (ACCORD, ADVANCE, BARI 2D, ADDITION) ed è confermato dalla Cochrane sul tema del 2012. E' stato precisato che l'esame elettrofisiologico è non solo utile ma indispensabile per la diagnosi differenziale della polineuropatia diabetica quando le caratteristiche cliniche siano atipiche. E' stato modificata la raccomandazione sul programma di educazione per i pazienti con diagnosi di polineuropatia, indicando l'utilità di un programma di prevenzione delle ulcerazioni che includa l'educazione e riducendo il livello della prova, non la forza della raccomandazione, alla luce delle Cochrane 2010 e 2012 sul tema.

Sono stati inseriti i segni clinici nel percorso diagnostico della neuropatia autonoma in aggiunta ai sintomi e ai test dei riflessi cardiovascolari (il *gold standard*). E' stato precisato che si tratta il dolore neuropatico della polineuropatia diabetica e non genericamente i sintomi di polineuropatia. Sono stati distinti il livello della prova e la forza della raccomandazione sul trattamento del dolore neuropatico e delle forme cliniche di neuropatia autonoma, in quanto per queste ultime vi è un minore livello di evidenza che per il dolore neuropatico. Sono stati inseriti nel commento: la nuova definizione di polineuropatia diabetica espressa dalla consensus di Toronto del 2009, il concetto di grading di certezza diagnostico in accordo con le linee-guida neurologiche e diabetologiche recenti, la nuova o meglio delineata entità della neuropatia delle piccole fibre, la valutazione del dolore neuropatico (fondamentale per diagnosi e trattamento della forma dolorosa) e il questionario DN4, la stadiazione della neuropatia autonoma cardiovascolare.

Capitolo VI.F. Cura del piede. Sono state aggiunte le raccomandazioni derivanti dal documento di consenso sul trattamento dell'arteriopatia periferica nel diabetico messo a punto nel 2013 da un tavolo tecnico formato da esperti delle due società di diabetologia AMD e SID, dalla società italiana dei Chirurghi vascolari SICVE e dalla società italiana dei radiologi SIRM. E' stato inoltre notevolmente ampliato il paragrafo dedicato alle infezioni ed osteomieliti nel piede.

Capitolo VII.A. Cura del diabete in bambini e adolescenti. Sono state introdotte modifiche riguardanti l'utilizzo degli infusori e del monitoraggio continuo del glucosio.

Capitolo VII.B. Cura del diabete prima e durante la gravidanza. Sono state riviste tutta la parte sulla terapia e la forza delle raccomandazioni sull'utilizzo degli analoghi dell'insulina. E' stata rivista la parte sulla terapia nutrizionale secondo le nuove indicazioni dei LARN ed è stato inserito l'approccio nutrizionale nella gravida obesa diabetica. Sono state ampliate, sulla base delle ultime evidenze scientifiche, le parti riguardanti la terapia insulinica con microinfusore e le prospettive future della ricerca.

Capitolo VII. C. Cura del diabete nelle persone anziane. E' stata rivista completamente la

parte sulla terapia, con modificazione degli obiettivi di cura (glicemia, HbA_{1c}, colesterolo LDL, pressione arteriosa) e della forza delle raccomandazioni sull'utilizzo di alcuni farmaci. Sono state ampliate le raccomandazioni sul paziente istituzionalizzato. Sono state rivedute ed ampliate le parti riguardanti antropometria, valutazione nutrizionale, composizione corporea, fabbisogni energetici con maggior spazio dato al concetto di sarcopenia.

Capitolo VIII.A. Cura del diabete in ospedale. E' stato recepito il *position statement* AMD-SID-SIEDP sull'uso degli analoghi rapidi in terapia infusionale. E' stato recepito il documento congiunto AMD-SID "La terapia nutrizionale nel diabete mellito di tipo 2" nella parte relativa al paziente ospedalizzato. E' stato aggiunto il sottocapitolo "Dimissione".

Capitolo VIII.C. Cura del diabete a scuola e nell'assistenza diurna. E' stata operata una revisione in base alle linee-guida ADA del 2014 e ai documenti di consenso e di indirizzo elaborati da AMD-SID-SIEDP-OSDI e Ministero della Salute e della Pubblica Istruzione in merito all'argomento.

Capitolo VIII. D. Cura del diabete nei campi educativi per persone con diabete. E' stata operata una revisione in base alle linee-guida ADA del 2014, dell'American Academy of Pediatrics del 2011 e ai documenti di consenso e di indirizzo elaborati da AMD-SID-SIEDP-OSDI e Ministero della Salute in merito all'argomento.

Capitolo VIII. E. Cura del diabete negli istituti di correzione. E' stata operata una revisione in base alle linee-guida ADA del 2014, del Federal Bureau of Prison del 2011 e ai documenti di consenso e di indirizzo elaborati da ADI-AMD-SID intersecanti l'argomento.

Capitolo VIII. F. Diabete e cure palliative. E' stata aggiornata la definizione delle cure palliative.

Capitolo IX. A. Certificazione per la patente di guida. E' stata operata una revisione in base a quanto previsto dal decreto legislativo 18 aprile 2011, n. 59.

Capitolo IX B. Invalidità civile. E' stata operata una revisione in base a quanto previsto dalla normativa INPS 2010 sulla compilazione e trasmissione telematica del certificato di invalidità da parte dei medici accreditati.

Capitolo X. Strategie per il miglioramento della cura del diabete. Il capitolo è stato totalmente revisionato secondo le prospettive indicate nel Piano Nazionale sulla malattia diabetica.

Appendice. Indicatori. La tabella è stata aggiornata con gli indicatori 2014 condivisi tra AMD e IDF.

Partecipanti al progetto

Comitato di coordinamento:

Alberto De Micheli
Simona Frontoni
Annunziata Lapolla
Maria Chantal Ponziani

Coordinatori delle sezioni:

Riccardo Candido
Andrea Giaccari
Angela Rivellese
Giuseppina Russo

Redattori:

Angelo Avogaro
Federico Bertuzzi
Raffaella Buzzetti
Antonino Cimino
Myriam Ciotola
Renzo Cordera
Eugenio De Feo
Antonino Di Benedetto
Lucia Frittitta
Luigi Laviola
Sergio Leotta
Luca Lione
Livio Luzi
Piero Marchetti
Antonio Nicolucci
Franco Meschi
Maria Antonietta Pellegrini
Gianluca Perseghin
Giorgio Sesti
Anna Solini
Vincenza Spallone
Olga Vaccaro

Società scientifiche e organizzazioni invitate a commentare il draft degli Standard Italiani per la cura del diabete mellito:

ADI, Associazione Italiana di Dietetica e Nutrizione Clinica
ANDID, Associazione Nazionale Dietisti
ANMCO, Associazione Nazionale Medici Cardiologi Ospedalieri
CnAMC, Coordinamento nazionale delle Associazioni di Malati Cronici-CittadinanzAttiva
FIC, Federazione Italiana di Cardiologia
FIMMG/SIMEF, Federazione Italiana Medici di Medicina Generale/Società Italiana Medicina di Famiglia
OSDI, Associazione Operatori Sanitari di Diabetologia Italiani
SIAARTI, Società Italiana di Anestesia Analgesia Rianimazione e Terapia Intensiva
SIdP, Società Italiana di Parodontologia e Implantologia
SIEDP, Società Italiana di Endocrinologia e Diabetologia Pediatrica
SIGO, Società Italiana di Ginecologia e Ostetricia
SIMG, Società Italiana di Medicina Generale

SIN, Società Italiana di Nefrologia
SIN, Società Italiana di Neurologia
SIPo, Società Italiana di Podologia
SOI, Società Oftalmologica Italiana

I Consigli direttivi nazionali

Direttivo AMD

Presidente: Antonio Ceriello

Vice Presidente: Nicoletta Musacchio

Consiglieri: Vincenzo Armentano, Maria Calabrese, Francesco Calcaterra, Francesco Chiaramonte, Giuliana La Penna, Sergio Leotta, Luca Lione, Maria Chantal Ponziani, Gaudenzio Stagno

Segretaria: Katherine Esposito

Coordinatore della Consulta dei Presidenti Regionali: Antimo Aiello

Direttivo SID

Presidente: Stefano Del Prato

Presidente eletto: Enzo Bonora

Past President: Gabriele Riccardi

Tesoriere: Vincenza Spallone

Segretario: Roberto Miccoli

Consiglieri: Marco Giorgio Baroni, Geremia Brunetto Bolli, Riccardo Bonadonna, Raffaella Buzzetti, Paolo Fornengo, Andrea Giaccari, Rosalba Giacco, Francesco Giorgino, Livio Luzi, Laura Sciacca, Roberto Trevisan

Ringraziamenti

Si ringraziano per la loro collaborazione attiva: Gerardo Corigliano, Andrea Mosca, Maurizio Tonetti, Natalia Visalli.

Si ringraziano per i loro commenti e suggerimenti: Bruno Angiulli, Cristina Baggione, Geremia Brunetto Bolli, Matteo Bonomo, Enzo Bonora, Daniela Bruttomesso, Angela Bulotta, M. Cristina Cantaluppi, Roberta Chiandetti, Lina Clementi, Nicoletta Dozio, Giuseppe Fatati, Giuseppe Felace, Marco Gallo, Luigi Gentile, Sandro Gentile, Raffaella Gentilella, Giorgio Grassi, Graziano Grugni, Tindaro Iraci, Luciano Lora, Mohamad Maghnie, Domenico Mannino, Giuseppe Marelli, Valerio Miselli, Giuseppe Penno, Basilio Pintaudi, Antonio Pontiroli, Massimo Porta, Concetta Suraci, Laura Tonutti, Franco Travaglino, Monica Vedovato, Raffaella Vero, Ester Vitacolonna.

Rapporti individuali diretti dei redattori con aziende portatrici di interessi negli argomenti trattati negli *Standard italiani per la cura del diabete mellito 2014*

Alberto De Micheli: *nessuno*

Simona Frontoni: *Novo Nordisk, Bristol-Myers Squibb, Eli Lilly, Sigma-Tau*

Annunziata Lapolla: *nessuno*

Maria Chantal Ponziani: *Boehringer Ingelheim, MSD*

Riccardo Candido: *Roche Diagnostics, Johnson & Johnson Medical (Divisione Lifescan), Eli Lilly Italia, Rottapharm, Boehringer Ingelheim, Servier Italia*

Andrea Giaccari: *Boehringer Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, Eli Lilly, Merck Serono, Sanofi*

Angela Rivellese: *nessuno*

Giuseppina Russo: *nessuno*

Angelo Avogaro: *non dichiarato*

Federico Bertuzzi: *nessuno*

Raffaella Buzzetti: *Abbott, Eli Lilly, Novo Nordisk, Sanofi*

Antonino Cimino: *Roche Diagnostics, Eli Lilly*

Myriam Ciotola: *nessuno*

Renzo Cordera: *nessuno*

Eugenio De Feo: *Roche Diagnostics*

Antonino Di Benedetto: *Eli Lilly, Abbott, Lifescan, Boehringer Ingelheim*

Lucia Frittitta: *nessuno*

Luigi Laviola: *AstraZeneca, Bayer, Boehringer Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, Eli Lilly, Guidotti, Lifescan, Menarini, MSD, Novartis, Novo Nordisk, Pfizer, Roche, Sanofi, Takeda*

Sergio Leotta: *nessuno*

Luca Lione: *Johnson & Johnson*

Livio Luzi: *AstraZeneca, Sanofi, Novo Nordisk, Sunstar, Menarini*

Piero Marchetti: *AstraZeneca, Dompé, Eli Lilly, Guidotti, Janssen Pharmaceuticals, Menarini, MSD, Novartis, Sanofi*

Franco Meschi: *nessuno*

Antonio Nicolucci: *Novo Nordisk, Novartis, BMS-AstraZeneca, MSD*

Maria Antonietta Pellegrini: *Eli Lilly*

Gianluca Perseghin: *Lilly, Novartis, Novo Nordisk, Kellogg, Sanofi, Sigma-Tau, Takeda*

Giorgio Sesti: *AstraZeneca, Bristol-Myers Squibb, Boehringer Ingelheim, Eli Lilly, Intarcia, Janssen, MSD, Novo Nordisk, Sanofi, Servier*

Anna Solini: *BI-Lilly, AstraZeneca, Merck*

Vincenza Spallone: *AWP Italia, Daiichi Sankyo Europe Germany, Eli Lilly, IRIS Servier France, Wörwag Pharma Germany, TRIGOCare International Germany*

Olga Vaccaro: *nessuno*

I. Diagnosi, nosografia e fattori di rischio di diabete

A. CRITERI DIAGNOSTICI

RACCOMANDAZIONI

In *presenza* di sintomi tipici della malattia (poliuria, polidipsia e calo ponderale), la diagnosi di diabete è posta con il riscontro, anche in una sola occasione di:

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

(Livello della prova III, Forza della raccomandazione A)

In *assenza* dei sintomi tipici della malattia la diagnosi di diabete deve essere posta con il riscontro, confermato in almeno due diverse occasioni di:

- glicemia a digiuno ≥ 126 mg/dl (per digiuno si intende almeno 8 ore di astensione dal cibo)

oppure

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

oppure

- $HbA_{1c} \geq 48$ mmol/mol (6,5%) (a condizione che il dosaggio dell' HbA_{1c} sia standardizzato, allineato IFCC (International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine) e che si tenga conto dei fattori che possono interferire con il dosaggio).

(Livello della prova III, Forza della raccomandazione A)

Ai fini diagnostici e di screening la misurazione della glicemia deve essere effettuata su plasma venoso in laboratorio e massima cura deve essere posta nell'appropriata manipolazione del campione (fase pre-analitica). L'uso del glucometro è sconsigliato, in quanto genera misurazioni non standardizzabili.

(Livello della prova III, Forza della raccomandazione A)

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

- glicemia postprandiale o profilo glicemico;
- insulinemia basale o durante OGTT (*Oral Glucose Tolerance Test*, test da carico orale di glucosio);
- C-peptide;
- autoanticorpi.

(Livello della prova III, Forza della raccomandazione E)

Oltre al diabete sono conosciuti altri stati di disglicemia. I seguenti valori dei principali parametri glicemici sono considerati meritevoli di attenzione in quanto identificano soggetti a rischio di diabete e malattie cardiovascolari. Per definire queste condizioni deve tuttavia essere evitato l'uso del termine "pre-diabete":

- glicemia a digiuno 100-125 mg/dl (alterata glicemia a digiuno o *impaired fasting glucose*, IFG);
- glicemia 2 ore dopo carico orale di glucosio 140-199 mg/dl (ridotta tolleranza al glucosio o *impaired glucose tolerance*, IGT);
- HbA_{1c} 42-48 mmol/mol (6,00-6,49%) (solo con dosaggio allineato IFCC).

E' da notare che l'OMS (Organizzazione Mondiale della Sanità; WHO, World Health Organization) indica per la diagnosi di IFG valori di glicemia 110-125 mg/dl e non ha ratificato l'uso dell'emoglobina glicata per la definizione degli stati di disglicemia non diagnostici per diabete.

(Livello della prova III, Forza della raccomandazione B)

Nei soggetti con IFG e/o IGT oppure HbA_{1c} con valori di 42-48 mmol/mol (6,00-6,49%) deve essere ricercata la presenza di altri fattori di rischio di diabete (obesità, familiarità per diabete, ecc.) al fine di programmare un intervento per ridurre il rischio della malattia. In tali soggetti è anche opportuno ricercare la presenza di eventuali altri fattori di rischio cardiovascolare (dislipidemia, ipertensione, ecc.) per definire il rischio cardiovascolare globale e instaurare gli opportuni provvedimenti terapeutici.

(Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B)

Nei soggetti con IFG, soprattutto in presenza di altri fattori di rischio di diabete, è utile eseguire la curva da carico orale di glucosio per una migliore definizione diagnostica e prognostica; non è infatti raro che tali persone abbiano valori di glicemia dopo carico compatibili con la diagnosi di diabete.

(Livello della prova VI, Forza della raccomandazione C)

Anche la sindrome metabolica è una condizione caratterizzata da un elevato rischio di diabete che va ricercato con attenzione in tutte le persone con sindrome metabolica. I diversi criteri diagnostici finora proposti per la sindrome metabolica sono riportati in [Tabella 3](#).

(Livello della prova III, Forza della raccomandazione B)

B. CLASSIFICAZIONE

Vedi [Tabella 1](#), [Tabella 2](#) e [Tabella 3](#).

Tabella 1. Classificazione etiologica del diabete mellito (WHO 2006, ADA 2014)

Diabete tipo 1 – E' causato da distruzione beta-cellulare, su base autoimmune o idiopatica, ed è caratterizzato da una carenza insulinica assoluta (la variante LADA, <i>Latent Autoimmune Diabetes in Adults</i> , ha decorso lento e compare nell'adulto).	
Diabete tipo 2 – E' causato da un deficit parziale di secrezione insulinica, che in genere progredisce nel tempo ma non porta mai a una carenza assoluta di ormone, e che si instaura spesso su una condizione, più o meno severa, di insulino-resistenza su base multifattoriale.	
Altri tipi di diabete	
- difetti genetici della beta-cellula	- indotto da farmaci o sostanze tossiche
- difetti genetici dell'azione insulinica	- infezioni
- malattie del pancreas esocrino	- forme rare di diabete immuno-mediato
- endocrinopatie	- sindromi genetiche rare associate al diabete

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

	Tipo 1	Tipo 2
Prevalenza	Circa 0,3%	Circa 5%
Sintomatologia	Sempre presente Spesso eclatante e a inizio brusco	Spesso modesta o assente
Tendenza alla chetosi	Presente	Assente
Peso	Generalmente normale	Generalmente in eccesso

Età all'esordio	Più comunemente <30 anni	Più comunemente >40 anni
Comparsa di complicanze croniche	Non prima di alcuni anni dopo la diagnosi	Spesso presenti al momento della diagnosi
Insulina circolante	Ridotta o assente	Normale o aumentata
Autoimmunità	Presente	Assente
Terapia	Insulina necessaria sin dall'esordio	Dieta, farmaci orali, analoghi GLP-1, insulina

Tabella 3. Criteri diagnostici della sindrome metabolica

Anormalità	AHA-NHLBI Qualsiasi combinazione di 3 anomalie	IDF Obesità centrale e 2 ulteriori anomalie	NCEP-ATP III Qualsiasi combinazione di 3 anomalie	OMS Alterazioni glicemiche o insulino-resistenza e 2 ulteriori anomalie
Alterazioni glicemiche	FPG >100 mg/dl o diabete noto	FPG >100 mg/dl o diabete noto	FPG >100 mg/dl o diabete noto	FPG >100 mg/dl o IGT o diabete noto
Insulino-resistenza				M-clamp nel quartile inferiore della distribuzione
Obesità centrale	Circonferenza vita ≥102 cm nell'uomo e ≥88 cm nella donna	Circonferenza vita ≥94 cm nell'uomo e ≥80 cm nella donna (valori diversi sono indicati per i non caucasici)	Circonferenza vita ≥102 cm nell'uomo e ≥88 cm nella donna	Rapporto vita/fianchi >0,90 nell'uomo e >0,85 nella donna e/o IMC ≥30
Iperpressione arteriosa	Sistolica ≥130 e/o diastolica ≥85 mmHg o trattamento antipertensivo	Sistolica ≥130 e/o diastolica ≥85 mmHg o trattamento antipertensivo	Sistolica ≥130 e/o diastolica ≥85 mmHg	Sistolica ≥140 e/o diastolica ≥90 mmHg
Ipertrigliceridemia	≥150 mg/dl o trattamento ipolipidemizzante	≥150 mg/dl o trattamento ipolipidemizzante	≥150 mg/dl	
Basso C-HDL	<40 mg/dl nell'uomo e <50 mg/dl nella donna, o trattamento ipolipidemizzante	<40 mg/dl nell'uomo e <50 mg/dl nella donna, o trattamento ipolipidemizzante	<40 mg/dl nell'uomo e <50 mg/dl nella donna, o trattamento ipolipidemizzante	
Dislipidemia				Trigliceridi ≥150 mg/dl e/o C-HDL <35 mg/dl nell'uomo e <39 mg/dl nella donna,

Microalbuminuria				Microalbuminuria (>20 µg/min) o rapporto albuminuria/creatinuria >30 µg/mg
-------------------------	--	--	--	--

FPG, *fasting plasma glucose*, glicemia a digiuno; IGT, *impaired glucose tolerance*, ridotta tolleranza al glucosio; C-HDL, colesterolo HDL.

AHA, American Heart Association; NHLBI, National Health and Blood Institute; IDF, International Diabetes Federation; NCEP-ATP III, National Cholesterol Education Program, Adult Treatment Panel III; OMS; Organizzazione Mondiale della Sanità.

Nota: un documento di un gruppo di esperti di varie istituzioni, incluse AHA e IDF, ha convenuto sull'opportunità di adeguarsi ai criteri AHA-NHLBI (ref. 16).

COMMENTO

L'uso dell'emoglobina glicata per la diagnosi di diabete è stato proposto nel 2009 da un comitato di esperti nominati dall'American Diabetes Association (ADA), dalla European Association for the Study of Diabetes (EASD) e dall'International Diabetes Federation (IDF) per rivalutare i criteri diagnostici per il diabete. Dopo esaustiva revisione della letteratura il comitato ha concluso per la validità dell'uso dell'HbA_{1c} nella diagnosi del diabete (1). Viene tuttavia raccomandato di eseguire il dosaggio con un metodo allineato IFCC e di verificare che non sussistano condizioni che interferiscano con l'interpretazione o con il dosaggio dell'HbA_{1c}, (ad es. diabete tipo 1 in rapida evoluzione, gravidanza, emoglobinopatie, malaria, anemia, recente trasfusione, splenectomia, uremia, marcata iperbilirubinemia, marcata ipertrigliceridemia, marcata leucocitosi, alcolismo). Rispettando tali indicazioni, l'emoglobina glicata è per molti versi un parametro più pratico e affidabile della glicemia (2-5): ha infatti una instabilità pre-analitica minore della glicemia, non richiede preparazione (es. digiuno) e non è influenzata da eventi acuti. L'instabilità pre-analitica della glicemia è dovuta al fatto che dopo il prelievo la glicolisi continua nelle cellule ematiche determinando una progressiva riduzione dei valori di glucosio il fenomeno può essere evitato centrifugando i campioni subito dopo il prelievo, oppure fortemente limitato utilizzando provette pre-trattate con soluzione antiglicolitica.

Utilizzando i dati di osservazione della relazione tra HbA_{1c} e prevalenza di retinopatia di una popolazione di 28.000 soggetti, il comitato di esperti ADA/EASD/IDF ha proposto un valore di HbA_{1c} ≥48 mmol/mol (6,5%) quale soglia diagnostica di diabete. Al di sotto di tale livello la retinopatia diabetica, utilizzata come marcatore della presenza di malattia, è virtualmente assente e non vi sarebbe quindi diabete (1). Questa proposta è stata recepita dall'ADA, che ha modificato i criteri per la diagnosi di diabete nel 2010 accogliendo l'uso dell'emoglobina glicata; successivamente, tale modifica è stata ratificata anche dall'OMS e dall'IDF (6-8), le quali raccomandano inoltre che la determinazione dell'HbA_{1c} sia eseguita con metodo standardizzato IFCC. In tal senso, indicazioni molto precise sono state espresse anche nel documento di consenso del gruppo di lavoro italiano GLAD (9), successivamente integrato da altre pubblicazioni sull'argomento (10-13). In base a tale documento, il professionista di laboratorio dovrebbe essere in grado di provare che:

- il metodo utilizzato in routine abbia un'imprecisione contenuta entro il 2% (espressa in termini di CV, cioè di variabilità biologica intra- e interindividuale); tale evidenza dovrebbe essere comprovata dai dati di controllo di qualità interno (CQI, *continuous quality improvement*);
- il metodo medesimo abbia un'inaccuratezza, rispetto al metodo di riferimento, non superiore al 2,8%; tale dato dovrebbe essere ricavato dall'attestato di allineamento al sistema IFCC emesso dal produttore di diagnostici;
- il laboratorio partecipi regolarmente a programmi di Valutazione Esterna di Qualità (VEQ) con uno scostamento massimo, rispetto alla media di gruppo, non superiore al 6% per ogni campione analizzato.

Ove non sia disponibile un dosaggio di HbA_{1c} sufficientemente standardizzato, o siano

presenti condizioni cliniche che interferiscono con il dosaggio o con l'interpretazione dei risultati, deve essere utilizzata la misurazione della glicemia per la diagnosi.

Si deve anche sottolineare che, così come non vi è concordanza piena tra i valori di glicemia a digiuno e dopo carico di glucosio, allo stesso modo non vi è concordanza totale tra i livelli di emoglobina glicata e i livelli di glicemia a digiuno o dopo OGTT. Ciò può essere in parte dovuto alla variabilità di laboratorio, ma anche al fatto che i tre parametri in una certa misura riflettono processi fisiologici diversi. Lo studio NHANESH ha evidenziato che utilizzando l'emoglobina glicata per lo screening di diabete un terzo dei casi con glicemia a digiuno ≥ 126 mg/dl non viene identificato in quanto presenta valori di glicata < 48 mmol/mol (6,5%). A causa della non intercambiabilità delle misurazioni è quindi possibile che una persona possa avere valori di glicemia diagnostici per diabete e valori di emoglobina glicata normali, o viceversa. Per questo motivo, ove si renda necessario un test di conferma per la diagnosi di diabete, è consigliabile ripetere lo stesso test. Nel caso in cui il paziente si presenti con due test diversi (es. glicemia a digiuno ed emoglobina glicata) concordanti, la diagnosi può essere posta senza ripetere nessuna delle misurazioni; se invece il paziente si presenta con due test diversi e discordanti è consigliabile ripetere il test anormale e fare la diagnosi sulla base di questo risultato.

Il comitato di esperti ADA/EASD/IDF ha indicato i valori di $HbA_{1c} \geq 42$ e < 48 mmol/mol (es. 6,0-6,49%) come non diagnostici di diabete, ma meritevoli di attenzione in quanto associati a un elevato rischio di sviluppare la malattia. In presenza di tali condizioni viene raccomandato un attento monitoraggio, la valutazione della coesistenza di altri fattori di rischio per diabete o malattie cardiovascolari come obesità (soprattutto centrale), dislipidemia, ipertensione arteriosa, cioè dei fattori che fanno parte del quadro della sindrome metabolica (14-17), e l'implementazione di misure di prevenzione. Tale indicazione è stata recepita nel presente documento. Va tuttavia sottolineato che al momento non esiste uniformità di vedute su questo punto. Infatti, l'OMS considera le evidenze disponibili non sufficienti per dare alcuna raccomandazione sull'interpretazione di livelli di emoglobina glicata < 48 mmol/mol (7); al contrario, l'ADA estende la categoria di elevato rischio anche ai valori di emoglobina glicata compresi fra 39 e 42 mmol/mol (es. 5,7-6%). Certamente sull'argomento sono ancora necessari studi prospettici a lungo termine. I criteri per definire le condizioni di IFG e di IGT restano quelli raccomandati dall'ADA (18) e fatti propri sia dall'IDF sia dall'Associazione Medici Diabetologi (AMD) e dalla Società Italiana di Diabetologia (SID). Come è noto, l'OMS non ha ratificato la riduzione della soglia della condizione di IFG da 110 a 100 mg/dl (19). Le condizioni di IFG e IGT non rappresentano situazioni di malattia, ma fattori di rischio per diabete tipo 2 (20-23) e malattie cardiovascolari (24-28); è quindi importante in queste persone ricercare e correggere gli altri fattori di rischio per diabete e malattie cardiovascolari. Le condizioni di IFG e IGT possono coesistere nello stesso individuo, ma sono spesso presenti in forma isolata. Nei soggetti con IFG, soprattutto quelli con altri fattori di rischio per diabete, è utile l'esecuzione dell'OGTT per un migliore inquadramento diagnostico e prognostico in quanto una proporzione non trascurabile di questi soggetti presenta una risposta al carico di glucosio compatibile con la diagnosi di diabete (21-22). Relativamente alla corretta esecuzione dell'OGTT, si rimanda alle "Raccomandazioni per l'esecuzione della curva standard da carico orale di glucosio (OGTT) per la diagnosi di diabete mellito" (29).

Per indicare le condizioni di IFG e IGT, dall'ADA è stato suggerito il termine "pre-diabete". Termine che non sembra appropriato: sia per le conseguenze psicologiche, sociosanitarie ed economiche che può comportare, sia perché un'elevata percentuale di soggetti con IFG e/o IGT e/o con HbA_{1c} non ottimale (valore fra 42-48 mmol/mol [6,00-6,49%]) non sviluppa il diabete. In Italia, solo il 20-25% dei soggetti con IFG e/o IGT sviluppa diabete nell'arco di 10 anni (21,24). Nella pratica clinica è pertanto preferibile definire IFG e IGT come condizioni di "disglicemia" o di "alterato metabolismo glicidico". Il termine "pre-diabete" è adottato in Italia in ambito pediatrico per identificare bambini e adolescenti con evidenza di autoimmunità beta-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 dati immunologici, genetici (HLA di rischio) e metabolici (OGTT e IVGTT per valutare la prima fase della risposta insulinica). Il presupposto fisiopatologico di tale approfondimento diagnostico è dato dall'evidenza, anche in casistiche italiane, di una frequente evoluzione in diabete mellito tipo 1 in presenza di autoimmunità beta-cellulare (Ab antinsulina [IAA], Ab antiglutammato decarbossilasi [GADA], Ab antitirosina fosfatasi IA2 [IA-2A]) (30,31). In queste circostanze, quindi, il termine "pre-diabete" sembra appropriato. Tuttavia, poiché al momento non è disponibile alcun approccio terapeutico in grado di arrestare il danno beta-insulare e prevenire la malattia, l'utilità della ricerca sistematica dei casi di "pre-diabete" e l'eventuale approfondimento patogenetico e fisiopatologico restano controversi.

Il diabete tipo 1 e tipo 2 rappresentano le forme di diabete di più comune riscontro nella pratica clinica. In Italia, alla fine degli anni '80 del secolo scorso la prevalenza del diabete noto era intorno al 2,5% (32,33). Osservazioni successive hanno indicato una prevalenza della malattia è intorno al 5% (34-35). Più recentemente, i dati rilevati dall'osservatorio ARNO relativi al 2012 riportano una prevalenza del diabete del 6,2% e indicano quindi che nel nostro paese dovrebbero esserci 3.750.000 persone affette da diabete (36). Gli studi di Cremona e di Brunico, condotti all'inizio degli anni '90 del secolo scorso e basati su campioni casuali della popolazione di età fra 40 e 80 anni nei quali è stato eseguito un OGTT, hanno indicato che esiste un diabetico non diagnosticato ogni due casi di diabete noto. Questo rapporto, ragionevolmente non diverso al giorno d'oggi, permette di stimare che il totale dei diabetici italiani ammonti a circa 5,2 milioni, di cui 1,5 non diagnosticati. Anche la prevalenza delle alterazioni glicemiche non diagnostiche per diabete è elevata, siamo su percentuali di poco inferiori al 10% (24,31). Stime più recenti ottenute utilizzando i criteri diagnostici dell'ADA, che considerano normale una glicemia a digiuno < 100 mg/dl, sono significativamente più elevate. Nell'analisi dei dati registrati, nell'anno 2011, nel database di Health Search, istituto di ricerca della Società Italiana di Medicina Generale (SIMG), i soggetti con almeno una glicemia a digiuno compresa tra 100 e 125 mg/dl erano il 29,8% del campione (37).

In Italia il diabete tipo 1 rappresenta all'incirca il 2-3% di tutti i casi di diabete noto e il diabete tipo 2 rappresenta oltre il 90% dei casi. Lo studio di Brunico, uno dei pochi studi di popolazione condotti con l'esecuzione di un OGTT, ha mostrato un'incidenza del diabete tipo 2 in soggetti di 40-79 anni pari a 7,6 casi per 1000 persone/anno (23), l'incidenza è 11 volte più elevata nei soggetti con IFG, 4 volte nei soggetti con IGT, 3 volte in quelli sovrappeso e 10 volte superiore negli obesi. L'incidenza del diabete tipo 1 è intorno al 10-11 per 100.000 persone per anno con tassi 3-4 volte superiori alla media nazionale in Sardegna (38-40). Anche l'incidenza di diabete tipo 1 è in aumento sia in Italia sia negli altri paesi.

L'inquadramento diagnostico del diabete ha importanti implicazioni prognostiche e terapeutiche. La **Tabella 2** riporta le principali caratteristiche cliniche del diabete tipo 1 e tipo 2. Il quadro clinico è spesso sufficiente per la classificazione, tuttavia in alcuni casi può essere necessaria la determinazione dei marcatori di autoimmunità (IAA, GADA, ICA, IA-2) e la valutazione della secrezione beta-cellulare. Infatti, circa il 5% dei pazienti inizialmente definiti come diabete tipo 2 è in realtà affetto da una forma di diabete autoimmune a lenta evoluzione verso l'insulino-dipendenza, definito LADA (*Latent Autoimmune Diabetes in Adults*) (41,42). Utilizzando il criterio clinico, tali pazienti sono classificati come diabete tipo 2 ed iniziano il trattamento con dieta e ipoglicemizzanti orali, ma nell'arco di 2-6 anni manifestano un deterioramento della funzione beta-cellulare tale da richiedere terapia insulinica. Gli aspetti epidemiologici, genetici e fisiopatologici di questa condizione non sono completamente chiariti e alcuni autori ritengono che il LADA rappresenti in realtà il diabete tipo 1 dell'adulto. In uno studio di popolazione condotto in Lombardia, circa il 2% dei pazienti era positivo per GADA (43). In uno studio multicentrico di circa 900 diabetici di età > 40 anni,

affendenti a centri per la cura del diabete il 6,7% era positivo per GADA (44), 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% (45). Il problema principale degli studi sull'epidemiologia del LADA è dato dalla mancanza di criteri diagnostici standardizzati. Dal punto di vista clinico il LADA va sospettato se sono presenti uno o più tra le seguenti caratteristiche: età <50 anni; IMC <25 kg/m²; anamnesi positiva per malattie autoimmuni, familiarità positiva per diabete tipo 1 o malattie autoimmuni; necessità di terapia insulinica entro 6-12 mesi dalla diagnosi. L'età di esordio >50 anni e la presenza di sovrappeso non devono tuttavia portare a escludere a priori la diagnosi di LADA quando gli altri criteri siano soddisfatti. I test diagnostici utili per confermare il sospetto clinico di LADA sono la determinazione dei marcatori di autoimmunità (GADA, IA-2A), la valutazione della funzione beta-cellulare mediante misurazione C-peptide basale o dopo stimolo con glucagone (44). Il test va effettuato a digiuno e consiste in un prelievo basale ed un prelievo dopo 6 minuti dalla iniezione ev di 1 mg di glucagone. Valori di C-peptide <0,2 nmol/l al basale o <0,6 nmol/l dopo stimolo, sono indicativi di un grave deficit di secrezione insulinica e della necessità di trattamento insulinico. Valori di glicemia >180 mg/dl controindicano l'esecuzione del test, in quanto l'iperstimolazione della beta-cellula che ne deriva indurrebbe una sovrastima della secrezione insulinica. 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 (46,47).

Il MODY (*Maturity-Onset Diabetes of the Young*) è una forma monogenica di diabete relativamente rara (1-2% dei casi di diabete), caratterizzata da trasmissione autosomica dominante. Attualmente sono descritti una decina di difetti genetici diversi che, con meccanismi differenti, conducono a un'alterazione funzionale della beta-cellula pancreatica. La frequenza delle diverse mutazioni causa di MODY nella popolazione italiana sembra differire da quelle descritte nelle popolazioni nordeuropee (48-50); non esistono tuttavia adeguati studi di popolazione. 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 di soggetti affetti da diabete nel pedigree familiare); assenza di autoimmunità. In presenza di un fondato sospetto clinico di MODY è necessario rivolgersi a laboratori di riferimento per la caratterizzazione del difetto genetico. L'identificazione del MODY è rilevante per l'inquadramento prognostico del paziente e perché indica la necessità di screening nei familiari.

Bibliografia

1. International Expert Committee. International Expert Committee Report on the role of HbA1c assay in the diagnosis of Diabetes Diabetes Care 2009;32:1327-1334
2. Consensus Committee. Consensus Statement on the worldwide standardization of the haemoglobin A1c measurement: American Diabetes Association, European Association for the Study of Diabetes, International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine, and the International Diabetes Federation. Diabetes Care 2007;30:2399-2400
3. Gambino R. Glucose: a simple molecule that is not simple to quantify. Clin Chem 2007;53:2040-2041
4. Bruns DE, Knowler WC. Stabilization of glucose in blood samples: why it matters. Clin Chem 2009;55:850-852
5. Lapolla A, Mosca A, Fedele D. The general use of glycated haemoglobin for the diagnosis of diabetes and other categories of glucose intolerance: Still a long way to go. Nutr Metab Cardiovasc 2011;21:467-75
6. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Diabetes Care 2010;33(suppl 1):S62-S69
7. Abbreviated report of a WHO consultation. Use of glycated haemoglobin (HbA1c) in the diagnosis of diabetes mellitus. World Health Organization 2011
8. International Diabetes Federation 2012. Clinical guidelines task force. global guideline for type2 diabetes www.idf.org/global-guideline-type-2-Diabetes-2012 (visitato il 16/12/2013)
9. Mosca A, Branca MT, Carta M, et al. Raccomandazioni per l'implementazione della standardizzazione internazionale della misura dell'emoglobina glicata in Italia. Biochimica clinica 2009;33:258-61
10. Mosca A, Branca MT, Carta M, et al. Recommendations for the implementation of international standardization of glycated hemoglobin in Italy. Clin Chem Lab Med 2010;48:623-6
11. Mosca A. Considerazioni sull'implementazione a livello nazionale delle raccomandazioni per la standardizzazione della misura dell'emoglobina glicata. Biochimica clinica 2011;35:36-41
12. Mosca A, Lapolla A, Gillery P. Glycemic control in the clinical management of diabetic patients. Clin Chem Lab Med 2013;51:753-66

13. Braga F., Panteghini M. Standardization and analytical goals for glycated hemoglobin measurement. *Clin Chem Lab Med* 2013;5:1719-1726
14. Alberti KGMM, Eckel RH, Grundy SM, et al. Harmonizing the Metabolic Syndrome. A Joint Interim Statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of obesity. *Circulation* 2009;120:1640-5
15. Grundy SM, Brewer B, Cleeman J, et al.; for the Conference Participants. definition of metabolic syndrome. Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute/American Heart Association Conference on scientific issues related to definition. *Circulation* 2004;109:433-438
16. Alberti KGMM, Zimmet P, Shaw J, for the IDF Epidemiology Task Force Consensus Group. The metabolic syndrome-a new worldwide definition. *Lancet* 2005;366:1059-1062
17. Alexander CM, Landsman PB, Teutsch SM, et al. NCEP-Defined metabolic syndrome, diabetes, and prevalence of coronary heart disease among NHANES III participants age 50 years and older. *Diabetes* 2003;52:1210-1214
18. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2013;36:S67-S74
19. World Health Organization. Definition and diagnosis of diabetes mellitus and intermediate hyperglycemia. Report of a WHO/IDF Consultation. Geneva, World Health Organization, 2006
20. N. G. Forouhi, B. Balkau, K. Borch-Johnsen, et al.; on Behalf of EDEG. The threshold for diagnosing impaired fasting glucose. A position statement by the European Diabetes Epidemiology Group (EDEG). *Diabetologia* 2006;49:822-827
21. Vaccaro O, Ruffa G, Imperatore G, Iovino V, et al. Risk of Diabetes in the new diagnostic category of impaired fasting glucose: a prospective analysis. *Diabetes Care* 1999;22:1490-1493
22. Vaccaro O, Riccardi G. Changing the definition of impaired fasting glucose: impact on the classification of individuals and risk definition. *Diabetes Care* 2005;28:1786-1788
23. Meigs JB, Muller DC, Nathan DM, et al. The natural history of progression from normal glucose tolerance to type 2 diabetes in the Baltimore Longitudinal Study of Aging. *Diabetes* 2003;52:475-484
24. Bonora E, Kiechl S, Willeit J, Oberhollenzer F, et al. Population-based incidence rates and risk factors for type 2 diabetes in caucasians: the Bruneck Study. *Diabetes* 2004;53:1782-1789
25. Bonora E, Kiechl S, Willeit J, et al. Impaired glucose tolerance, type 2 diabetes mellitus and carotid atherosclerosis. Prospective results from the Bruneck Study. *Diabetologia* 2000;43:156-164
26. Bonora E, Muggeo M. Postprandial blood glucose as a risk factor for cardiovascular disease in type 2 diabetes. The epidemiological evidence. *Diabetologia* 2000;44:2107-2114
27. The DECODE study group on behalf of the European Diabetes Epidemiology Group. Glucose tolerance and cardiovascular mortality. Comparison of fasting and 2-h diagnostic criteria. *Arch Intern Med* 2001;161:397-404
28. Sung J, Song YM, Ebrahim S, Lawlor DA. Fasting blood glucose and the risk of stroke and myocardial infarction. *Circulation* 2009;119:812-819
29. Andreani P, Caldini A, Carta M, et al. Raccomandazioni per l'esecuzione della curva standard da carico orale di glucosio (OGTT) per la diagnosi di diabete mellito. *RIMeL/IJLaM* 2006;2:331-334
30. Lorini R, Alibrandi A, Vitali L, et al.; Pediatric Italian Study Group of "pre-diabetes". Risk of type 1 diabetes development in children with incidental hyperglycemia: A multicenter Italian study. *Diabetes Care* 2001;24:1210-1216
31. Lorini R, Vanelli R. Normal values of first-phase insulin response to intravenous glucose in healthy Italian children and adolescents. *Diabetologia* 1996;39:370-371
32. Garancini MP. L'epidemiologia del diabete tipo 2 e della ridotta tolleranza al glucosio. In: Vaccaro O, Bonora E, Bruno G, et al. (Eds). *Il diabete in Italia*. Kurtis, Milano, 1996
33. Bruno G, Carta Q, Runzo C, et al. Incidenza e prevalenza di diabete mellito tipo 2. *Il Diabete* 2004;Suppl 1:295-299
34. Gnavi R, Karaghiosoff L, Costa G, et al. Socioeconomic differences in the prevalence of Diabetes in Italy: the population-based Turin study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2008;18:678-82
35. Osservatorio ARNO Diabete. Il profilo assistenziale della popolazione con diabete. Rapporto 2011 Vol. XVII. Collana Rapporti ARNO
36. CINECA-SID. Rapporto ARNO Diabete 2014. Collana Rapporti ARNO
37. Iraci T. Strategie di screening del diabete mellito di tipo 2. Il ruolo del Medico di Medicina Generale. *MeDia* 2013;13:140-146
38. Cherubini V, Mascioli G, Carle F. L'incidenza del diabete mellito tipo 1 nell'età infantile: lo studio RIDI. *Il Diabete* 2004;Suppl 1:274-281
39. Casu A, Songini M. Diabete mellito tipo 1 nell'adulto In: *Il diabete mellito in Italia - Parte prima: epidemiologia*. *Il Diabete* 2004;Suppl 1:287-294
40. Bruno G, Runzo C, Cavallo-Perin P, et al., and Piedmont Study Group for Diabetes Epidemiology: Incidence of type 1 and type 2 diabetes in adults aged 30-49 years: population-based registry in the Province of Turin, Italy. *Diabetes Care* 2005;28:2613-2619
41. Groop L, Tuomi T, Rowley M, et al. Latent autoimmune Diabetes in the adults (LADA) more than a name. *Diabetologia* 2006;49:1996-1998
42. Fourlanos S, Perry M, Stein MS, Stankovich J, Harrison LC, Colman PC. A clinical screening tool identifies autoimmune Diabetes in adults. *Diabetes Care* 2006;29:970-975
43. Bosi E, Garancini MP, Poggiali F, et al. Low prevalence of islet autoimmunity in adult diabetes and low

- predictive value of islet autoantibodies in the general population of Northern Italy. *Diabetologia* 1999;42:840-844
44. Genovese S, Bazzigaluppi E, Goncalves D, Ciucci A, Cavallo MG, Purrello F, Anello M, Rotella CM, Bardini G, Vaccaro O, Riccardi G, Travaglini P, et al. The prevalence and clinical features of adult onset autoimmune diabetes mellitus in continental Italy. *Eur J Endocrinol* 2006;54:441-447
45. Bruno G, De Salvia A, Arcari R, et al., 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
46. Monge L, Bruno G, Pinach S, et al. A clinically-oriented approach increases the efficiency of screening for LADA in a large clinic-based cohort of patients with Diabetes onset over 50 yrs. *Diabetic Med* 2004;21:456-459
47. Balasubramanyam A, Garza G, Rodriguez I, et al. Accuracy and predictive value of classification schemes for ketosis-prone Diabetes *Diabetes Care* 2006;29:2575-2579
48. Lorini R, Klersy C, D'Annunzio G, et al.; The Italian Society of Pediatric Endocrinology and Diabetology (ISPED) Study Group. Maturity-onset Diabetes of the young in children with incident hyperglycemia: a multicenter Italian study of 172 families. *Diabetes Care* 2009;32:1864-1866
49. Nailor R, Philipson LH. Who should have genetic testing for maturity-onset Diabetes of the young? *Clin Endocrinol* 2011;75:422-26
50. Thanabalasingham G, Pal A, Selwood MP, et al. Systematic assessment of etiology in adults with a clinical diagnosis of young-onset type 2 diabetes is a successful strategy for identifying maturity-onset diabetes of the young. *Diabetes Care* 2012;35:1206-1212

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 possono essere basati sulla glicemia a digiuno, sull'emoglobina glicata o sull'OGTT. Il dosaggio dell'emoglobina glicata deve essere standardizzato e allineato IFCC e devono essere escluse le condizioni che interferiscono con l'interpretazione o con il dosaggio della stessa (vedi [Capitolo I](#)).

(Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B)

In caso di normalità del test di screening, il test andrebbe ripetuto ogni 3 anni, considerando valutazioni più frequenti in presenza di disglycemia e in considerazione della condizione di rischio globale. Inoltre, devono essere 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)

Lo screening del diabete tipo 2 dovrebbe essere preso in considerazione nei bambini e negli adolescenti in sovrappeso che presentino due o più fattori di rischio per il diabete ([Tabella 4](#)).

(Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B)

Nei soggetti identificati affetti da condizioni di disglycemia dovrebbero essere identificati e trattati gli eventuali fattori di rischio cardiovascolare.

(Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B)

COMMENTO

Con il termine di screening si intende un esame sistematico, condotto con mezzi clinici, strumentali o laboratoristici, nella popolazione nel suo insieme o in un sottogruppo di essa, volto all'identificazione di patologie in fase preclinica, indicatori di malattia o indicatori di condizioni di rischio. Lo screening è quindi, per definizione, un processo di valutazione di soggetti asintomatici eseguito allo scopo di individuare quelli più probabilmente affetti dalla malattia di interesse. Risulta errato considerare un test di screening alla pari di un test diagnostico, essendo quest'ultimo riservato solo ai soggetti positivi alle procedure di screening. In linea generale, l'OMS ha definito i 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 stata ampiamente dibattuta la questione relativa all'utilità e alle più idonee modalità di attuazione di programmi di screening del diabete tipo 2 (2-7). Il tema è particolarmente attuale in considerazione dell'incremento dei nuovi casi di malattia, registrato sia nelle aree in via di sviluppo sia in quelle industrializzate, come l'Italia, e dell'impatto degli elevati costi sociali della malattia. Secondo alcuni, la strategia più efficace di riduzione dei costi correlati al diabete dovrebbe essere incentrata su campagne informative sugli stili di vita da eseguire a larga scala; ciò allo scopo di diminuire il numero di nuovi casi di diabete grazie agli effetti della riduzione, anche molto limitata, della glicemia.

Dati osservazionali suffragano l'ipotesi di un ruolo rilevante della riduzione, anche modesta, dei valori di glicemia, estesa a tutta la popolazione, nei confronti della diminuzione di

Tabella 4. Soggetti ad alto rischio di diabete

BMI ≥ 25 kg/m² e una o più tra le seguenti condizioni:

- inattività fisica;
- familiarità di primo grado per diabete tipo 2 (genitori, fratelli);
- appartenenza a gruppo etnico ad alto rischio;
- ipertensione arteriosa ($\geq 140/90$ mmHg) o terapia antipertensiva in atto;
- bassi livelli di colesterolo HDL (< 35 mg/dl) e/o elevati valori di trigliceridi (> 250 mg/dl);
- nella donna: parto di un neonato di peso > 4 kg o pregresso diabete gestazionale;
- sindrome dell'ovaio policistico o altre condizioni di insulino-resistenza come l'*acanthosis nigricans*;
- evidenza clinica di malattie cardiovascolari;
- HbA_{1c} ≥ 39 mmol/mol (5,7%), IGT o IFG in un precedente test di screening.

In assenza del criterio precedente lo screening dovrebbe iniziare all'età di 45 anni.

Se il risultato è normale, lo screening dovrebbe essere ripetuto almeno con intervallo di 3 anni, considerando un test più frequente in relazione ai risultati iniziali (soggetti con disglycemia dovrebbero essere risottoposti a screening annualmente) e allo stato di rischio globale.

Ragazzi/e di età > 10 anni o all'inizio della pubertà se questa si verifica a un'età più giovane con sovrappeso (BMI $> 85^{\circ}$ percentile per età e sesso, peso per altezza $> 85^{\circ}$ percentile, o peso $> 120\%$ del peso ideale per l'altezza) e due dei seguenti fattori di rischio:

- familiarità di primo o secondo grado per diabete tipo 2;
- appartenenza a gruppo etnico ad alto rischio;
- segni di insulino-resistenza o condizioni associate a insulino-resistenza (*acanthosis nigricans*, ipertensione, dislipidemia, sindrome dell'ovaio policistico, peso alla nascita basso per l'età gestazionale);
- storia materna di diabete o diabete gestazionale durante la gestazione.

Frequenza dello screening: ogni 3 anni.

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

insorgenza di nuovi casi di diabete. Tirosh e coll. analizzando dopo un periodo di follow-up pari a 12 anni i dati di soggetti di età compresa tra 26 e 45 anni e con glicemia basale inferiore a 100 mg/dl, hanno dimostrato un rischio di insorgenza di diabete aumentato di 8 volte per soggetti con valori di glicemia compresi tra 91 e 99 mg/dl e valori di trigliceridi ≥ 150 mg/dl rispetto a soggetti con valori di glicemia < 86 mg/dl e trigliceridi < 150 mg/dl (8).

E' oggi scientificamente condivisa la teoria che la diagnosi clinica di diabete sia preceduta da una fase asintomatica di malattia della durata variabile di diversi anni, e caratterizzata da alterazioni lievi della glicemia, da insulino-resistenza e da precoce decremento della capacità secretoria insulare. Durante questi anni, l'iperglicemia esercita effetti deleteri a livello dei tessuti bersaglio, così che alla diagnosi clinica sono spesso già presenti le complicanze della malattia. E' verosimile, quindi, che una diagnosi tempestiva del diabete consenta di ridurre il rischio di complicanze. Ciò indica chiaramente la necessità di individuare i casi di diabete misconosciuto, che rappresentano verosimilmente circa un terzo dei casi complessivi di diabete.

L'efficacia di una precoce identificazione del diabete o delle condizioni di disglycemia

attraverso un test di screening di massa dei soggetti asintomatici non è stata provata definitivamente. La US Preventive Services Task Force (USPSTF) (5) non raccomanda uno screening di routine, ma lo propone solo a soggetti asintomatici con una pressione arteriosa maggiore di 135/80 mmHg, e ciò per il fatto di dover ottenere obiettivi pressori con target stringenti sin da quando la diagnosi di diabete è posta.

L'importanza di una precoce identificazione della malattia è supportata da numerose evidenze, che indicano la possibilità di ottenimento di un migliore stato di benessere cardiovascolare negli anni successivi alla diagnosi. In un grande studio randomizzato controllato condotto in Europa, pazienti seguiti da medici di medicina generale con età compresa tra 40 e 69 anni sono stati sottoposti a screening per diabete e poi randomizzati alla cura di routine del diabete o a un trattamento intensivo dei fattori di rischio multipli. Dopo 5,3 anni di follow-up i fattori di rischio cardiovascolari erano modestamente ma significativamente migliorati con il trattamento intensivo. L'incidenza del primo evento cardiovascolare e il tasso di mortalità non erano tuttavia significativamente differenti tra i gruppi (9).

Le raccomandazioni per testare la presenza di diabete in adulti asintomatici senza diagnosi sono descritte in **Tabella 4**. A oggi non esistono dati a supporto dello screening di massa, attuato sull'intera popolazione. La strategia più idonea è pertanto rappresentata dalla identificazione delle categorie a elevato rischio di sviluppare il diabete. Oltre alla presenza di IFG, considerata il principale fattore di rischio per lo sviluppo di diabete, come documentato dallo studio di Brunico (10), tra i fattori di rischio noti, assume una particolare rilevanza il BMI (*body mass index*, indice di massa corporea). Evidenze italiane suggeriscono che un incremento di BMI di 1 kg/m² aumenta dell'8,4% il rischio di sviluppare diabete tipo 2. Tale rischio risulta inoltre aumentato del 3,5% per ogni incremento di 1 cm di circonferenza vita (11). Lo screening dovrebbe essere raccomandato ad adulti di ogni età con BMI ≥25 kg/m² e uno o più dei fattori di rischio noti per diabete. In aggiunta ai fattori di rischio riportati, alcuni farmaci quali antipsicotici e glucocorticoidi, sono noti aumentare il rischio di diabete tipo 2. C'è evidenza che un più basso BMI sia associato a un più alto rischio di sviluppare il diabete in alcune razze ed etnie. In un grande studio coinvolgente una popolazione multi-etnica, un tasso di incidenza di diabete conferito da un BMI di 30 kg/m² nella razza bianca equivaleva a un cut-off di BMI di 24 kg/m² per i sudasiatici, 25 kg/m² per la popolazione cinese e 26 kg/m² per quella afroamericana (12). Per il fatto che l'età rappresenta un fattore di rischio maggiore per diabete, lo screening per i soggetti senza nessun altro fattore di rischio dovrebbe iniziare non più tardi dell'età di 45 anni.

Per quanto riguarda i bambini e gli adolescenti, la rapida crescita dell'incidenza di diabete tipo 2 anche in queste fasce di età, soprattutto nelle minoranze etniche, richiama la necessità di estendere lo screening ai soggetti più giovani che presentino un elevato rischio (**Tabella 4**).

Per quanto riguarda i test da utilizzare per lo screening, alla glicemia plasmatica a digiuno o alla glicemia a 2 ore durante OGTT, tradizionalmente considerati, si è aggiunta negli ultimi anni la misura dell'emoglobina glicata.

Nel 2009, un International Expert Committee – che includeva rappresentanti dell'ADA, dell'IDF e dell'EASD – ha raccomandato l'uso dell'HbA_{1c} per la diagnosi di diabete, con il limite ≥48 mmol/mol (6,5%) (13), e l'ADA ha adottato questo criterio nel 2010 (14). Studi epidemiologici mostrano una simile relazione tra HbA_{1c} e rischio di retinopatia, così come è stato dimostrato per i limiti di FPG e FPG (*fasting plasma glucose*) a 2 ore. L'HbA_{1c} ha diversi vantaggi rispetto a FPG e OGTT, inclusi maggiore comodità (digiuno non richiesto), maggiore stabilità pre-analitica, minore variabilità nei periodi di stress e malattia. Tali vantaggi devono essere bilanciati da più grandi costi, incompleta correlazione tra HbA_{1c} e glicemia media in alcuni soggetti, razza/etnia (15,16). Le analisi dei dati dello studio National

Health And Nutrition Examination Survey (NHANES) indicano che assumendo uno screening universale dei soggetti non diagnosticati, il cut-off di $HbA_{1c} \geq 48$ mmol/mol (6,5%) identifica un terzo dei casi in meno dei casi di diabete non diagnosticato rispetto al cut-off di glicemia a digiuno ≥ 126 mg/dl (17).

Lo studio di Brunico ha evidenziato che valori di HbA_{1c} fra 6,0 e 6,5% conferiscono un rischio di diabete superiore a quello associato alla presenza di IFG (18). Recentemente sulla base di dati che mostrano un aumento del rischio di diabete al crescere dei valori di HbA_{1c} anche al di sotto del cut-off per diabete, l'ADA ha definito il range di HbA_{1c} tra 39 mmol/mol (5,7%) a 46 mmol/mol (6,4%) come indicante la condizione di "pre-diabete" (14,19,20).

L'intervallo più appropriato fra due test di screening non è noto in maniera assoluta; nonostante ciò viene definito in 3 anni. Il razionale per stabilire un intervallo di 3 anni è che i soggetti risultati essere falsi negativi al primo screening saranno nuovamente sottoposti a screening prima di un sostanziale intervallo di tempo, considerato che vi è una bassa probabilità che un soggetto sviluppi le complicanze del diabete entro 3 anni da un test di screening negativo. Una recente analisi ha dimostrato come ripetere lo screening ogni 3 o 5 anni sia *cost-effective* (21). Nel caso di elevato rischio di diabete (presenza di IFG, IGT o HbA_{1c} fra 39 mmol/mol [5,7%] e 46 mmol/mol [6,4%]), il test di screening andrebbe ripetuto dopo un anno.

Lo screening dovrebbe essere eseguito all'interno di un ambiente sanitario, per consentire alle persone con test positivo di avere adeguato accesso a follow-up e processi di cura appropriati. Screening di comunità, al di fuori dell'ambiente sanitario, potrebbero inoltre essere inefficienti, se proposti a soggetti a basso rischio o a soggetti con diagnosi di diabete già nota.

A tutt'oggi non esistono dati che consentano di privilegiare la scelta di un test di screening rispetto a un altro, e la scelta va effettuata sulla base di criteri di opportunità e disponibilità delle varie opzioni.

Un'alternativa più costosa, proposta da diversi ricercatori (22-25), è quella di misurare sia la glicemia a digiuno che l'emoglobina glicata, simultaneamente o in sequenza, soprattutto nei pazienti a più alto rischio di sviluppare diabete. Tale approccio consente di individuare un numero maggiore di soggetti con diabete rispetto all'uso di un solo test, risultando tuttavia gravato da ben più alti costi sanitari.

Nessun trial clinico ha valutato gli effetti e la *cost-effectiveness* di strategie di screening sequenziali per individuare nuovi casi di diabete tipo 2. E' stato recentemente condotto uno studio su popolazione non affetta da diabete che ha utilizzato un modello matematico denominato Archimedes per stimare la *cost-effectiveness* di diverse strategie di screening che comprendevano la misura di glicemia a digiuno, pressione arteriosa e profilo lipidico, rispetto a una strategia di non screening. Le strategie differivano per età di inizio e frequenza di screening. Gli autori hanno concluso che nella popolazione statunitense lo screening per diabete tipo 2 risulta essere *cost-effective* quando iniziato nell'età compresa tra 30 e 45 anni e ripetuto ogni 3-5 anni.

Negli ultimi anni sono stati condotti studi per definire indici in grado di consentire una più agevole identificazione dei soggetti a rischio di diabete. Il vantaggio degli strumenti basati su questi indici è dato dalla loro agevole somministrazione alla popolazione generale in occasione di comuni visite ambulatoriali. I questionari autocompilati, per esempio, prevedono di calcolare personalmente il proprio indice di rischio e, se elevato, di segnalarlo al proprio medico curante. Tra questi, è da segnalare il Diabetes Risk Score, applicato alla popolazione finlandese (26). Lo studio IGLOO, condotto in Italia su 1377 soggetti di età 55-75 anni, ha confermato l'applicabilità di tale 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%) (27).

I benefici dell'identificazione e della diagnosi precoce dei casi di diabete asintomatico non sono ancora chiaramente quantificati e possono variare in base ai contesti e alle popolazioni. Gli elementi salienti del dibattito in corso sullo screening del diabete possono essere riassunti come di seguito proposto.

1. Elementi a favore dello screening del diabete

- Il diabete tipo 2 presenta una lunga fase asintomatica durante la quale la malattia può essere diagnosticata solo se attivamente ricercata attraverso una procedura di screening.
- Sono disponibili test non invasivi, semplici e poco costosi per lo screening del diabete.
- La percentuale di diabete non diagnosticato varia fra il 30 e il 50% dei casi di diabete tipo 2 e la fase preclinica non è benigna; è infatti frequente che i pazienti presentino già complicanze croniche della malattia al momento in cui viene posta la diagnosi.
- E' dimostrato che il compenso glicemico ottimale fin dalle prime fasi della malattia e la correzione dei fattori di rischio cardiovascolare associati al diabete sono efficaci nel ridurre l'incidenza e la progressione delle complicanze del diabete.
- Le complicanze acute e croniche del diabete hanno un grave impatto sulla qualità di vita dell'individuo, nonché sulla salute pubblica.
- Nel corso dello screening per diabete possono essere identificati soggetti con alterazioni della glicemia non diagnostiche per diabete (IGT, IFG e HbA_{1c} fra 39 mmol/mol [5,7%] e 46 mmol/mol [6,4%]) nei quali interventi sullo stile di vita possono consentire di prevenire/ritardare lo sviluppo della malattia conclamata.

2. Elementi a sfavore dello screening del diabete

- Alla diagnosi di diabete può far seguito in alcuni casi la comparsa di ansia e ridotto benessere psicologico.
- Dispendio di tempo ed energia da parte del paziente per eseguire test aggiuntivi necessari a confermare la diagnosi e per le visite di follow-up.
- Possibili effetti avversi del trattamento.
- Una campagna di screening efficace farebbe aumentare in modo sostanziale il numero di persone che richiedono un trattamento e una cura adeguati. Non è chiaro se il sistema sanitario sia ben organizzato e in grado di dare una risposta adeguata a una simile crescita di domanda assistenziale.
- Carenze di evidenze sulla maggior efficacia di interventi messi in atto nella fase preclinica della malattia rispetto a quelli instaurati dopo la diagnosi clinica.

Bibliografia

1. Holland WW, Stewart S, Masseria C. WHO European Centre for Health Policy: Screening in Europe, 2006
2. Standards of Medical Care in Diabetes: II Screening for Diabetes Diabetes Care 2013;36(Suppl 1):S13
3. Canadian Diabetes Association Clinical Practice Guidelines Expert Committee. Screening for type 1 and type 2 diabetes. Can J Diabetes 2013;37:S12-S15
4. International Diabetes Federation 2012. Clinical Guidelines Task Force. Global guideline for type 2 diabetes. Accessibile al: www.idf.org/global-guideline-type-2-diabetes-2012 (visitato il 16/12/2013)
5. US Preventive Services Task Force. Screening for type 2 diabetes mellitus in adults: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. Ann Intern Med 2008;148:846-854
6. Colagiuri S, Davies D, Girgis S, et al. National evidence based guideline for case detection and diagnosis of type 2 diabetes diabetes Australia and the NHMRC, Canberra 2009
7. NICE Public Health Guidance 38. Preventing type 2 diabetes: risk identification and interventions for individuals at high risk. Accessibile al: www.guidance.nice.org.uk/ph38 (visitato il 24/10/2013)
8. Tirosh A, Shai I, Tekes-Manova D, et al. Normal fasting plasma glucose levels and type 2 diabetes in young

men. *N Engl J Med* 2005;14:1454-62

9. Griffin SJ, Borch-Johnsen K, Davies MJ, et al. Effect of early intensive multifactorial therapy on 5-year cardiovascular outcomes in individuals with type 2 diabetes detected by screening (ADDITION-Europe): a cluster-randomised trial. *Lancet* 2011;378:156-167
10. Bonora E, Kiechl S, Willeit J, et al. Population-based incidence rates and risk factors for type 2 diabetes in Caucasians. The Bruneck Study. *Diabetes* 2004;53:1782-1789
11. Bombelli M, Facchetti R, Sega R, et al. Impact of body mass index and waist circumference on the long-term risk of diabetes mellitus, hypertension, and cardiac organ damage. *Hypertension* 2011;6:1029-35
12. Chiu M, Austin PC, Manuel DG, et al. Deriving ethnic-specific BMI cutoff points for assessing Diabetes risk. *Diabetes Care* 2011;34:1741-1748
13. International Expert Committee. International Expert Committee report on the role of the A1C assay in the diagnosis of Diabetes *Diabetes Care* 2009;32:1327-1334
14. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2010;33 (Suppl 1):S62-S69
15. Ziemer DC, Kolm P, Weintraub WS, et al. Glucose-independent, black-white differences in hemoglobin A1c levels: a cross-sectional analysis of 2 studies. *Ann Intern Med* 2010;152:770-777
16. Kumar PR, Bhansali A, Ravikiran M, et al. Utility of glycated hemoglobin in diagnosing type 2 diabetes mellitus: a community-based study. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:2832-2835
17. Cowie CC, Rust KF, Byrd-Holt DD, et al. Prevalence of diabetes and high risk for Diabetes using A1C criteria in the US population in 1988-2006. *Diabetes Care* 2010;33:562-568
18. Bonora E, Kiechl S, Mayr A, et al. High-normal HbA1c is a strong predictor of type 2 diabetes in the general population. *Diabetes Care* 2011;34:1038-1040
19. Nathan DM, Balkau B, Bonora E, et al. International Expert Committee report on the role of the A1C assay in the diagnosis of Diabetes *Diabetes Care* 2009;32:1327-34
20. Sacks DB. A1C versus glucose testing: a comparison. *Diabetes Care* 2011;34:518-23
21. Kahn R, Alperin P, Eddy D, et al. Age at initiation and frequency of screening to detect type 2 diabetes: a cost-effectiveness analysis. *Lancet* 2010;375:1365-1374
22. Hu Y, Liu W, Chen Y, et al. Combined use of fasting plasma glucose and glycated hemoglobin A1c in the screening of diabetes and impaired glucose tolerance. *Acta Diabetol* 2010;47:231-6
23. Selvin E, Steffes MW, Gregg E, et al. Performance of A1C for the classification and prediction of Diabetes *Diabetes Care* 2011;34:84-9
24. Fajans SS, Herman WH, Oral EA. Insufficient sensitivity of hemoglobin A1c determination in diagnosis or screening of early diabetic states. *Metabolism* 2011;60:86-91
25. Heianza Y, Hara S, Arase Y, et al. HbA1c 5.7-6.4% and impaired fasting plasma glucose for diagnosis of "pre-diabetes" and risk of progression to Diabetes in Japan (TOPICS 3): a longitudinal cohort study. *Lancet* 2011;378:147-55
26. Lindstrom J, Tuomilehto J. The Diabetes Risk Score. A practical tool to predict type 2 diabetes risk. *Diabetes Care* 2003;26:725-731
27. Franciosi M, De Berardis G, Rossi MC, et al. 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;5:1187-1194

III. Screening e diagnosi del diabete gestazionale

RACCOMANDAZIONI

La valutazione iniziale di una donna in gravidanza deve prevedere due aspetti: lo screening del diabete manifesto (*overt diabetes in pregnancy*) e quello per il diabete gestazionale (GDM).

- 1) **Diagnosi di diabete manifesto:** lo screening e l'eventuale diagnosi di diabete manifesto devono essere effettuate alla prima visita con la valutazione della glicemia a digiuno e dell'emoglobina glicata. Per la diagnosi si utilizzano gli stessi criteri impiegati al di fuori della gravidanza (glicemia a digiuno ≥ 126 mg/dl, glicemia random ≥ 200 mg/dl o $HbA_{1c} \geq 48$ mmol/mol ($\geq 6,5\%$), riconfermate in una successiva occasione. Le gestanti con diagnosi di diabete manifesto devono essere prontamente avviate a un monitoraggio metabolico intensivo, come raccomandato per il diabete pregestazionale.
- 2) **Screening per il GDM:** si basa sulla valutazione dei fattori di rischio specifici: le donne con almeno un fattore di rischio per il GDM devono eseguire un OGTT con 75 g di glucosio alla 24-28ma settimana di gestazione. Per alcune categorie a elevato rischio (obesità, pregresso GDM e glicemia a digiuno 100-125 mg/dl, all'inizio o prima della gravidanza) viene offerto uno screening precoce, con OGTT con 75 g alla 16-18 settimana, da ripetere alla 24-28ma settimana, se negativo.

(Livello della prova V, Forza della raccomandazione B)

Fattori di rischio per il GDM (OGTT 75 g a 24-28 settimane):

- familiarità positiva per diabete in familiari di primo grado;
- pregresso diabete gestazionale (anche se con screening normale alla 16-18 settimana);
- macrosomia fetale in gravidanze precedenti;
- sovrappeso o obesità ($BMI \geq 25$ kg/m²);
- età ≥ 35 anni;
- etnie a elevato rischio (Asia meridionale, Medio Oriente, Caraibi).

Alto rischio per il GDM (OGTT 75 g a 16-18 settimane):

- obesità ($BMI \geq 30$ kg/m²);
- pregresso diabete gestazionale;
- glicemia a digiuno 100-125 mg/dl, all'inizio della gravidanza o in passato.

La procedura di screening che prevedeva l'esecuzione del minicarico con 50 g di glucosio è da considerarsi superata ed è pertanto non raccomandata. Il test diagnostico consiste in una curva da carico orale con 75 glucosio (OGTT 75 g) col dosaggio della glicemia ai tempi: 0, 60, 120 minuti.

(Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B)

La diagnosi di diabete gestazionale è definita dalla presenza uno o più valori uguali o superiori a quelli indicati in [Tabella 5](#). Le donne con pregresso GDM devono sottoporsi a un OGTT 75 g per lo screening del diabete mellito tipo 2, dopo 6 settimane dal parto ed entro 6 mesi. Il controllo successivo deve prevedere un OGTT 75 ogni 3 anni. Se vi è una alterata tolleranza glucidica (IFG o IGT) il test deve essere ripetuto ogni anno.

(Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B)

Modalità di esecuzione del test con carico orale di glucosio

- Il test con carico orale di glucosio deve essere eseguito al mattino, a digiuno.
- il carico glucidico va somministrato a una concentrazione del 25% (75 g di glucosio sciolti in 300 cc di acqua).

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

(Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B)

Tabella 5. Criteri per l'interpretazione del test diagnostico

Tempi	OGTT diagnostico (75 g) glicemia su plasma venoso (mg/dl)
0 min	92
1 ora	180
2 ore	153

COMMENTO

Per molti anni il diabete gestazionale (GDM, *gestational diabetes mellitus*) è stato definito come “una intolleranza al glucosio di entità variabile che inizia o viene diagnosticato per la prima volta in gravidanza” e che, nella maggior parte dei casi, si risolve dopo il parto (1). Tale definizione veniva usata in passato anche per quelle forme di diabete pregestazionale che venivano identificate per la prima volta in gravidanza. Il notevole incremento del diabete tipo 2, anche in età fertile, ha reso frequente il riscontro di donne affette da diabete non diagnosticato che intraprendono la gravidanza, le quali hanno un rischio elevato di complicanze materne e fetali, comprese le malformazioni (2). Simile condizione, definita “diabete manifesto” (*overt diabetes in pregnancy*), necessita di un approccio simile a quello che viene raccomandato per il diabete pregestazionale. Per tale motivo, negli ultimi anni, le principali linee-guida raccomandano di porre una specifica attenzione allo screening di questa condizione, che deve essere effettuato il più precocemente possibile, con le stesse modalità messe in atto al di fuori della gravidanza.

Il GDM, invece, solitamente insorge nella seconda parte della gravidanza, per cui l'epoca ottimale per lo screening è la 24-28ma settimana di gestazione (3). Alcune condizioni particolarmente a rischio, come l'obesità, il GDM pregresso e l'alterata tolleranza glucidica (IFG o IGT) prima della gravidanza o all'inizio della stessa possono creare le condizioni per un'insorgenza precoce del GDM. Anche se non vi sono in atto evidenze scientifiche forti, è raccomandato un approccio basato sulle modifiche dello stile di vita e su uno screening anticipato alla 16-18 settimana di gestazione, da ripetere alla 24-28ma settimana in caso di negatività.

Il GDM, anche nelle sue forme lievi, se non diagnosticato e, quindi, non trattato, comporta rischi rilevanti sia per la madre (ipertensione e più frequente ricorso al parto cesareo), sia per il feto e il neonato (aumentata incidenza di macrosomia, iperbilirubinemia, ipocalcemia, policitemia, ipoglicemia) (4,5).

Due grandi trial randomizzati – uno australiano (ACHOIS, 2005) (6) e l'altro statunitense, multicentrico, condotto attraverso una rete di strutture di terapia intensiva neonatale (NICHD

-MFMU) (7) – hanno chiaramente dimostrato che il trattamento del GDM riduce l'incidenza degli outcomes avversi della gravidanza, anche nelle forme con lievi alterazioni metaboliche. La diagnosi del GDM è, pertanto, rilevante per l'esito della gravidanza e rappresenta, inoltre, un'importante occasione di prevenzione della malattia diabetica nella madre (8). Purtroppo, ancora oggi non c'è uniformità e chiarezza sui procedimenti da seguire e diversi problemi sono ancora aperti, e per quanto concerne lo screening e per la diagnosi del GDM (9,10)

Estensione della popolazione da indagare: screening universale o selettivo?

Vi è da decenni un acceso dibattito sulla modalità di screening da attuare nelle donne in gravidanza. Le principali agenzie per la salute e linee-guida (11,12) puntualizzano che le evidenze scientifiche per uno screening universale sono insufficienti, invece, se condotto sulla popolazione a rischio per il GDM è efficace e ha un rapporto costo-beneficio favorevole (13,14).

La *consensus* dell'International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups (IADPSG) (15) ha raccomandato lo screening universale in un'unica fase (OGTT 75 g alla 24-28ma settimana a tutte le donne in gravidanza), che è stato condiviso dall'ADA e dall'American Association of Clinical Endocrinologists (AACE) (16,17) mentre le linee-guida del National Institute for Health and Care Excellence (NICE), dello Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) e di altre società medico-scientifiche (12,18,19) propongono uno screening basato sulla valutazione dei fattori di rischio. In Europa, in particolare, vi è una notevole divergenza di opinioni e un acceso dibattito (20-23).

Una metanalisi, comprendente i due studi ACHOIS e NICHD -MFMU (24), ha dimostrato una maggiore efficacia e un rapporto costo-beneficio più favorevole quando viene utilizzata la procedura in due fasi, eseguendo a tutte le gravide un test di screening (minicarico o valutazione dei fattori di rischio) e successivamente il test diagnostico a quelle positive. Bisogna tener conto tuttavia che la sensibilità e specificità dei due test che si utilizzano nella prima fase dello screening non è ottimale: il minicarico con 50 g di glucosio presenta una scarsa riproducibilità e ha una predittiva sugli outcomes avversi dubbia (25-28). Inoltre, il doppio test da carico (minicarico e OGTT) impegna più risorse economiche, rinvia l'inizio della cura ed è gravato da una percentuale notevole di donne positive al minicarico che poi non effettuano l'OGTT diagnostico. Invece, la valutazione dei fattori di rischio dimostra una migliore predittività per quasi tutti i fattori, è più economico e riduce i tempi di inizio del trattamento. Tuttavia, un importante limite è rappresentato da una non adeguata attenzione alla ricerca dei fattori di rischio da parte degli operatori sanitari, ai quali è affidata la valutazione iniziale della donna in gravidanza, anche quando questi siano stati formati opportunamente (29,30).

I primi dati sulla efficacia di questa metodica nella nostra popolazione (31) dimostrano una buona predittività per tutti i fattori di rischio considerati dalla linea-guida ministeriale sulla gravidanza fisiologica, tranne che per l'età materna. Lo studio ha confermato che il ricorso allo screening basato sui fattori di rischio permette un notevole risparmio di risorse (riduzione di circa il 40% del numero di OGTT eseguiti rispetto allo screening universale). Peraltro, è gravato da un tasso elevato (oltre il 20%) di donne che potrebbero sfuggire alla diagnosi perché prive di fattori di rischio, come riportato da altri autori (32-35). Sono tuttavia necessari studi più ampi nella nostra popolazione, per valutare la reale efficacia e sensibilità di questa nuova modalità di screening.

Diagnosi

Per quanto riguarda il test diagnostico, la discussione si è sviluppata in questi anni lungo due direttrici: da un lato quella che prevede un OGTT diagnostico con 100 g di glucosio – proposta da O'Sullivan nel 1964 (36), e poi accettata dal National Diabetes Data Group (37) e dalle prime tre edizioni (1980, 1985 e 1991) dell'International Workshop Conference on Gestational Diabetes Mellitus (38-40); dall'altro, quella che prevede un OGTT con 75 g di

glucosio proposta dall'OMS nel 1985 (41).

La prima posizione, con una serie successiva di adattamenti – l'ultimo dei quali, a opera di Carpenter e Coustan (42) – ha avuto larga applicazione negli USA e in Italia (43). L'indicazione dell'OMS ha avuto a sua volta una notevole diffusione in Inghilterra (12) e in molti paesi emergenti ed è stata anche approvata dall'EASD (44).

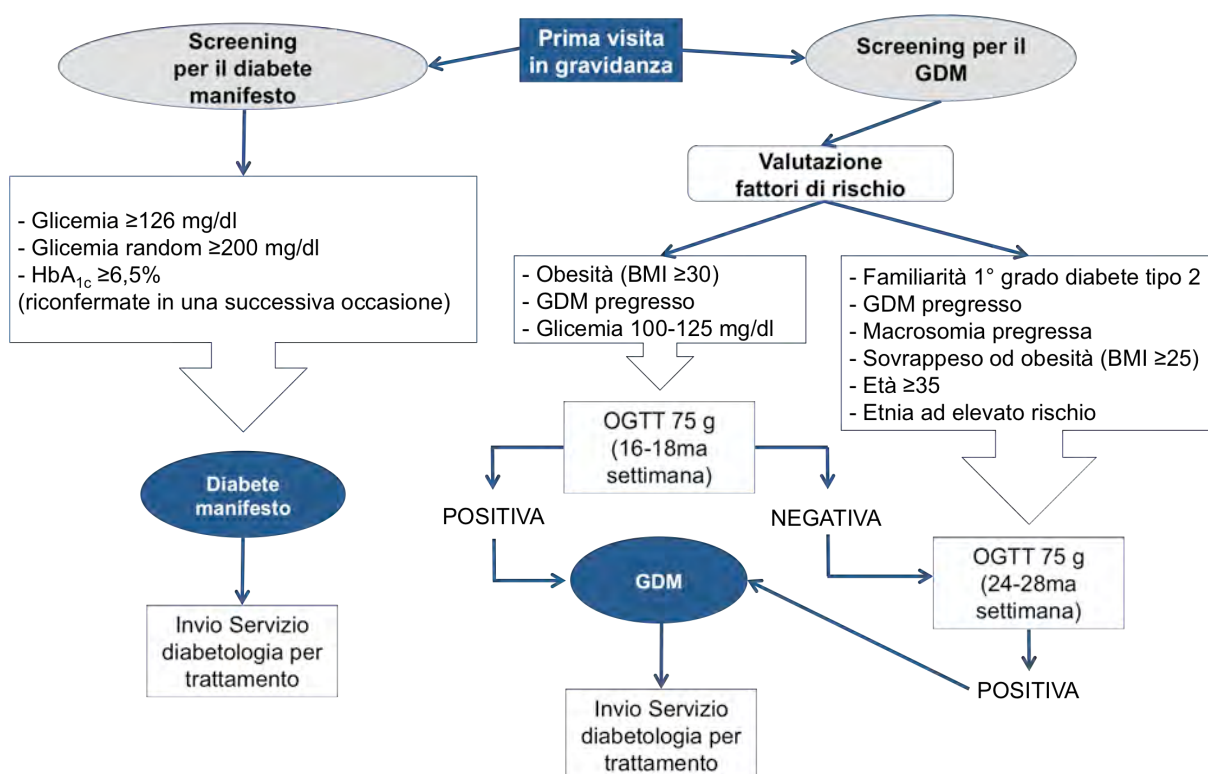
La pubblicazione dei risultati dello studio internazionale HAPO (Hyperglycaemia and Adverse Pregnancy Outcome) (45) ha dato luogo a un vivace confronto che è ancora in corso (9,10,46). Lo studio, condotto su oltre 25.000 gravide di varie etnie, ha evidenziato una relazione continua tra glicemia materna (basale, a 1 ora e a 2 ore dopo OGTT con 75 g di glucosio) e alterato outcome materno e fetale. Sulla base dei risultati dello studio, un panel internazionale di esperti dell'IADPSG (15) ha redatto una proposta di nuovi criteri diagnostici e di screening. In sintesi, le nuove indicazioni prevedono che il minicarico di glucosio e la curva da carico con 100 g vengano sostituiti da un unico test con 75 g da effettuare fra la 24ma e la 28ma settimana gestazionale. Inoltre, le soglie per la diagnosi sono di 92 mg/dl per la glicemia a digiuno, di 180 mg/dl dopo un'ora e di 153 mg/dl 2 ore dopo OGTT con 75 g di glucosio.

Diverse società medico scientifiche, compresa quella dei ginecologi statunitensi e il National Institutes of Health (NIH) (47,48) hanno considerato ancora non sufficienti le evidenze scientifiche e i dati sull'efficacia e utilità delle indicazioni dell'IADPSG, decidendo di continuare a utilizzare i criteri di Carpenter e Coustan. Invece, nella stessa nazione, ADA e AACE hanno deciso di adottare i nuovi criteri IADPSG, generando notevole confusione e perplessità. L'OMS, dopo una lunga riflessione, nell'agosto del 2013 ha pubblicato un aggiornamento delle raccomandazioni sul GDM, superando una controversia con l'ADA che durava da oltre 30 anni e che potrebbe porre le basi per una uniformità di diagnosi del GDM nelle varie nazioni (49).

Nella versione degli *Standards of Medical Care in Diabetes 2014*, l'ADA indica la possibilità di utilizzare indifferentemente per lo screening e la diagnosi del GDM sia le indicazioni IADPSG che le precedenti di Carpenter e Coustan (50)

Nel nostro paese vi è stato un immediato recepimento delle indicazioni dell'IADPSG con una *consensus* nazionale nel 2010, organizzata dal gruppo di studio AMD-SID "Diabete e gravidanza", alla quale è seguita la pubblicazione della linea-guida ministeriale sulla gravidanza fisiologica, da parte del Sistema nazionale linee-guida (SNLG) e dell'Istituto Superiore di Sanità (ISS), la quale, nella prima versione forniva indicazioni per lo screening e diagnosi del GDM in linea con le raccomandazioni della linea-guida NICE. Nel 2011, un panel di esperti coordinato da ISS e SNLG, al quale hanno partecipato anche AMD e SID, ha elaborato le nuove indicazioni, tenendo conto dei risultati dello studio HAPO e delle altre evidenze scientifiche esistenti (51,52) (**Figura 1**).

Dal un punto di vista epidemiologico, gli studi che hanno valutato la prevalenza del diabete gestazionale sono limitati e, soprattutto, non sono immediatamente confrontabili tra di loro a causa di differenze metodologiche nella scelta della modalità di screening e nella selezione del campione. Si prevede che l'applicazione dei criteri IADPSG porterà a un notevole incremento della prevalenza del GDM nelle varie nazioni, anche se con una notevole variabilità legata alle caratteristiche della popolazione (53).

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

In Italia, i tassi riportati, seguendo i criteri di Carpenter e Coustan, indicano una prevalenza di GDM pari al 7% circa delle gravidanze (54-56); tale dato rappresenta verosimilmente una sovrastima della reale entità del fenomeno, in quanto nella maggior parte degli studi lo screening è stato rivolto a donne con uno o più fattori di rischio per GDM, piuttosto che a una popolazione non selezionata.

Invece, per quanto concerne l'impatto dei nuovi criteri, esistono ancora pochi studi, tutti retrospettivi e numericamente non rappresentativi della realtà nazionale (31,57,58), i quali, comunque, confermano anche nel nostro paese il notevole incremento previsto della malattia, con tassi di prevalenza dell'11-13%, con conseguente aumento delle risorse necessarie e per la organizzazione delle strutture diabetologiche e ostetriche.

Anche il follow-up del GDM dopo il parto rappresenta un aspetto critico, in considerazione della allarmante percentuale delle donne che dopo il parto si sottopone allo screening, inferiore al 30-40% (8,59,60). Certamente, questa rappresenta una opportunità sprecata per la prevenzione del diabete tipo 2, della sindrome metabolica e delle complicanze cardiovascolari (61-63).

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. Wong T, Ross GP, Jalaludin BB, et al. The clinical significance of overt Diabetes in pregnancy. *Diabet Med* 2013;30:468-74
3. Moyer VA. Screening for Gestational Diabetes Mellitus: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *Ann Intern Med* 2014;160(6)
4. Person B, Hanson U. Neonatal morbidities in gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1998;21(Suppl 2):B79-B84
5. Lapolla A, Bonomo M, Dalfrà MG, et al., on behalf of GISOGD. Pregnancy BMI influences maternal and fetal outcome in women with isolated gestational hyperglycemia: a multicenter study. *Diabetes Metab* 2010;36:265-70

6. Crowther CA, Hiller JE, Moss JR, et al. Australian Carbohydrate Intolerance Study in Pregnant Women (ACHOIS) Trial Group. Effect of treatment of gestational diabetes mellitus on pregnancy outcomes. *N Engl J Med* 2005;352:2477-86
7. Landon MB, Spong CY, Thom E, et al. A multicenter, randomized trial of treatment for mild gestational Diabetes *N Engl J Med* 2009;361:1339-48
8. Bellamy L, Casas JP, Hingorani AD, et al. Type 2 diabetes mellitus after gestational Diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2009;373:1773-1779
9. Long H. Diagnosing gestational Diabetes: can expert opinions replace scientific evidence? *Diabetologia* 2011;54:2211-2213
10. Ryan EA. Diagnosing gestational Diabetes *Diabetologia* 2011;54:480-486
11. US Preventive Services Task Force. USPSTF guide to clinical preventive service; 2008. Accessibile al: www.uspreventiveservicestaskforce.org/uspstf08/gestdiab/gdrs.htm (visitato il 24/10/2013)
12. National Institute for Clinical Excellence. Diabetes in Pregnancy: Full Guideline. Clinical Guideline 63. National Collaborating Centre for Women's and Children's Health. London, UK: NICE, 2008
13. Round JA, Jacklin P, Fraser RB, et al. Screening for gestational diabetes mellitus: cost-utility of different screening strategies based on a woman's individual risk of disease. *Diabetologia* 2011;54:256-63
14. Meltzer SJ, Snyder J, Penrod JR, et al. Gestational diabetes mellitus screening and diagnosis: a prospective randomised controlled trial comparing costs of one-step and two-step methods. *BJOG* 2010;117:407-415
15. International Association of diabetes and Pregnancy Study Groups. Recommendations on the diagnosis and classification of hyperglycemia in pregnancy. International Association of diabetes and Pregnancy Study Groups Consensus Panel. *Diabetes Care* 2010;33:676-682
16. ADA, American Diabetes Association. 2011. Standards of medical care in Diabetes-2011. *Diabetes Care* 2011;34 (Suppl 1):S11-S61
17. AACE, American Association of Clinical Endocrinologists medical guidelines for developing a diabetes mellitus comprehensive care plan. *Endocrin Pract* 2011;17(Suppl 2):1-53
18. Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med* 1998;15:539-53
19. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. National clinical guideline 116: Management of Diabetes Edinburgh: SIGN; 2010. Accessibile al: www.sign.ac.uk/pdf/sign116.pdf
20. Buckley BS, Harreiter J, Damm P, et al. Gestational diabetes mellitus in Europe: prevalence, current screening practice and barriers to screening. A review. *Diabet Med* 2012;29:844-854
21. Chevalier N, Fenichel P, Giaume V, et al. Universal two-step screening strategy for gestational Diabetes has weak relevance in French Mediterranean women: should we simplify the screening strategy for gestational Diabetes in France? *Diabetes Metab* 2011;37:419-425
22. Cosson E, Benbara A, Pharisien I, et al. Diagnostic and prognostic performances over 9 years of selective screening strategy for gestational diabetes mellitus in a cohort of 18775 subjects. *Diabetes Care* 2013;36:598-603
23. Avalos GE, Owens LA, Dunne F; ATLANTIC DIP Collaborators. Applying current screening tools for gestational diabetes mellitus to a European population: is it time for change? *Diabetes Care* 2013;36:3040-4
24. Horvath K, Koch K, Jeitler K, et al. Effects of treatment in women with gestational diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2010;340,1395
25. Hillier TA, Vesco KK, Whitlock EP, et al. Screening for Gestational Diabetes Mellitus [internet]. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2008. (Evidence Syntheses, No. 60.) 3, Critical Key Questions & Results. Accessibile al: www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK43375/ (visitato il 28/10/2013)
26. Bonomo M, Gandini ML, Mastropasqua A, et al. Which cutoff level should be used in screening for glucose intolerance in pregnancy? *Am J Obstet Gynecol* 1998;179:179-87
27. Carr DB, Newton KM, Utzschneider KM, et al. Modestly elevated glucose levels during pregnancy are associated with a higher risk of future Diabetes among women without gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2008;31:1037-9
28. Bevier WC, Fischer R, Jovanovic L. Treatment of women with an abnormal glucose challenge test (but a normal oral glucose tolerance test) decreases the prevalence of macrosomia. *Am J Perinatol* 1999;16:269-275
29. Simmons D, Devers MC, Wolmarans L, et al. Difficulties in the use of risk factors to screen for gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2009;32:e8
30. Simmons D, Rowan J, Reid R, et al.; National GDM Working Party. Screening, diagnosis and services for women with gestational diabetes mellitus (GDM) in New Zealand: a technical report from the National GDM Technical Working Party. *N Z Med J* 2008;121:74-86
31. Pintaudi B, Di Vieste G, Corrado F, et al. improvement of selective screening strategy for gestational Diabetes through a more accurate definition of high risk groups. *Eur J Endocrinol* 2013;170:87-93
32. Griffin ME, Coffey M, Johnson H, et al. Universal vs risk factor-based screening for gestational diabetes mellitus: detection rate, gestation at diagnosis and outcome. *Diabet Med* 2000;17:26-32
33. Moses RG, Moses J, Davis WS. Gestational Diabetes: do lean young Caucasian women need to be tested? *Diabetes Care* 1998;21:1803-1806
34. Weeks JW, Major CA, de Venciana M, et al. Gestational Diabetes: does the presence of risk factors influence perinatal outcome? *Am J Obstet Gynecol* 1994;171:1003-1007
35. Capula C, Chiefari E, Vero A, et al. Gestational diabetes mellitus: screening and outcomes in southern italian pregnant woman. *ISRN Endocrinology* 2013;2103:387495
36. O'Sullivan JB, Mahan CM. Criteria for the oral glucose tolerance test in pregnancy. *Diabetes* 1964;13:278-285

37. National Diabetes Data Group. Classification and diagnosis of diabetes mellitus and other categories of glucose intolerance. *Diabetes* 1979;28:1039-1059
38. American Diabetes Association Workshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus: Summary and recommendations. *Diabetes Care* 1980;3:499-501
39. Freinkel N. (Ed) Summary and recommendations of the Second International Workshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus. *Diabetes* 1985;34(Suppl 2):123-127
40. Metzger BE and the Organizing Committee. Summary and Recommendations of the Third International Workshop-Conference on Gestational Diabetes Diabetes 1991;40(suppl 2):197-201
41. World Health Organization. Diabetes Mellitus: report of a WHO Study Group. Geneva, World Health Org., 1985 (Tech. Rep. Ser., no. 727)
42. Carpenter MW, Coustan DR. Criteria for screening tests for gestational Diabetes Am J Obst Gynecol 1982;144:768-773
43. 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
44. 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
45. The HAPO Study Cooperative Research Group. Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes. *N Engl J Med* 2008;358:1991-2002
46. International Association of Diabetes & Pregnancy Study Groups (IADPSG) Consensus Panel Writing Group and the Hyperglycemia & Adverse Pregnancy Outcome (HAPO) Study Steering Committee, Metzger BE, Gabbe SG, Persson B, et al. The diagnosis of gestational diabetes mellitus: new paradigms or status quo? *J Matern Fetal Neonatal Med* 2012;25:2564-9
47. American College of Obstetricians and Gynecologists. Practice bulletin no. 137: Gestational diabetes mellitus. *Obstet Gynecol* 2013;122:406
48. Vandersten JP, Dodson WC, Espeland MA, et al. NIH consensus development conference: diagnosing gestational diabetes mellitus. *NIH Consens State Sci Statements* 2013;6;29:1-31
49. WHO. Diagnostic criteria and classification of hyperglycaemia first detected in pregnancy. Accessibile al: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/85975/1/WHO_NMH_MND_13.2_eng.pdf?ua=1 (visitato il 28/10/2013)
50. American Diabetes Association - Standards of Medical Care in Diabetes 2014. Detection and diagnosis of gestational Diabetes Diabetes Care 2014, 37 (Suppl 1):S14-S80
51. Linea-guida Gravidanza fisiologica. Aggiornamento 2011. Diagnosi del diabete gestazionale, pag 169-173. Accessibile al: www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_1436_allegato.pdf (visitato il 28/10/2013)
52. Lapolla A, Mosca A. Screenig e diagnosi del diabete gestazionale: definite le raccomandazioni. *Biochimica Clinica* 2012;36:12-14
53. Langer O, Umans JG, Miodovnik M. The proposed GDM diagnostic criteria: a difference, to be a difference, must make a difference. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2013;26:111-5
54. Di Cianni G, Volpe L, Casadidio I, et al. Universal screening and intensive metabolic management of gestational Diabetes: cost-effectiveness in Italy. *Acta Diabetol* 2002;39:69-73
55. Lapolla A, Dalfrà MG, Lencioni C, et al. Epidemiology of Diabetes in pregnancy. A review of italian data. *Diab Nutr Metab* 2004;17:358-367
56. Di Cianni G, Volpe L, Lencioni C, et al. Prevalence and risk factors for gestational Diabetes assessed by universal screening. *Diabetes Res Pract* 2003;62:131-7
57. Lapolla A, Dalfrà MG, Ragazzi E, et al. New International Association of the diabetes and Pregnancy Study Groups (IADPSG) recommendations for diagnosing gestational diabetes compared with former criteria: a retrospective study on pregnancy outcome. *Diabet Med* 2011;28:1074-7
58. Corrado F, D'Anna R, Cannata ML, et al. Correspondence between first-trimester fasting glycaemia, and oral glucose tolerance test in gestational diabetes diagnosis. *Diabetes Metab* 2012;38:458-61
59. Kim C, Newton KM, Knopp RH. Gestational diabetes and the incidence of type 2 diabetes: a systematic review. *Diabetes Care* 2002;25:1862-1868
60. Kim C, Herman WH, Vijan S. Efficacy and cost of postpartum screening strategies for Diabetes among women with histories of gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2007;30:1102-1106
61. Verma A, Boney CM, Tucker R, et al. Insulin resistance syndrome in women with prior history of gestational diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:3227-35
62. Volpe L, Cuccuru I, Lencioni C, et al. Early subclinical atherosclerosis in women with previous gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2008;31:e32
63. Di Cianni G, Ghio A, Resi V, et al. Gestational diabetes mellitus: an opportunity to prevent type 2 diabetes and cardiovascular disease in young women. *Womens Health* 2010;6:97-105

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). Sebbene non formalmente dimostrato è probabile che questa raccomandazione sia valida anche per altre forme di disglucemia (IFG, HbA_{1c} 42-48 mmol/mol [6,00-6,49%]).

(Livello della prova I, Forza della raccomandazione A)

I soggetti con ridotta tolleranza ai carboidrati devono ricevere un *counselling* sul calo ponderale, così come indicazioni per aumentare l'attività fisica.

(Livello della prova I, Forza della raccomandazione A)

I soggetti con ridotta tolleranza ai carboidrati devono essere incoraggiati a modificare le abitudini alimentari secondo queste indicazioni:

- ridurre l'apporto totale di grassi (<30% dell'apporto energetico giornaliero) e particolarmente degli acidi grassi saturi (meno del 10% dell'apporto calorico giornaliero);
- aumentare l'apporto di fibre vegetali (almeno 15 g/1000 kcal).

(Livello della prova I, Forza della raccomandazione A)

Nei soggetti con rischio molto elevato di sviluppare diabete mellito tipo 2 (quelli con una storia di diabete gestazionale, obesità severa e rapida progressione dell'iperglicemia) un trattamento farmacologico (metformina, acarbosio, glitazoni) può essere considerato in aggiunta all'intervento sullo stile di vita. In termini di costo/beneficio la metformina potrebbe comportare un risparmio dopo 10 anni di trattamento. La prevenzione non è fra le indicazioni ministeriali per l'uso di tali farmaci (off-label).

(Livello della Prova I, Forza della raccomandazione B)

Nei bambini e adolescenti a elevato rischio di diabete mellito tipo 2 è indicato un intervento sullo stile di vita, facendo attenzione a che il calo ponderale non sia eccessivo e venga mantenuto un BMI appropriato per l'età e il sesso.

(Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B)

Il monitoraggio della tolleranza glicidica nei soggetti con IFG e/o IGT dovrebbe essere effettuato annualmente.

(Livello della Prova VI, Forza della raccomandazione C)

COMMENTO

Nei soggetti con ridotta tolleranza al glucosio (IGT) tali 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). E' ragionevole ipotizzare che gli interventi proposti siano efficaci anche in altre categorie a rischio di diabete (ad es. in soggetti con IFG, obesità, familiarità per diabete, ecc.); tuttavia, al momento non sono disponibili dati che permettano di valutare il bilancio costo-beneficio dell'implementazione di programmi di prevenzione in categorie diverse dall'IGT. Va sottolineato che le raccomandazioni derivano dall'analisi di risultati forniti da studi clinici condotti in soggetti ad alto rischio (strategie a valle, o *down-stream*). Al contrario, non vi sono evidenze relative all'efficacia di interventi su ampia scala (strategie a monte, o *up-stream*), rivolte alla popolazione generale, che si caratterizzano, in teoria, per la possibilità di avere un maggiore impatto in termini di prevenzione. Gli studi in cui sono state attuate strategie intermedie o *mid-stream* – con

interventi diretti a gruppi definiti della popolazione o a comunità a rischio – presentano limitazioni nel disegno sperimentale e pertanto risultano relativamente indicativi.

Stile di vita

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

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

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

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

Intervento con farmaci ipoglicemizzanti

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

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

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

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

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

Infine, lo studio ACT NOW ha valutato in soggetti con IGT l'effetto della somministrazione di pioglitazone (45 mg/die) sulla conversione a diabete in 4 anni di follow-up. Pioglitazone ha ridotto l'incidenza di diabete del 72%, ma ha prodotto aumento ponderale ed edema (14).

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

Intervento farmacologico con altri farmaci

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

Gli effetti positivi di orlistat sulla glicemia sono stati confermati successivamente anche dallo studio XXL (Xenical ExtraLarge), condotto in oltre 15.000 pazienti obesi con e senza diabete tipo 2, da cui è emersa una riduzione complessiva della glicemia a digiuno del 7,5%, in particolare del 5,1% nel gruppo dei non diabetici e del 15,0% nel gruppo dei diabetici (17).

Stile di vita o farmaci?

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

Gli obiettivi da raccomandare sono modesti cali ponderali (5-10% del peso corporeo) e moderata attività fisica (30 minuti al giorno). Poiché questo approccio terapeutico ha dimostrato non solo di prevenire o ritardare la comparsa del diabete ma di avere anche altri effetti benefici, i medici e gli infermieri devono esortare tutti i soggetti sovrappeso o sedentari ad adottare tali cambiamenti dello stile di vita, e simili raccomandazioni devono essere riproposte a ogni occasione. Una volta considerati tutti questi aspetti, non vi sono attualmente evidenze sufficienti per consigliare l'uso della terapia farmacologica in sostituzione, o in aggiunta routinaria, alla modificazione dello stile di vita nella prevenzione del diabete; pertanto, medici, operatori sanitari, il Sistema sanitario in generale e tutti coloro che svolgono un ruolo sociale devono incoraggiare un modello di stile di vita più sano, nell'attesa che ulteriori ricerche individuino più efficaci ed efficienti programmi di prevenzioni primaria del diabete tipo 2.

Note di farmacoeconomia

Una recente revisione sistematica della letteratura (18) ha valutato gli aspetti economici relativi agli interventi di prevenzione nel diabete mellito tipo 2. Da questa analisi emerge che, anche se gli studi effettuati sono ancora pochi, le strategie che utilizzano in maniera intensiva l'intervento sullo stile di vita per prevenire il diabete tipo 2, come è avvenuto del DPP e nel DPS, sono altamente *cost-effective*, nel senso che i costi necessari per attuarle producono una riduzione della spesa sanitaria a lungo termine. Tuttavia, il programma utilizzato nel DPP produrrebbe costi molto elevati se fosse adottato in un contesto di politica sanitaria rivolta alla popolazione generale. Pertanto, è auspicabile che si individuino metodi meno costosi in grado di raggiungere lo stesso grado di calo ponderale osservato nel DPP. Anche l'uso di farmaci capaci di ridurre insieme peso corporeo e iperglicemia risulta efficace rispetto agli interventi convenzionali. Nell'attuare le strategie di prevenzione va inoltre ricordato che è importante che si crei una rete integrata tra livelli di base e livelli specialistici di assistenza al fine di ottimizzare sia lo screening sia la prevenzione del diabete tipo 2.

Occorre ricordare che questi interventi sullo stile di vita, che hanno prodotto entusiasmanti risultati sulla riduzione dell'incidenza di diabete tipo 2 in popolazioni a rischio, hanno ottenuto una riduzione della morbidità e mortalità cardiovascolare, che tuttavia non raggiunge la significatività statistica anche in follow-up di 20 anni. Risultati analoghi sono stati osservati per l'esercizio fisico (12,19-20).

Bibliografia

1. Mann JI, De Leeuw I, Hermansen K, et al.; Diabetes and Nutrition Study Group (DNSG) of the European Association. Evidence-based nutritional approaches to the treatment and prevention of diabetes mellitus. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2004;14:373-394
2. Hu FB, Manson JE, Stamper MJ, et al. Diet, lifestyle and the risk of type 2 diabetes mellitus in women. *New Engl J Med* 2001;345:790-797
3. Pan XR, Li GW, Hu YH, et al. Effects of diet and exercise in preventing NIDDM in people with impaired glucose tolerance. The Da Qing IGT and Diabetes Study. *Diabetes Care* 1997;20:537-544
4. Tuomilehto J, Lindstrom J, Eriksson JG, et al.; Finnish Diabetes Prevention Study Group. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med* 2001;344:1343-1350
5. The Diabetes Prevention Program Research Group: Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle

intervention or metformin. *N Engl J Med* 2002;346:393-403

6. Ramachandran A, Snehalatha C, Mary S, et al. The Indian Diabetes Prevention shows that lifestyle modification and metformin prevent type 2 diabetes in Asian Indian with Impaired Glucose Tolerance (IDPP-1). *Diabetologia* 2006;49:289-297

7. Di Loreto C, Fanelli C, Lucidi P, et al. Validation of a counseling strategy to promote the adoption and the maintenance of physical activity by type 2 diabetic subjects. *Diabetes Care* 2003;26:404-408

8. Raccomandazioni nutrizionali basate sull'evidenza per la terapia e la prevenzione del diabete mellito. *Il Diabete* 2005;17:173-196

9. Lindstrom J, Peltonen M, Eriksson JG, et al. High-fiber, low fat diet predicts long term weight loss and decreased type 2 diabetes risk in the Finnish Diabetes Prevention Study. *Diabetologia* 2006;49:912-920

10. Lindstrom J, Ilanne-Parikka P, Peltonen M, et al. Sustained reduction in the incidence of type 2 diabetes by lifestyle intervention: follow-up of the Finnish Diabetes Prevention Study. *Lancet* 2006;368:1673-1679

11. Li G, Zhang P, Wang J, Gregg EW, et al. The long-term effect of lifestyle interventions to prevent Diabetes in the China Da Qing Diabetes Prevention Study: a 20-year follow-up study. *Lancet* 2008;371:1783-1789

12. Xiang AH, Peters RK, Kjos SL, et al. Effect of pioglitazone on pancreatic beta-cell function and Diabetes risk in Hispanic women with prior gestational Diabetes *Diabetes* 2006;55:517-522

13. The DREAM Trial Investigators. Effect of rosiglitazone on the frequency of Diabetes in patients with impaired glucose tolerance or impaired fasting glucose: a randomised controlled trial. *Lancet* 2006;368:1096-105

14. DeFronzo RA, Schwenke TD, Banerji MA, et al., for the ACT NOW Study. Pioglitazone for Diabetes prevention in impaired glucose tolerance. *N Engl J Med* 2011;364:1104-1115

15. Chiasson JL, Josse RG, Gomis R, et al. Acarbose for prevention of type 2 diabetes mellitus: the STOP-NIDDM randomized trial. *Lancet* 2002;359:2072-2077

16. Torgerson JS, Hauptman J, Boldrin MN, et al. Xenical in the prevention of Diabetes in obese subjects (XENDOS) study. a randomized study of orlistat as an adjunct to lifestyle changes for the prevention of type 2 diabetes in obese patients. *Diabetes Care* 2004;27:155-161

17. Wirth A. Reduction of body weight and co-morbidities by orlistat: The XXL - Primary Health Care Trial. *Diabetes Obes Metab* 2005;7:21-27

18. Vijgen SM, Hoogendoorn M, Baan CA, et al. Cost effectiveness of preventive interventions in type 2 diabetes mellitus: a systematic literature review. *Pharmacoeconomics* 2006;24:425-441

19. Uusitupa M, Peltonen M, Lindström J, et al.; Finnish Diabetes Prevention Study Group. Ten-year mortality and cardiovascular morbidity in the Finnish Diabetes Prevention Study-secondary analysis of the randomized trial. *PLoS One* 2009;4: e5656

20. Yoon U, Kwok LL, Magkidis A. Efficacy of lifestyle interventions in reducing diabetes incidence in patients with IGT: a systematic review of randomized clinical trials. *Metabolism* 2013;62:303-314

V. Cura del diabete

RACCOMANDAZIONI

Le persone affette da diabete devono ricevere le cure da parte del medico di medicina generale e del team diabetologico, coordinato da un medico diabetologo, comprendente medici, infermieri, dietisti, podologi, professionisti di salute mentale, in grado di mettere in atto un approccio integrato di gestione della malattia, idoneo al trattamento di una patologia cronica.

(Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B)

I diabetici devono assumere un ruolo attivo nel piano di cura, formulato come un'alleanza terapeutica personalizzata tra il paziente, la sua famiglia e i membri del team diabetologico. Attenzione particolare deve essere posta all'età del paziente, all'attività scolastica e lavorativa, all'attività fisica praticata, alle abitudini alimentari, alle condizioni socioeconomiche, alla personalità, ai fattori culturali e alla presenza di altre patologie o di complicanze del diabete.

(Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B)

Il piano di cura deve comprendere un programma di educazione all'autogestione del diabete, che garantisca, tramite l'utilizzo di strategie e tecniche diversificate a seconda dell'età e del livello socioculturale del paziente, un adeguato apprendimento delle modalità di risoluzione delle varie problematiche connesse con la gestione della malattia. L'attuazione del piano di cura richiede che ogni aspetto sia stato chiarito e concordato tra il paziente e il team diabetologico e che gli obiettivi identificati siano raggiungibili.

(Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B)

A. VALUTAZIONE INIZIALE

RACCOMANDAZIONI

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

(Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B)

Le componenti della valutazione complessiva sono illustrate nella [Tabella 6](#).

Tabella 6. La valutazione iniziale del paziente diabetico**ANAMNESI FAMILIARE**

- Familiarità per diabete, obesità, ipertensione arteriosa, dislipidemia, malattie cardiovascolari, altre malattie endocrine

ANAMNESI FISIOLÓGICA

- Attività fisica praticata
- Stile di vita e fattori culturali, psicosociali, educativi ed economici che possono influenzare la gestione del diabete
- Utilizzo di tabacco, alcolici, sostanze stupefacenti
- Valutazione delle abitudini alimentari e dello stato nutrizionale, anamnesi ponderale, crescita e sviluppo in bambini e adolescenti
- Contraccezione, anamnesi sessuale e della riproduzione

ANAMNESI PATOLOGICA REMOTA

- Storia e terapia di altre patologie, incluse quelle endocrine e i disturbi del comportamento alimentare
- Fattori di rischio cardiovascolare: fumo, ipertensione, obesità, dislipidemia
- Valori precedenti di glicemia e HbA_{1c}
- Frequenza, gravità e cause di complicanze acute, come chetoacidosi e ipoglicemia
- Valutazione in dettaglio dei precedenti programmi terapeutici, della dieta prescritta, del grado di educazione all'autogestione del diabete e dell'approccio verso la malattia

ANAMNESI PATOLOGICA PROSSIMA

- Sintomi in relazione alla diagnosi di diabete
- Sintomi riferibili a patologie che possono causare diabete secondario (per es.: emocromatosi, malattie pancreatiche)
- Trattamento attuale del diabete: farmaci, piano alimentare, autocontrollo
- Infezioni precedenti o attuali, a carico di cute, piedi, denti o apparato genitourinario
- Sintomi o trattamenti in atto delle complicanze del diabete, a carico di: occhi, reni, nervi periferici, apparato genitourinario (incluse le patologie sessuali), vescica, funzione gastrointestinale (inclusa la malattia celiaca nel diabete tipo 1), cuore, apparato cardiovascolare, piedi
- Utilizzo di farmaci che possano interferire con i livelli glicemici
- Valutazione dei disturbi dell'umore

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
- Esame dei piedi
- Esame della cute (in particolare nei siti di iniezione insulinica)
- Esame neurologico con valutazione dei riflessi osteotendinei e delle soglie sensitive della percezione pressoria, vibratoria, termica e dolorifica

ESAMI DI LABORATORIO

- Glicemia a digiuno e HbA_{1c}
- Profilo lipidico a digiuno, comprendente colesterolo totale, colesterolo HDL, trigliceridi e colesterolo LDL
- Test di funzionalità epatica ed eventuali approfondimenti nel sospetto di steatosi o epatite
- Microalbuminuria in tutti i diabetici tipo 2 e nei diabetici tipo 1 con durata di malattia >5 anni
- Creatininemia (nel bambino solo in presenza di proteinuria) e stima della filtrazione glomerulare
- Nei diabetici tipo 1 alla diagnosi: screening di tiroidite autoimmune e malattia celiaca: TSH, FT4, anticorpi antitiroide, EMA o antitransglutaminasi*, IgA
- Autoanticorpi anti-insulina, e/o anti-GAD e/o anti-IA2 se necessario per la corretta classificazione del tipo di diabete
- Esame delle urine per valutare chetonuria, proteinuria e sedimento

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

B. CONTROLLO GLICEMICO**1. VALUTAZIONE DEL CONTROLLO GLICEMICO****a. Emoglobina glicata (HbA_{1c})****RACCOMANDAZIONI**

La valutazione del controllo glicemico ottenuto in un soggetto diabetico deve includere il periodico esame dell'HbA_{1c}.

(Livello della prova VI, Forza della raccomandazione A)

La valutazione dell'HbA_{1c} deve essere effettuato non meno di 2 volte all'anno in ogni paziente diabetico, 4 volte all'anno nei pazienti con compenso precario o instabile o nei quali sia stata modificata la terapia.

(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, l'esame dell'HbA_{1c} deve essere effettuato ogni 3 mesi.

(Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B)

L'HbA_{1c} deve essere misurata con metodi calibrati secondo il sistema di riferimento IFCC. Nel referto di laboratorio, a partire dal 2013, il valore di HbA_{1c} viene espresso di regola in unità IFCC (mmol/mol). Sui website AMD e SID sono a disposizione tabelle di conversione per convertire nelle unità %.

(Livello della prova VI, Forza della raccomandazione A)

COMMENTO

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

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

Concettualmente, poter convertire un valore di HbA_{1c} in un equivalente di glicemia media potrebbe migliorare la comprensione e l'interpretazione del risultato stesso dell'HbA_{1c}. Lo studio ADAG (A1C-Derived Average Glucose) ha valutato le correlazioni tra livelli di HbA_{1c} e glicemia plasmatica media utilizzando frequenti misurazioni della glicemia mediante automonitoraggio o monitoraggio continuo in un gruppo di 507 soggetti adulti affetti o meno da diabete tipo 1 o da diabete tipo 2 che avevano contemporaneamente misurato i livelli di HbA_{1c} (1). Le stime sono basate sui dati relativi a circa 2700 misurazioni della glicemia in un periodo di 3 mesi in un gruppo di 507 soggetti adulti affetti o meno da diabete tipo 1 o da diabete tipo 2 che avevano contemporaneamente misurato i livelli di HbA_{1c}.

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

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

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

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

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

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

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

HbA _{1c} valori attuali (allineati al DCCT) %	HbA _{1c} valori nuovi (allineati all'IFCC) mmol/mol
4,0	20
5,0	31
6,0	42
7,0	53
8,0	64
9,0	75
10,0	86

Qualora venisse riscontrata una discrepanza tra valore misurato di HbA_{1c} e profili glicemici domiciliari, tale discrepanza va approfondita accertandosi che il paziente esegua correttamente le misurazioni domiciliari, cercando di individuare e correggere gli eventuali errori e prendendo in considerazione le condizioni che modificano il turnover degli eritrociti, quali emolisi ed emorragie, nonché varianti delle emoglobine che possono essere responsabili di valori di HbA_{1c} insolitamente elevati o abbassati (3). Inoltre, i valori HbA_{1c} non forniscono una misura della variabilità glicemica o della presenza di ipoglicemie. In questi casi, il controllo glicemico è valutato in modo più efficace attraverso la combinazione dell'automonitoraggio e della misurazione HbA_{1c}.

b. Automonitoraggio della glicemia

RACCOMANDAZIONI

L'autocontrollo quotidiano è indispensabile per i pazienti con diabete tipo 1 e con diabete tipo 2 insulino-trattati.

(Livello della prova II, Forza della Raccomandazione A e B rispettivamente)

L'autocontrollo glicemico domiciliare, con diversa frequenza di misurazione, in genere da fare a scacchiera (giornaliera, settimanale o mensile), è utile per i pazienti con diabete tipo 2 in terapia orale o dietetica solo in presenza di una adeguata azione educativa e di un intervento strutturato e attivo nelle modifiche della terapia.

(Livello della prova II, Forza della raccomandazione B)

Per ottenere un buon controllo glicemico e raggiungere gli obiettivi glicemici postprandiali può essere utile l'autocontrollo glicemico postprandiale.

(Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B)

Si richiede una formazione qualificata del personale per favorire lo sviluppo delle capacità del paziente in partecipazione attiva.

(Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B)

Il paziente diabetico dovrebbe essere educato a:

- avere le abilità necessarie per effettuare la rilevazione della propria glicemia;
- saper interpretare i risultati come base per intraprendere una azione;
- percepire i collegamenti tra specifici comportamenti (alimentazione, esercizio fisico) e i risultati della misurazione glicemica, prendendo da questi la motivazione al cambiamento dei comportamenti;
- mettere in atto autonomamente comportamenti correttivi, farmacologici e non, in risposta ai risultati delle misurazioni glicemiche, soprattutto per la prevenzione del rischio ipoglicemico.

(Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B)

L'uso e la periodicità dell'autocontrollo glicemico devono essere stabiliti sulla base della terapia del diabete.

(Livello della prova II, Forza della Raccomandazione B)

La frequenza dell'autocontrollo deve essere adattata agli eventi intercorrenti e intensificata in presenza di situazioni cliniche quali patologie intercorrenti ipoglicemie inavvertite, ipoglicemie notturne, variazioni della terapia ipoglicemizante.

(Livello della prova VI, Forza della Raccomandazione B)

Il processo "automonitoraggio della glicemia", nel paziente diabetico non ospedalizzato, deve prendere in esame:

- Definizione dell'input ("quale paziente da autocontrollo")
- Definizione delle attività sequenziali (formazione del personale, addestramento e educazione dei pazienti, definire l'obiettivo del SMBG [*Self-Monitoring of Blood Glucose*] – autogestione della malattia, monitoraggio del quadro clinico, gestione domiciliare)
- Informazioni chiare (per gli operatori e per i pazienti) su esattezza e precisione analitica
- Procedure per le verifiche dell'esattezza e precisione degli strumenti
- Procedure per l'addestramento all'autocontrollo del paziente e le relative verifiche
- Definizione di attori, ruoli, competenze, responsabilità, prodotti intermedi, risultati finali.

(Livello della prova VI, Forza della Raccomandazione B)

E' necessario che le ditte proponenti glucometri esibiscano le caratteristiche analitiche (soprattutto imprecisione, inesattezza) così come presentate per la conformità alla norma ISO 15197/2003.

(Livello della prova VI, Forza della Raccomandazione B)

Si raccomanda alle aziende sanitarie di garantire la disponibilità di scelta tra modelli diversi di strumenti in relazione alle caratteristiche individuali dei pazienti; si raccomanda al diabetologo di specificare, nella prescrizione del piano terapeutico, il tipo di strumento scelto per quel paziente (modello e nome commerciale; la prescrizione non è genericabile); si raccomanda ai soggetti erogatori/distributori (farmacie private, servizi farmaceutici ASL) di non sostituire lo strumento indicato dallo specialista prescrittore. La sostituzione dello strumento, da parte di personale non qualificato per la formazione del paziente all'impiego di altro prodotto, è responsabilità del distributore e può essere fonte di rischio per il paziente stesso.

(Livello della prova VI, Forza della Raccomandazione C)

I glucometri non possono essere impiegati per attività di screening di massa, né su popolazioni a rischio, a causa delle prestazioni analitiche insufficienti.

(Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B)

Si raccomanda di scegliere unicamente strumenti o metodi plasma-calibrati e di escludere metodi sangue-calibrati.

(Livello della prova VI, Forza della Raccomandazione B)

Il monitoraggio glicemico continuo (CGM) in associazione alla terapia insulinica intensiva, in pazienti con diabete tipo 1 selezionati e di età superiore ai 25 è uno strumento utile per ridurre l'HbA_{1c}.

(Livello della prova I, Forza della raccomandazione A)

Il CGM può essere di utilità nel ridurre l'HbA_{1c} in diabetici tipo 1 in altre classi di età, in particolare nei bambini e comunque nei soggetti che dimostrano una buona aderenza all'utilizzo continuativo dello strumento.

(Livello della prova II, Forza della raccomandazione C)

Il CGM può contribuire a ridurre le ipoglicemie e può essere utile nel trattamento di soggetti prone all'ipoglicemia o con sindrome da ipoglicemia inavvertita.

(Livello della prova VI, Forza della raccomandazione E)

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 (4). L'autocontrollo glicemico inteso come monitoraggio della glicemia capillare, interpretazione dei risultati glicemici e conseguenti interventi terapeutici coerenti a migliorarli che le persone con diabete devono essere educate a effettuare, in collaborazione con il personale sanitario è una componente importante nella gestione della malattia diabetica sia per ottenere un buon controllo metabolico che per ridurre il rischio di ipoglicemie nel diabete mellito tipo 1 (5-11). Nonostante esso sia raccomandato da numerose linee-guida nazionali e internazionali nel diabete tipo 2, ancora non sono ben definiti ruolo del SMBG e frequenza dei controlli. Inoltre, rappresenta la modalità più efficace per il controllo dell'iperglicemia postprandiale e, quindi, per l'adozione della terapia più appropriata e personalizzata del singolo paziente. Infatti, l'iperglicemia postprandiale è fattore importante per il raggiungimento dei target desiderati di emoglobina glicata, indice del grado di variabilità glicemica, nonché riconosciuto fattore di rischio indipendente di patologia cardiovascolare (12-19).

Mentre le evidenze fornite dal Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) considerano l'autocontrollo nell'ambito di una strategia globale di cura (5), una revisione sistematica degli studi non ha confermato l'evidenza sull'efficacia clinica (11). Bisogna però sottolineare che molti lavori inclusi nella metanalisi di Coster e coll. (11) hanno una bassa potenza statistica e/o non considerano i possibili effetti in una popolazione che esegue l'autocontrollo rispetto a chi non lo esegue (11,20-34). Una distinzione deve essere fatta quindi tra utilizzo di SMBG nel diabete tipo 1 e tipo 2.

Nel diabete mellito tipo 1, la maggior parte degli studi clinici ha evidenziato il ruolo centrale dell'autocontrollo nel raggiungimento di un buon controllo glicemico. E' pratica clinica ormai radicata consigliare al paziente diabetico tipo 1 il controllo della glicemia prima di ogni iniezione di insulina in modo tale da aggiustarne il dosaggio, sia in base al valore della glicemia sia al contenuto di carboidrati del pasto successivo (35). Nelle sue raccomandazioni del 2014 l'ADA consiglia che nei pazienti in terapia intensiva multiiniezione e/o con microinfusore il controllo delle glicemie dovrebbe essere eseguito sistematicamente prima dei pasti e degli spuntini, occasionalmente dopo i pasti principali, prima di andare a letto e prima di un esercizio fisico, sempre nel sospetto di ipoglicemia, dopo la correzione delle ipoglicemie, prima di guidare (4),

Inoltre l'autocontrollo permette in questi pazienti di adeguare la dose di insulina in rapporto all'attività fisica e di ridurre il rischio di ipoglicemia (33); pertanto l'autocontrollo deve essere considerato un componente essenziale dell'autogestione quotidiana di questi pazienti (11,20,21).

L'uso dell'autocontrollo per raggiungere un obiettivo glicemico il più possibile vicino alla normalità consente di ridurre il rischio di complicanze microangiopatiche nel diabete tipo 1 (5,8).

Tale evidenza è verosimilmente trasferibile anche al diabetico tipo 2 insulino-trattato. Inoltre l'automonitoraggio a digiuno si è dimostrato essenziale anche per il raggiungimento di un buon controllo glicemico nel diabetico tipo 2 in trattamento con antidiabetici orali associati a una insulina a lunga durata d'azione (36).

Nel diabete tipo 2 non insulino-trattato, invece, il ruolo dell'autocontrollo è tuttora controverso; le numerose metanalisi e revisioni pubblicate fino al 2010 sull'argomento hanno sottolineato la difficoltà di stabilire con chiarezza il ruolo e l'efficacia dell'autocontrollo nel migliorare il controllo glicemico nel paziente con diabete tipo 2 in terapia con antidiabetici orali o con sola dieta (11,22-24,35,37-47). A favore del monitoraggio glicemico nel diabete tipo 2 sono i risultati del Kaiser Permanente e del ROSSO (21,48) (studi osservazionali), mentre contrari sono i dati emersi dal QuED e dal Fremantle (49,50). Tra gli studi randomizzati e controllati, risultati favorevoli sono stati ottenuti dallo studio ASIA, DINAMIC 1

e German-Austrian (51-53), mentre dati non a favore sono quelli di King-Drew, ESMON e DIGEM (36,54,46).

Tutti questi lavori hanno comunque dei limiti: molti dei trial non forniscono informazioni sui risultati dell'autocontrollo in base al trattamento farmacologico ricevuto, inoltre nessuno studio chiarisce quali siano i pazienti che ottengono il maggior beneficio dall'autocontrollo e/o se esistano sottogruppi di pazienti in cui addirittura possa essere controindicato. La maggior parte di questi studi inoltre è gravata dal bias di considerare l'autocontrollo – che è in prima istanza solo un “tool” diagnostico – come un intervento a sé stante, invece che un mezzo per ottenere un beneficio negli “outcomes” del paziente. In effetti, è chiaro che l'autocontrollo deve essere associato a un'educazione appropriata, che va periodicamente rivalutata, a una modifica dello stile di vita e a modifiche del trattamento farmacologico (55).

Nuovi dati ottenuti da studi randomizzati hanno dimostrato che l'autocontrollo nei diabetici tipo 2 non in trattamento con insulina è efficace quando strutturato e frutto di uno specifico percorso educativo.

Lo studio di Bonomo (56) ha dimostrato come il monitoraggio strutturato della glicemia anche in diabetici tipo 2 non insulino-trattati si associa a un miglioramento del controllo glicemico, solo quando il paziente mostra una adeguata compliance.

Tali dati sono stati recentemente confermati dallo studio STeP (Structured Testing Program) (57). L'importanza dell'educazione, svolta principalmente dalla figura dell'infermiere, è stata dimostrata anche dallo studio ROSES, (58), che ha evidenziato che la strategia educativa, a opera del team diabetologico, associata a un incremento della frequenza del monitoraggio, porta a un miglioramento del compenso metabolico e a modifiche dello stile di vita.

Nel luglio del 2011 è stato concluso anche lo studio PRISMA, uno studio italiano condotto su 1024 soggetti diabetici tipo 2 non in terapia insulinica. I soggetti, reclutati in 39 centri diabetologici nazionali, dopo aver partecipato a un programma educativo sono stati randomizzati all'intervento con monitoraggio intensivo strutturato con 4 misurazioni/die per 3 gg/settimana (ISM) o al gruppo di controllo attivo (AC) con 24 misurazioni strutturate e ulteriori 26 misurazioni discrezionali in un anno. Al termine dello studio si è osservata una riduzione dell'HbA_{1c} significativamente maggiore nel gruppo ISM rispetto al gruppo AC (59,60).

Infine l'ultima metanalisi pubblicata dalla Cochrane (61) evidenzia che l'automonitoraggio glicemico nei soggetti non insulino-trattati di nuova diagnosi, al follow-up a 1 anno, si traduce in una riduzione significativa dei livelli di HbA_{1c} rispetto al gruppo di controllo. Tale dato suggerisce quindi che l'intervento educativo iniziato precocemente, entro il primo anno dalla diagnosi, permette di ottenere un migliore effetto a lungo termine (62).

L'autocontrollo della glicemia è una pratica centrale nella gestione quotidiana del diabete e deve far parte delle competenze teoriche e pratiche che il paziente deve acquisire durante il processo educativo. L'autocontrollo deve quindi essere parte integrante di un programma di ETS con una metodologia che permetta al paziente di imparare a usare lo strumento, la tecnica per misurare e la pratica dell'autocontrollo; l'autocontrollo deve, inoltre, essere associato a piani di autogestione sviluppati tra personale sanitario qualificato e paziente, per rispondere ai bisogni del paziente stesso.

Il team diabetologico che ha in carico il paziente in relazione allo strumento dell'autocontrollo, deve operare la scelta più appropriata rispettando le esigenze, le caratteristiche e le capacità manuali e intellettive del singolo paziente. A tale proposito preme sottolineare che nelle raccomandazioni a cura di un gruppo di lavoro intersocietario AMD-

SID-SIEDP-OSDI-SIBioc-SIMel recentemente pubblicate (63) sono stati definiti i requisiti qualitativi minimi e quelli desiderabili relativamente alle prestazioni analitiche, quale guida a una scelta accurata del dispositivo da adottare. Le raccomandazioni esplicitate nel documento sono allineate a quelle proposte dallo standard ISO 15197 (2003) (43). Recentemente sono state pubblicate (44) le nuove norme ISO che prevedono requisiti più stringenti per la valutazione della performance dei dispositivi in termini di accuratezza e precisione (ISO/FDIS 15197). E' interessante notare come oltre ad avere definito criteri più restrittivi di accuratezza sono stati introdotti anche criteri di valutazione di accuratezza per l'utente, e di valutazione delle interferenze e dell'ematocrito. L'applicazione di tali norme ISO prevede un periodo di transizione di 3 anni durante i quali le aziende produttrici dei glucometri dovranno produrre strisce che rispettino tali norme, e gli specialisti diabetologi dovranno sostituire gli strumenti non adeguati alle nuove norme.

In **Tabella 8** sono riportate le raccomandazioni sull'uso e la periodicità dell'autocontrollo (e sulle verifiche) come suggerito dalle recenti raccomandazioni ADA (4).

Si individuano le seguenti classi di pazienti in funzione della terapia:

1. Paziente in trattamento insulinico intensivo (basal-bolus o con microinfusore).
2. Paziente in trattamento insulinico non intensivo o in trattamento combinato.
3. Paziente in trattamento con ipoglicemizzanti orali secretagoghi.
4. Paziente in trattamento dietetico e/o con farmaci insulino-sensibilizzanti.
5. Paziente con diabete gestazionale.

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

Classe	Periodicità SMBG
1. Paziente in trattamento insulinico intensivo (basal-bolus o con microinfusore)	• Pazienti in terapia insulinica basal-bolus (suggerite/raccomandate 150 strisce/mese). • Pazienti in terapia con microinfusore, pazienti con diabete pregestazionale in gravidanza e per i soggetti con età inferiore a 18 anni (suggerite/raccomandate 250 strisce/mese). • Bambini con età inferiore a 6 anni (suggerite/raccomandate 300 strisce/mese). • Pazienti che iniziano il trattamento insulinico (suggerite/raccomandate 200 strisce/mese per il primo trimestre). • Pazienti con diabete tipo 2 in terapia insulinica basal-bolus, in condizioni di controllo glicemico stabile (suggerite/raccomandate 125 strisce/mese). • E' consigliato un numero illimitato di controlli in condizioni di squilibrio glicemico o in presenza di malattie intercorrenti, per un periodo limitato alla durata dell'evento.

2. Paziente in trattamento insulinico non intensivo o in trattamento combinato	• Pazienti in trattamento misto (ipoglicemizzanti orali + insulina basale 1 iniezione die) (suggerite/raccomandate 40 strisce/mese). • Pazienti che presentano un rischio elevato di ipoglicemia o conseguenze potenzialmente gravi dell'ipoglicemia (coronaropatia, vasculopatia cerebrale, retinopatia proliferante) e nei soggetti che svolgono professioni in grado di esporli a un rischio potenzialmente grave di ipoglicemie (autisti, piloti, gruisti, lavoratori su impalcature, ecc.) (suggerite/raccomandate 75-100 strisce/mese). • Pazienti che iniziano la terapia insulinica (suggerite/raccomandate 75-100 strisce/mese per il primo trimestre) • E' consigliato un numero illimitato di controlli in condizioni di squilibrio glicemico o in presenza di malattie intercorrenti, per un periodo limitato alla durata dell'evento.
3. Paziente in trattamento con ipoglicemizzanti orali secretagoghi	• Pazienti in condizioni di controllo glicemico stabile (suggerite/raccomandate 25-50 strisce/mese) . • Pazienti che presentano un rischio elevato di ipoglicemia o conseguenze potenzialmente gravi dell'ipoglicemia (coronaropatia, vasculopatia cerebrale, retinopatia proliferante) e nei soggetti che svolgono professioni in grado di esporli a un rischio potenzialmente grave di ipoglicemie (autisti, piloti, gruisti, lavoratori su impalcature, ecc.) (suggerite/raccomandate 50-75 strisce/mese). • Pazienti alla diagnosi e periodicamente, soprattutto quando viene modificata la terapia, in condizioni cliniche particolari (suggerite/raccomandate 75-100 strisce/mese per un periodo limitato 3-6 mesi). • E' consigliato un numero illimitato di controlli in condizioni di squilibrio glicemico o in presenza di malattie intercorrenti, per un periodo limitato alla durata dell'evento.
4. Paziente in trattamento dietetico e/o con farmaci insulino-sensibilizzanti e/o incretino-mimeticici e/o antiperglicemici	• Automonitoraggio concentrato in brevi periodi di tempo, all'inizio della malattia e periodicamente (suggerite/raccomandate 25-50 strisce/trimestre). • E' consigliato un numero illimitato di controlli in condizioni di squilibrio glicemico o in presenza di malattie intercorrenti, per un periodo limitato alla durata dell'evento.
5. Paziente con diabete gestazionale	• Pazienti in trattamento dietetico (suggerite/raccomandate 75 strisce/mese) • Pazienti in trattamento insulinico (suggerite/raccomandate 100-250/mese in relazione alla situazione clinica)

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

RACCOMANDAZIONI in relazione alle classi su esposte

Classe 1

- a) Di regola 5 controlli/die.
- b) 4 controlli/die in condizioni di controllo glicemico stabile.
- c) Per i pazienti in terapia con microinfusore, per le pazienti con diabete pregestazionale in gravidanza e per i soggetti con età inferiore a 18 anni sono suggeriti 6-8 controlli/die; un controllo più stretto può essere necessario nei bambini più piccoli.
- d) Per i pazienti che iniziano il trattamento insulinico possono essere utili un numero maggiore di controlli (6-7/die) per il primo trimestre.
- e) Numero illimitato in condizioni di squilibrio glicemico o malattie intercorrenti, per periodi limitati alla risoluzione dell'evento.

Classe 2

- a) Numero di controlli quotidiani pari al numero di iniezioni +20% routinarie.
- b) Nei pazienti che presentano un rischio elevato di ipoglicemia o conseguenze potenzialmente gravi dell'ipoglicemia (coronaropatia, vasculopatia cerebrale, retinopatia proliferante) e nei soggetti che svolgono professioni in grado di esporli a un rischio potenzialmente grave di ipoglicemie (autisti, piloti, gruisti, lavoratori su impalcature, ecc.) è consigliabile un monitoraggio più stretto (2-4 controlli/die).
- c) Per i pazienti che iniziano il trattamento insulinico possono essere utili un numero maggiore di controlli (2-4/die) per il primo trimestre.
- d) 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 6 punti in condizioni routinarie.
- b) Fino a 2 controlli/die in presenza di rischio elevato di ipoglicemia o conseguenze potenzialmente gravi dell'ipoglicemia (coronaropatia, vasculopatia cerebrale, retinopatia proliferante) e nei soggetti che svolgono professioni in grado di esporli a un rischio potenzialmente grave di ipoglicemie (autisti, piloti, gruisti, lavoratori su impalcature, ecc.).
- c) Numero illimitato in condizioni di squilibrio glicemico o malattie intercorrenti, per periodi limitati alla risoluzione del fatto.

Classe 4

In questa classe di pazienti è suggerito un automonitoraggio concentrato in brevi periodi di tempo, all'inizio della malattia e periodicamente, per raccogliere dati che facilitino l'identificazione degli andamenti della glicemia nel corso della giornata, ad esempio un profilo a 6 punti al mese, o un profilo per 6 giorni ogni trimestre

Classe 5

La frequenza dei controlli suggerita per le donne con diabete gestazionale in trattamento dietetico è di 2 controlli/die. Il diabetologo deciderà una intensificazione del monitoraggio in relazione alle singole situazioni cliniche, fino allo schema a 7-8 punti/die per le pazienti in trattamento insulinico intensivo.

Tuttavia, le legislazioni regionali o le circolari applicative locali sui piani terapeutici spesso disattendono tali indicazioni, e pertanto esiste un'ampia eterogeneità geografica nella prescrivibilità e nella modalità di erogazione dei presidi; è quanto segnalato anche recentemente nell'Indagine conoscitiva del Senato sulla patologia diabetica in rapporto al Servizio sanitario nazionale e alle connessioni con le malattie non trasmissibili (4/10/2012) (64). Gli adempimenti burocratici e le difficoltà per ottenere il materiale per l'autocontrollo presentano disparità sulla base della regione di residenza ingiustificabili e inspiegabili per il cittadino affetto da diabete.

In alcuni recenti trial clinici, il monitoraggio continuo del glucosio interstiziale (CGM) si è dimostrato utile nel ridurre i livelli di HbA_{1c}, quando applicato in modalità continuativa a pazienti con diabete tipo 1 in terapia insulinica intensiva (65-68). Questo vantaggio non è stato confermato in tutte le classi di età, ma solo negli adulti di età superiore ai 25 anni (65). In tutti gli studi il vantaggio derivante dall'uso del CGM correla con il grado di aderenza all'uso continuativo (65-67), in particolare la maggior riduzione dell'emoglobina glicata a 6 mesi correla con l'uso più frequente del CGM in tutte le classi di età e in particolare anche nell'età pediatrica (69). In pazienti in buon controllo glicemico (HbA_{1c} <7) e con buona aderenza all'uso continuativo si aveva una piccola riduzione dell'emoglobina glicata (0,3%) unita a una riduzione della durata delle ipoglicemie in tutte le classi di età (70).

Un recente trial ha comparato l'uso del CGM associato all'infusione sottocutanea continua di insulina (CSII) rispetto al SMBG associate a insulini multiniettive (MDI), in adulti e bambini con diabete tipo 1, mostrando una maggior riduzione di HbA_{1c} nel primo gruppo (*sensor-augmented pump therapy*, SAP). Tuttavia questo studio non ha dimostrato l'efficacia del CGM indipendentemente dal tipo di terapia insulinica (71,72). Nel complesso, le metanalisi suggeriscono che rispetto al SMBG, il CGM riduce la HbA_{1c} dello 0,26%, specie in pazienti adeguatamente selezionati e motivati all'utilizzo del CGM per la maggior parte del tempo. Il CGM in diversi studi ha contribuito a ridurre le ipoglicemie e le iperglicemie facilitando il loro precoce riconoscimento e l'intervento correttivo/preventivo e può contribuire al trattamento di soggetti prone all'ipoglicemia o con sindrome da ipoglicemia inavvertita (65,67,70,73). Nella quasi totalità degli studi esistenti, l'utilità è stata dimostrata per il CGM in modalità *real-time* (rtCGM) e in particolare in abbinamento a protocolli SAP, in pazienti selezionati e adeguatamente istruiti, mentre minore è stata l'evidenza per pazienti con diabete tipo 1 in MDI (74-76). Tuttavia, una recente metanalisi non ha confermato l'efficacia complessiva di questo strumento per quanto riguarda la riduzione delle ipoglicemie severe, mentre è risultata significativa la riduzione del tempo speso in iperglicemia (77). Non vi sono studi prospettici randomizzati controllati sull'impatto del rtCGM sugli indicatori di variabilità glicemica e/o di rischio iper/ipoglicemico.

Per quanto riguarda la gravidanza complicata da diabete pre-gestazionale, esistono evidenze contrastanti circa i benefici dell'utilizzo del rtCGM in aggiunta al SMBG in queste pazienti. Alcuni trial dimostrano infatti un possibile beneficio del monitoraggio in continuo sul controllo glicemico e sugli outcome materno-fetali (78,79), mentre evidenze più recenti ne hanno in parte smentito l'utilità (80,81). Non esistono trial randomizzati sull'efficacia clinica del rtCGM nelle donne con GDM.

Bibliografia

1. Nathan DM, Kuenen J, Borg R, et al., for the A1c-Derived Average Glucose Study Group. Translating the A1C assay into estimated average glucose values. *Diabetes Care* 2008;31:1-6
2. Mosca A, Branca MT, Carta M, et al. Raccomandazioni per l'implementazione della standardizzazione internazionale dell'emoglobina glicata in Italia. *Biochimica clinica* 2009;33:258-261
3. Nordin G, Dybkaer R. Recommendation for term and measurement unit for "HbA1c". *Clin Chem Lab Med* 2007;45:1081-1082
4. American Diabetes Association. Standards of medical care in Diabetes-2014. *Diabetes Care* 2014;37(Suppl 1):S21-23
5. 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
6. White NH, Cleary PA, Dahms W, et al. Beneficial effects of intensive therapy of Diabetes during adolescence: outcomes after the conclusion of the Diabetes Control and Complications Trial (DCCT). *J Pediatr* 2001;139:804-812
7. Weissberg-Benchell J, Antisdel-Lomaglio J, Seshadri R. Insulin pump therapy: a meta-analysis. *Diabetes Care* 2003;26:1079
8. Diabetes Control and Complications Trial Research Group. Effect of intensive Diabetes treatment on the development and progression of long-term complications in adolescents with insulin-dependent diabetes mellitus: Diabetes Control and Complications Trial. *J Pediatr* 1994;125:177-188
9. The relationship of glycemic exposure (HbA1c) to the risk of development and progression of retinopathy in the Diabetes control and complications trial. *Diabetes* 1995;44:968-983

10. The absence of a glycemic threshold for the development of long-term complications: the perspective of the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes* 1996;45:1289-1298
11. Coster S, Gulliford M, Seed P, et al. Monitoring blood glucose control in diabetes mellitus: a systematic review. *Health Technol Assess* 2000;4:i-93
12. American Diabetes Association. Standards of medical care in Diabetes *Diabetes Care* 2007;30 (suppl 1):S4-S41
13. International Diabetes Federation Clinical Guidelines Task Force (2011) Guideline for management of postmeal glucose in Diabetes. Accessibile al: www.idf.org/2011-guideline-management-postmeal-glucose-Diabetes
14. Cavalot F, Pagliarino A, Valle M, et al. (2011) Postprandial blood glucose predicts cardiovascular events and all-cause mortality in type 2 diabetes in a 14-year follow-up: Lessons from the San Luigi Gonzaga Diabetes Study. *Diabetes Care* 2011;34:2237-2243
15. Pozzilli P, Leslie RD, Chan J, et al. The A1C and ABCD of glycaemia management in type 2 diabetes: a physician's personalized approach. *Diabetes Metab Res Rev* 2010;26:239-244
16. Del Prato S, LaSalle J, Matthaes S, et al.; Global Partnership for Effective Diabetes Management. Tailoring treatment to the individual in type 2 diabetes practical guidance from the Global Partnership for Effective Diabetes Management. *Int J Clin Pract* 2010;64:295-304
17. Smith RJ, Nathan DM, Arslanian SA, et al. Individualizing therapies in type 2 diabetes mellitus based on patient characteristics: what we know and what we need to know. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:1566-1574
18. Ceriello A, Gallo M, Armentano V, et al.; Associazione Medici Diabetologi. Personalizing treatment in type 2 diabetes: a self-monitoring of blood glucose inclusive innovative approach. *Diabetes Technol Ther* 2012;14:373-78
19. Diabetes treatment algorithm from the Diabetes Current Care Guideline. Working group set up by the Finnish Medical Society Duodecim and the Finnish Society of Internal Medicine. Accessibile al: www.terveysportti.fi/xmedia/ccs/varhainen_Diabetes_en.html
20. Karter A, Ackerson L, Darbinian J, et al. Self-monitoring of blood glucose levels and glycemic control: the Northern California Kaiser Permanente Diabetes registry. *Am J Med* 2001;111:1-9
21. Karter A, Parker M, Moffet H, et al. Longitudinal study of new and prevalent use of self-monitoring of blood glucose. *Diabetes Care* 2006;29:1757-1763
22. Norris SL, Engelgau MM, Narayan KM. Effectiveness of self-management training in type 2 diabetes: a systematic review of randomized controlled trials. *Diabetes Care* 2001;24:561-587
23. Franciosi M, Pellegrini F, De Berardis G, et al. The impact of blood glucose self-monitoring on metabolic control and quality of life in type 2 diabetic patients: an urgent need for better educational strategies. *Diabetes Care* 2001;24:1870-1877
24. Faas A, Schellevis F, Van Eijk J. The efficacy of self-monitoring of blood glucose in NIDDM subjects. A criteria-based literature review. *Diabetes Care* 1997;20:1482-1486
25. Norris S, Lau J, Smith S, Schmid C, et al. Self-management education for adults with type 2 diabetes: a meta-analysis of the effect on glycemic control. *Diabetes Care* 2002;25:1159-71
26. Polonsky W, Earles J, Smith S, et al. Integrating medical management with Diabetes self-management training: a randomized control trial of the Diabetes Outpatient Intensive Treatment program. *Diabetes Care* 2003;26:3048-53
27. Mann N, Noronha J, Johnston D. A prospective study to evaluate the benefits of long-term self-monitoring of blood glucose in diabetic children. *Diabetes Care* 1984;7:322-326
28. Gordon D, Semple C, Paterson K. Do different frequencies of self-monitoring of blood glucose influence control in type 1 diabetic patients? *Diabet Med* 1991;8:679-682
29. Miller PF, Stratton C, Tripp JH. Blood testing compared with urine testing in the long term control of Diabetes. *Arch Dis Child* 1983;58:294-297
30. Worth R, Home PD, Johnston DG, et al. Intensive attention improves glycaemic control in insulin-dependent Diabetes without further advantage from home blood glucose monitoring: results of a controlled trial. *Br Med J* 1982;285:1233-1240
31. Daneman D, Siminerio L, Transue D, et al. The role of self-monitoring of blood glucose in the routine management of children with insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1985;8:1-4
32. Carney RM, Schechter K, Homa M, et al. The effects of blood glucose testing versus urine sugar testing on the metabolic control of insulin-dependent diabetic children. *Diabetes Care* 1983;6:378-380
33. Starostina EG, Antsiferov M, Galstyan GR, et al. Effectiveness and cost-benefit analysis of intensive treatment and teaching programmes for type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus in Moscow-blood glucose versus urine glucose self-monitoring. *Diabetologia* 1994;37:170-176
34. Terent A, Hagfall O, Cederholm U. The effect of education and self-monitoring of blood glucose on glycosylated hemoglobin in type I Diabetes A controlled 18-month trial in a representative population. *Acta Med Scand* 1985;217:47-53
35. American Diabetes Association: Standards of medical care in Diabetes (Position Statement). *Diabetes Care* 2011;34(Suppl 1):S11-S61
36. White RD. The treat-to-target A1C approach to control type 2 diabetes and prevent complications. *Adv Ther* 2007;24:545-59
37. Davidson M, Castellanos M, Kain D, et al. The effect of self monitoring of blood glucose concentrations on glycated hemoglobin levels in diabetic patients not taking insulin: a blinded, randomized trial. *Am J Med* 2005;118:422-5

38. Davis W, Bruce D, Davis T. Is self-monitoring of blood glucose appropriate for all type 2 diabetic patients? The Fremantle Diabetes Study. *Diabetes Care* 2006;29:1764-1770
39. Davis W, Bruce D, Davis T. Does self-monitoring of blood glucose improve outcome in type 2 diabetes? The Fremantle Diabetes Study. *Diabetologia* 2007;50:510-515
40. Farmer A, Wade A, Goyder E, et al. Impact of self monitoring of blood glucose in the management of patients with non-insulin treated Diabetes: open parallel group randomised trial. *BMJ* 2007;335:132
41. Sacks D, Bruns D, Goldstein D, et al. Guidelines and recommendations for laboratory analysis in the diagnosis and management of diabetes mellitus. *Clin Chem* 2002;48:436-72
42. Welschen L, Bloemendal E, Nijpels G, et al. Self-monitoring of blood glucose in patients with type 2 diabetes who are not using insulin: a systematic review. *Diabetes Care* 2005;28:1510-7
43. Holmes V, Griffiths P. Self monitoring of glucose levels for people with type 2 diabetes. *Br J Community Nurs* 2002;7:41-46
44. International Diabetes Federation. IDF Guideline on self-monitoring of blood glucose in non-insulin treated type 2 diabetes. October 2008. Accessibile al: <http://www.idf.org/guidelines/self-monitoring>
45. O'Kane MJ, Pickup J. Self-monitoring of blood glucose in Diabetes: is it worth it? *Ann Clin Biochem* 2009;46:273-82
46. Simon J, Gray A, Clarke P, et al. Cost effectiveness of self monitoring of blood glucose in patients with non insulin treated type 2 diabetes: economic evaluation of data from the DiGEM trial. *BMJ* 2008;336:1177-1180
47. Clar C, Barnard K, Cummins E, et al. Self-monitoring of blood glucose in type 2 diabetes: systematic review. *Health Technol Assess* 2010;14:1-140
48. Martin S, Schneider B, Heinemann L, et al. Self-monitoring of blood glucose in type 2 diabetes and long-term outcome: an epidemiological cohort study. *Diabetologia* 2006;49:271-8
49. Franciosi M, Pellegrini F, De Berardis G, et al. Self-monitoring of blood glucose in noninsulin-treated diabetic patients: a longitudinal evaluation of its impact on metabolic control. *Diabet Med* 2005;22:900-6
50. Davis WA, Bruce DG, Davis TM. Does self-monitoring of blood glucose improve outcome in type 2 diabetes? The Fremantle Diabetes Study. *Diabetologia* 2007;50:510-5
51. Guerci B, Drouin P, Grange V, et al. Self-monitoring of blood glucose significantly improves metabolic control in patients with type 2 diabetes mellitus: the Auto-Surveillance Intervention Active (ASIA) study. *Diabetes Metab* 2003;29:587-94
52. Barnett AH, Krentz AJ, Strojek K, et al. The efficacy of self-monitoring of blood glucose in the management of patients with type 2 diabetes treated with a gliclazide modified release-based regimen. A multicentre, randomized, parallel-group, 6-month evaluation (DINAMIC 1 study). *Diabetes Obes Metab* 2008;10:1239-47
53. Schwedes U, Siebolds M, Mertes G. Meal-related structured self-monitoring of blood glucose: effect on Diabetes control in non-insulin-treated type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2002;25:1928-32
54. O'Kane MJ, Bunting B, Copeland M, et al. Efficacy of self monitoring of blood glucose in patients with newly diagnosed type 2 diabetes (ESMON study): randomised controlled trial. *BMJ* 2008;336:1174-7
55. Klonoff DC, Blonde L, Cembrowski G, Chacra AR, et al. Consensus Report: The current role of self-monitoring of blood glucose in non-insulin-treated type 2 diabetes. *J Diabetes Sci Technol* 2011;5:1529-1548
56. Bonomo K, De Salve A, Fiora E, et al. Evaluation of a simple policy for pre- and postprandial blood glucose self-monitoring in people with type 2 diabetes not on insulin. *Diabetes Res Clin Pract* 2010;87:246-251
57. Polonsky WH, Fisher L, Schikman CH, et al. Structured self-monitoring of blood glucose significantly reduces A1C levels in poorly controlled, non insulin treated type 2 diabetes: results from the Structured Testing Program study. *Diabetes Care* 2011;34:262-7
58. Franciosi M, Lucisano G, Pellegrini F, et al. ROSES: role of self-monitoring of blood glucose and intensive education in patients with type 2 diabetes not receiving insulin. A pilot randomized clinical trial. *Diabet Med* 2011;28:789-796
59. Scavini M, Bosi E, Cerriello A. et al. Prospective, randomized trial on intensive SMBG management added value in non-insulin-treated T2DM patients (PRISMA): a study to determine the effect of a structured SMBG intervention. *Acta Diabetol* 2013;50:663-72
60. Giorgino F. L'automonitoraggio glicemico nel diabete tipo 2 non trattato con insulina: il contributo dello studio PRISMA. *G It Diabetol Metab* 2012;32:53-5
61. Malandas UL, Welschen LMC, Riphagen II, et al. Self monitoring of blood glucose in patients with type 2 diabetes mellitus who are not using insulin. *Cochrane Database Syst Rev* 2012 Jan 18;1:CD005060
62. Hemmingsen B, Lund S, Gluud C, et al. Intensive glycaemic control for patients with type 2 diabetes: systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis of randomised clinical trials. *BMJ* 24 November 2011
63. AMD-SID-SIEDP-OSDI-SIBioc-SIMel: Raccomandazioni per l'autocontrollo della glicemia nel paziente diabetico, 2012. Accessibile al: www.siditalia.it/pubblicazioni/raccomandazioni.html
64. Indagine Conoscitiva del Senato sulla patologia diabetica in rapporto al Servizio Sanitario Nazionale ed alle connessioni con le malattie non trasmissibili. Seduta n. 369 del 4/10/2012. Accessibile al: <http://www.senato.it/service/PDF/PDFServer/BGT/680165.pdf>
65. The Juvenile Diabetes Research Foundation Continuous Glucose Monitoring Study Group: Continuous glucose monitoring and intensive treatment of type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2008;359:1464-1476
66. Hirsch IB, Abelson J, Bode BW, et al. Sensor-augmented insulin pump therapy: results of the first randomized treat-to-target study. *Diabetes Technol Ther* 2008;10:377-378
67. Deiss D, Bolinder J, Riveline JP, et al. Improved glycemic control in poorly controlled patients with type 1 diabetes using real-time continuous glucose monitoring. *Diabetes Care* 2006;29:2730-2732
68. Beck RW, Hirsch IB, Laffel L, et al.; Juvenile Diabetes Research Foundation Continuous Glucose Monitoring

- Study Group. The effect of continuous glucose monitoring in well-controlled type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2009;32:1378-1383
69. Juvenile Diabetes Research Foundation Continuous Glucose Monitoring Study Group. Factors predictive of use and of benefit from continuous glucose monitoring in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2009;32:1947-53
70. Juvenile Diabetes Research Foundation Continuous Glucose Monitoring Study Group. The effect of continuous glucose monitoring in well-controlled type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2009;32:1378-83
71. Bergenstal RM, Tamborlane WV, Ahmann A, et al.; STAR 3 Study Group. Effectiveness of sensor-augmented insulin-pump therapy in type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2010;363:311-32
72. Slover RH, Welsh JB, Criego A, et al. Effectiveness of sensor-augmented pump therapy in children and adolescents with type 1 diabetes in the STAR 3 study. *Pediatr Diabetes* 2012;13:6-11
73. Garg S, Zisser H, Schwartz S, et al. Improvement in glycemic excursions with a transcutaneous, real-time continuous glucose sensor. A randomized controlled trial. *Diabetes Care* 2006;29:44-50
74. Bergenstal RM, Klonoff DC, Garg SK, et al., for the ASPIRE In-Home Study Group. Threshold-based insulin-pump interruption for reduction of hypoglycemia. *N Engl J Med* 2013;369:224-32
75. Buse JB, Kudva YC, Battelino T, et al. Effects of sensor-augmented pump therapy on glycemic variability in well-controlled type 1 diabetes in the STAR 3 study. *Diabetes Technol Ther* 2012;14:644-7
76. Hermanides J, Nørgaard K, Bruttomesso D, et al. Sensor-augmented pump therapy lowers HbA_{1c} in suboptimally controlled type 1 diabetes; a randomized controlled trial. *Diabet Med* 2011;28:1158-116
77. Yeh HC, Brown TT, Maruthur N, et al. Comparative effectiveness and safety of methods of insulin delivery and glucose monitoring for diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2012;157:336-347
78. Jovanovic L. Continuous glucose monitoring during pregnancy complicated by gestational diabetes mellitus. *Curr Diab Rep* 2001;1:82-85
79. Murphy HR, Rayman G, Lewis K, et al. Effectiveness of continuous glucose monitoring in pregnant women with Diabetes: randomised clinical trial. *BMJ* 2008;337:a1680
80. Cordua S, Secher AL, Ringholm L, et al. Real-time continuous glucose monitoring during labour and delivery in women with type 1 diabetes-observations from a randomized controlled trial. *Diabet Med* 2013;30:1374-81
81. Secher AL, Ringholm L, Andersen HU, et al. The effect of real-time continuous glucose monitoring in pregnant women with Diabetes: a randomized controlled trial. *Diabetes Care* 2013;36:1877-83

2. OBIETTIVI GLICEMICI

RACCOMANDAZIONI

Il trattamento del diabete deve essere tempestivamente adattato in ogni paziente fino a ottenere valori di HbA_{1c} stabilmente inferiori a 53 mmol/mol (7,0%) (**Tabella 9**), valori che consentono di prevenire l'incidenza e la progressione delle complicanze microvascolari.

(Livello della prova I, Forza della raccomandazione B) (ADA 2014)

Il follow-up a lungo termine degli studi DCCT e UKPDS suggeriscono che un trattamento volto a ottenere valori di HbA_{1c} stabilmente inferiori a 53 mmol/mol (7,0%) subito dopo la diagnosi di diabete è associato con una riduzione a lungo termine del rischio di complicanze macrovascolari. Un obiettivo di HbA_{1c} pari o inferiore a 53 mmol/mol (7,0%) è generalmente consigliabile per i soggetti adulti con diabete per prevenire l'incidenza e la progressione delle complicanze macrovascolari.

(Livello della prova III, Forza della raccomandazione B) (ADA 2014)

Obiettivi glicemici più stringenti (HbA_{1c} ≤48 mmol/mol [≤6,5%]) dovrebbero essere perseguiti in pazienti di nuova diagnosi o con diabete di durata (<10 anni), senza precedenti di malattie cardiovascolari, abitualmente in discreto compenso glicemico e senza comorbidità che li rendano particolarmente fragili.

(Livello della prova III, Forza della raccomandazione C) (ADA 2014)

Obiettivi di compenso glicemico meno stringenti (HbA_{1c} ≤64 mmol/mol [≤8,0%]) dovrebbero essere perseguiti in pazienti con diabete di lunga durata (>10 anni) soprattutto con precedenti di malattie cardiovascolari o una lunga storia di inadeguato compenso glicemico o fragili per età e/o comorbidità. L'approccio terapeutico deve essere tale da prevenire le ipoglicemie.

(Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B) (ADA 2014)

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) (ADA2014)

Il rischio di ipoglicemie deve essere considerato nella valutazione del target glicemico ottimale per il paziente.

(Forza della raccomandazione B)

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

HbA _{1c} <53 mmol/mol (<7,0%)* (≤48 mmol/mol [≤6,5%] in singoli pazienti)
Glicemia a digiuno e pre-prandiale 70-130 mg/dl
Glicemia post-prandiale [§] <160 mg/dl [§]

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

§ La misurazione della glicemia post-prandiale deve essere effettuata tra 1 e 2 ore dopo l'inizio del pasto (IDF 2011).

COMMENTO

Il controllo glicemico è di fondamentale importanza nella gestione del diabete mellito. Studi clinici randomizzati controllati come il DCCT (1), condotto in soggetti con diabete tipo 1, e gli studi Kumamoto (2) e UKPDS (3,4), condotti in soggetti con diabete tipo 2, hanno dimostrato come il miglioramento del compenso glicemico (valori medi di HbA_{1c} pari o leggermente superiori a 53 mmol/mol (7,0%), 10 mmol/mol (1%) circa al di sopra del range di normalità) sia associato alla riduzione dell'incidenza di complicanze microangiopatiche (retinopatia, nefropatia e neuropatia). Studi successivi, che avevano però come obiettivo di intervento principale alcuni outcome cardiovascolari, hanno confermato questa evidenza, seppur in misura molto minore, in pazienti con diabete tipo 2 di lunga durata (14-16). Il follow-up a lungo termine di questi pazienti ha confermato il beneficio del pregresso buon controllo glicemico sulle complicanze microvascolari, sia nei diabetici tipo 1 (5) sia in quelli tipo 2 (6).

Analisi epidemiologiche basate sui dati degli studi DCCT e UKPDS dimostrano una relazione curvilinea tra livelli di HbA_{1c} e complicanze microvascolari senza evidenziare alcun livello soglia nei valori di HbA_{1c} (1,7).

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

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

Per quanto riguarda il diabete tipo 2, lo studio UKPDS ha dimostrato che la riduzione a 53 mmol/mol (7,0%) del valore medio di HbA_{1c} ottenuto nel gruppo in trattamento intensivo,

rispetto al valore di 63 mmol/mol (7,9%) ottenuto nel gruppo in terapia convenzionale (53 vs. 63 mmol/mol [7,0 vs. 7,9%], $p < 0,001$), non ha indotto, nel corso di 10 anni di osservazione, una riduzione del 16% del rischio di infarto del miocardio fatale e non fatale e della morte improvvisa (3). Una subanalisi dello stesso studio in pazienti sovrappeso ha dimostrato come il controllo intensivo della glicemia con metformina diminuisse il rischio di endpoint cardiovascolari, e fosse associato a un minor numero di episodi ipoglicemici rispetto al trattamento con insulina e sulfaniluree.

I differenti effetti della terapia intensiva sulle complicanze micro- e macrovascolari osservati nello studio UKPDS è stata attribuita, almeno in parte, al maggiore ruolo patogenetico dell'iperglicemia nei confronti della microangiopatia. Infatti, nella genesi delle complicanze macrovascolari intervengono, insieme all'iperglicemia, altri fattori di rischio, quali la dislipidemia, l'ipertensione arteriosa e l'obesità. Questo concetto ha ottenuto conferma dai risultati dello studio Steno-2, che ha dimostrato come un approccio terapeutico intensivo multifattoriale, mirato al controllo dell'iperglicemia, della dislipidemia e dell'ipertensione, sia associato a una maggior riduzione del rischio relativo di complicanze micro- e macrovascolari, rispetto al trattamento dei singoli fattori di rischio (13,14).

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

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

Lo studio ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes) condotto su 10.251 pazienti con diabete tipo 2 ad alto rischio cardiovascolare, in quanto già colpiti in passato da un evento cardiovascolare o perché portatori di almeno altri due fattori di rischio (ipertensione arteriosa, dislipidemia, obesità, fumo), ha valutato gli effetti di un trattamento ipoglicemizzante intensivo ($HbA_{1c} < 42$ mmol/mol [$< 6,0\%$]) rispetto a un trattamento convenzionale meno intensivo (HbA_{1c} compresa tra 53 e 63 mmol/mol [7,0 e 7,9%]) sulla mortalità e la morbilità cardiovascolare (15). Dopo un periodo medio di osservazione di 3,5 anni, i livelli di HbA_{1c} si sono attestati sui valori di 46 mmol/mol (6,4%) e 58 mmol/mol (7,5%), rispettivamente, per il gruppo in trattamento intensivo e convenzionale, mentre solo pochi soggetti in terapia intensiva hanno raggiunto il valore target prefissato ($HbA_{1c} < 42$ mmol/mol [$< 6,0\%$]). Il protocollo dello studio non aveva previsto alcuno schema di terapia precostituito lasciando ai singoli centri partecipanti la scelta del regime terapeutico da adottare, consistente nelle più varie combinazioni di ipoglicemizzanti orali e di insulina, e con la sola indicazione di raggiungere gli obiettivi glicemici stabiliti in breve tempo. Gli altri fattori di rischio erano trattati aggressivamente in entrambi i gruppi. Nel gruppo trattato in modo intensivo si è osservata una riduzione non significativa pari al 10% dell'endpoint composito primario rispetto al gruppo sottoposto a un trattamento meno intensivo (HR 0,90; IC 95% 0,78-1,04; $p = 0,16$), mentre si è riscontrata una riduzione dell'infarto miocardico non fatale (HR 0,76; IC 95% 0,62-0,93; $p = 0,004$). E' stato, peraltro, osservato un aumento sia della mortalità globale (HR 1,22; IC 95% 1,01-1,46; $p = 0,04$) sia della mortalità cardiovascolare (HR 1,35; IC 95% 1,04-1,76; $p = 0,02$). Nel gruppo trattato in modo intensivo vi è stato un maggiore uso di insulina in combinazione con vari ipoglicemizzanti orali, un maggiore incremento di ponderale e una maggiore frequenza di episodi di ipoglicemia grave rispetto al gruppo in trattamento standard. Tuttavia, ad analisi statistiche *post hoc* queste differenze

non giustificavano l'eccesso di mortalità osservato nel braccio intensivo (15). Ulteriori analisi epidemiologiche hanno dimostrato che non vi era aumento di mortalità nei pazienti randomizzati nel braccio intensivo, che raggiungevano livelli di $HbA_{1c} < 53$ mmol/mol ($< 7,0\%$), così come nei pazienti in cui il compenso glicemico migliorava rapidamente subito dopo l'arruolamento nello studio; peraltro, la più alta incidenza di mortalità nel braccio intensivo si è registrata nei pazienti con livelli di HbA_{1c} elevati (16). Ciò ha rimesso in discussione l'iniziale correlazione ipotizzata tra eventi ipoglicemici gravi e aumentata mortalità cardiovascolare, in questi pazienti. Alcune subanalisi dello studio mostravano che il trattamento intensivo era vantaggioso sia per i soggetti con $HbA_{1c} \leq 64$ mmol/mol ($\leq 8,0\%$), sia per coloro privi di storia clinica di malattie cardiovascolari.

Lo studio ADVANCE (Action in diabetes and Vascular disease: preterAx and diamicroN-MR Controlled Evaluation), condotto in 11.140 soggetti con diabete tipo 2 ad alto rischio cardiovascolare o per una precedente storia di complicanze micro- e macrovascolari o per la presenza di almeno un altro fattore di rischio cardiovascolare, ha valutato gli effetti del trattamento intensivo ($HbA_{1c} < 48$ mmol/mol [$< 6,5\%$]) con gliclazide a rilascio modificato, aggiunto a vari ipoglicemizzanti orali e/o insulina, rispetto a un trattamento standard su una combinazione di eventi microvascolari (nefropatia e retinopatia) ed eventi cardiovascolari maggiori (infarto del miocardio non fatale, ictus non fatale e mortalità cardiovascolare) (17). Dopo un periodo di osservazione di 5 anni, i soggetti in terapia intensiva hanno raggiunto un valore medio di HbA_{1c} pari a 48 mmol/mol (6,5%) contro un valore di 56 mmol/mol (7,3%) dei soggetti in terapia standard. Nel gruppo trattato in modo intensivo si è osservata una riduzione significativa dell'endpoint primario (eventi micro- e macrovascolari) (RRR = 10%; IC 95% 2-18%; $p = 0,01$). Questo risultato era attribuibile alla significativa riduzione degli eventi microvascolari (RRR = 14%; IC 95% 3-23%; $p = 0,01$) dovuta principalmente a una riduzione dell'insorgenza o della progressione di una nefropatia preesistente (RRR = 21%; IC 95% 7-34%; $p = 0,006$). Nel gruppo trattato in modo intensivo si è osservata una riduzione non significativa dell'obiettivo composito macrovascolare (mortalità cardiovascolare, infarto del miocardio non fatale e ictus non fatale) rispetto al gruppo in trattamento standard (RRR = 6%; IC 95% tra -6 e 16%; $p = 0,32$). Si è osservata una riduzione non significativa della mortalità totale (RRR = 7%; IC 95% tra -6 e 17%) e della mortalità cardiovascolare (RRR = 12%; IC 95% tra -4 e 26%). Subanalisi dello studio mostravano che il trattamento intensivo era vantaggioso per i soggetti con età < 65 anni e con anamnesi negativa per malattie cardiovascolari.

Lo studio VADT (Veterans Affairs Diabetes Trial) condotto in 1791 soggetti con diabete tipo 2 in cattivo controllo metabolico [mediana di HbA_{1c} all'inizio dello studio = 79 mmol/mol (9,4%)] ha valutato gli effetti su una combinazione di eventi macrovascolari del trattamento intensivo ($HbA_{1c} < 42$ mmol/mol [$< 6,0\%$]) rispetto a un trattamento standard con l'obiettivo di mantenere una differenza dei livelli di HbA_{1c} di almeno 16 mmol/mol (1,5%) tra i due gruppi. L'endpoint composito primario includeva una serie di eventi cardiovascolari (infarto del miocardio non fatale, ictus non fatale, mortalità cardiovascolare, interventi di rivascolarizzazione per patologie coronariche, cerebrovascolari o vascolari periferiche, insorgenza o peggioramento di insufficienza cardiaca, amputazione per gangrena ischemica) (18). Dopo un periodo di osservazione di 6 anni, i soggetti in terapia intensiva hanno raggiunto un valore medio di HbA_{1c} pari a 52 mmol/mol (6,9%) contro un valore di 68 mmol/mol (8,4%) dei soggetti in terapia standard. Nel gruppo trattato in modo intensivo si è osservata una riduzione non significativa dell'endpoint primario (HR 0,88; IC 95% 0,74-1,05; $p = 0,14$). Una subanalisi della incidenza di morte cardiovascolare ha mostrato inoltre una tendenza, peraltro non significativa, a un eccesso di mortalità nel gruppo in terapia intensiva (HR 1,32; IC 95% 0,81-2,14; $p = 0,26$). Il trattamento intensivo non determinava una riduzione degli eventi microvascolari (retinopatia, nefropatia e neuropatia). Analisi *post hoc* in vari sottogruppi hanno evidenziato che soggetti con durata del diabete inferiore a 12 anni mostravano benefici dal trattamento intensivo mentre quelli con più lunga durata di malattia non avevano beneficio dal trattamento intensivo. Altre subanalisi suggerivano che un

episodio di grave ipoglicemia nei 90 giorni precedenti l'evento fosse un forte predittore di eventi cardiovascolari fatali e non fatali.

I risultati inattesi degli studi ACCORD, ADVANCE e VADT pongono dei problemi interpretativi. E' bene sottolineare che i tre studi presentano alcune differenze di disegno sperimentale. Rispetto agli studi ACCORD e VADT, i partecipanti allo studio ADVANCE avevano una più breve storia di malattia diabetica e livelli di HbA_{1c} all'ingresso dello studio inferiori. Negli studi ACCORD e VADT si è avuta in generale una terapia più aggressiva che ha consentito di ridurre i valori di HbA_{1c} di 15 mmol/mol (1,4%) in 4 mesi nell'ACCORD e di 26 mmol/mol (2,4%) nel VADT, mentre nello studio ADVANCE si è conseguita una riduzione dei livelli di HbA_{1c} di 5 mmol/mol (0,5%) dopo 6 mesi. Nello studio ACCORD, il trattamento intensivo ha fatto ricorso alla combinazione di più ipoglicemizzanti orali, a un maggior uso di glitazoni e di terapia insulinica multiniettiva. Tale maggiore aggressività terapeutica dello studio ACCORD si è associata a un incremento ponderale medio di 3,5 kg, verosimilmente imputabile al maggior impiego di glitazoni e di insulina, rispetto all'assenza di incremento ponderale osservato nel braccio intensivo dello studio ADVANCE. Inoltre, sia nello studio ACCORD sia nello studio VADT è stato registrato un maggior numero di ipoglicemie severe nel gruppo in trattamento intensivo (circa 16% nell'ACCORD e 21% nel VADT) rispetto al 3% osservato nello studio ADVANCE. E' possibile, pertanto, ipotizzare che la maggiore frequenza di mortalità totale nello studio ACCORD sia attribuibile a un complessivo trattamento troppo aggressivo, piuttosto che al valore di HbA_{1c} raggiunto, che ha condotto, insieme a un aumento ponderale, a un maggior rischio ipoglicemico in pazienti più fragili perché già portatori di danno cardiovascolare.

Subanalisi dei tre studi convergono nel suggerire che un trattamento intensivo (HbA_{1c} ≤48 mmol/mol [≤6,5%]) può portare significativi benefici a soggetti con età <65 anni, ridotta durata del diabete (<12 anni), discreto controllo metabolico (valori di HbA_{1c} ≤64 mmol/mol [≤8%]), senza precedenti anamnestici di malattie cardiovascolari. Inoltre, gli studi DCCT-EDIC e il follow-up dello studio UKPDS suggeriscono che un trattamento intensivo iniziato subito dopo la diagnosi di diabete può ridurre l'insorgenza a lungo termine di eventi micro- e macrovascolari. Pertanto, obiettivi glicemici più stringenti (HbA_{1c} ≤48 mmol/mol [≤6,5%]) possono quindi essere perseguiti in soggetti che presentano queste caratteristiche cliniche purché siano ottenuti senza gravi ipoglicemie o altri effetti collaterali. Non sono tuttavia disponibili dati in grado di identificare i diabetici a più elevato rischio di ipoglicemia grave, la cui frequenza è aumentata dal trattamento insulinico intensivo. Ipoglicemie gravi e frequenti sono un'indicazione a modificare i regimi di trattamento, innalzando gli obiettivi glicemici.

L'aumentata mortalità osservata nello studio ACCORD suggerisce che il trattamento intensivo possa essere dannoso in alcuni soggetti con diabete in particolare nei soggetti anziani e fragili, con lunga durata della malattia, storia clinica di gravi ipoglicemie e anamnesi positiva per malattie cardiovascolari. In questi casi, obiettivi di trattamento meno rigidi potrebbero essere più appropriati. Le linee-guida europee indicano per i diabetici tipo 2 anziani e fragili non autonomi, con patologia multisistemica, residenti in case di riposo, affetti da demenza un obiettivo di HbA_{1c} compreso tra 58 e 69 mmol/mol (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 (OGTT a 2 ore) è stata associata ad aumentato rischio cardiovascolare indipendentemente dalla glicemia basale (19-24). Tali studi condotti su popolazioni non diabetiche sono basati sul presupposto che la glicemia dopo carico orale di glucosio è un indice di controllo metabolico paragonabile alla glicemia dopo un pasto. Una glicemia postprandiale >140 mg/dl è inusuale in soggetti non diabetici, anche se abbondanti pasti serali possono essere seguiti da valori glicemici fino a 180 mg/dl. Esistono pochissimi studi che hanno analizzato la relazione tra glicemia dopo un pasto ed eventi cardiovascolari. Nel DIS (Diabetes Intervention Study) e nel San Luigi Gonzaga Diabetes Study, condotto su diabetici tipo 2, la glicemia postprandiale era un predittore migliore di eventi cardiovascolari rispetto ai livelli di glicemia a digiuno e di HbA_{1c}.

Gli studi d'intervento con l'utilizzo dell'acarbosio, un inibitore dell'alfa-glucosidasi, hanno mostrato una riduzione del 35% il rischio di eventi cardiovascolari (HR = 0,65 IC 95% 0,48-0,88; p = 0,0061) rispetto al placebo (27). E' evidente che l'iperglicemia postprandiale al pari della glicemia a digiuno e preprandiale contribuisce a determinare i livelli di HbA_{1c} in particolare quando di quest'ultimi si avvicinano al valore di 53 mmol/mol (7,0%). Infatti, è stato dimostrato che nei soggetti con livelli di HbA_{1c} <56 mmol/mol (<7,3%), il contributo del glucosio plasmatico postprandiale al valore di HbA_{1c} è ≈70%, mentre il contributo postprandiale risulta ≈40% con livelli di HbA_{1c} >78 mmol/mol (>9,3%) (28). Peraltro, in un recente trial randomizzato, pazienti diabetici tipo 2 con patologia cardiovascolare nota e trattati con un regime insulinico volto a ridurre la glicemia postprandiale, non presentavano nessun beneficio, in termini di outcome cardiovascolare, rispetto a paziente con glicemia preprandiale quale target terapeutico (29). Va inoltre sottolineato che non è definitivamente chiarito l'obiettivo glicemico postprandiale ottimale i fini della prevenzione delle complicanze. L'IDF ha recentemente sottolineato come il target postprandiale debba essere raggiunto in sicurezza, riducendo quindi al minimo il rischio di ipoglicemia. Sulla base di queste evidenze è ragionevole raccomandare che nei soggetti diabetici con valori ottimali di glicemia preprandiale, ma non di HbA_{1c}, il monitoraggio della glicemia postprandiale (1-2 ore dopo l'inizio del pasto) e il trattamento mirante a raggiungere valori di glicemia postprandiale compresi tra 140 e 160 mg/dl possano contribuire a ridurre l'HbA_{1c}. Anche l'aumentata variabilità della glicemia a digiuno a lungo termine aumenta la mortalità generale e, in particolare, la mortalità cardiovascolare nei diabetici tipo 2, come documentato nell'ambito del Verona Diabetes Study (30,31).

Le linee-guida statunitensi stilate dal Department of Veterans Affairs (VA) e dal Department of Defense (DoD) sono basate sulle migliori informazioni disponibili al momento della pubblicazione. Il gruppo di lavoro per il management del paziente diabetico, raccomanda nella valutazione degli obiettivi glicemici un approccio individualizzato sulla base del rischio assoluto del paziente di sviluppare complicanze microvascolari, considerando le comorbilità, l'aspettativa di vita, la presenza o assenza di complicanze microvascolari preesistenti, le eventuali interazioni farmaco-farmaco, l'esposizione di farmaci con limitata esperienza post-marketing, il rischio di e la capacità di percepire l'ipoglicemia, e la preferenza del paziente (32). Tale stratificazione di rischio per la determinazione dei target di HbA_{1c} è esemplificata nella **Tabella 10**.

Il raggiungimento degli obiettivi glicemici è dipendente non solo dal paziente, ma anche dalle convinzioni del medico, come evidenziato dallo studio QuED (33). Lo studio – condotto su un campione di 342 medici distribuiti su tutto il territorio nazionale – ha indicato come esista una netta correlazione tra livello di HbA_{1c} considerato come obiettivo terapeutico e il livello raggiunto dai propri pazienti. Il dato sottolinea quanto importante sia la consapevolezza del medico sulla importanza di raggiungere valori glicemici tendenti alla normalità per ottenere un'adeguata prevenzione primaria e secondaria delle complicanze micro- e macroangiopatiche. In Italia, i dati degli *Annali* AMD 2008, mostrano che il 29,8% dei soggetti con diabete tipo 1 e il 48,2% dei diabetici tipo 2 ha valori di HbA_{1c} <53 mmol/mol (<7,0%) mentre il 17% dei soggetti con diabete tipo 1 e il 32% di quelli con diabete tipo 2 presentano livelli di HbA_{1c} <48 mmol/mol (<6,5%) (34). Il Casale Monferrato Study ha tuttavia mostrato come il compenso medio sia decisamente migliorato nel tempo: mentre nel 1991 solo il 36,8% dei diabetici presentava valori di HbA_{1c} <53 mmol/mol (<7%), nel 2000 la proporzione era salita al 54,6% (35).

Tabella 10. Linee-guida statunitensi stilate dal Department of Veterans Affairs (VA) e dal Department of Defense (DoD)

Comorbidità maggiori (d) o età fisiologica	Complicanze microvascolari		
	Assenti o modeste (a)	Moderate (b)	Gravi (c)
Assenti >10 anni di aspettanza di vita	<7%	<8%	8-9%*
Presenti (e) 5-10 anni di aspettanza di vita	<8%	<8%	8-9%*
Marcate (f) <5 anni di aspettanza di vita	8-9%*	8-9%*	8-9%*

(a) Malattia microvascolare lieve: retinopatia background precoce e/o microalbuminuria e/o neuropatia lieve.

(b) Malattia microvascolare moderata: retinopatia pre-proliferativa (senza grave emorragia intraretinica o anomalie microvascolari [IRMA] e/o emorragia venosa) o persistente, proteinuria (macroalbuminuria) e/o neuropatia periferica clinica (perdita di sensibilità).

(c) Malattia microvascolare avanzata: retinopatia grave non proliferativa (con grave emorragia, IRMA o emorragia venosa) e/o retinopatia proliferativa e/o insufficienza renale (creatinina sierica >2,0 mg/dl) e/o insensibilità periferica e/o neuropatia autonoma (gastroparesi, sudorazione alterata, ipotensione ortostatica).

(d) Comorbidità maggiori includono una o più delle seguenti condizioni: malattia cardiovascolare clinicamente significativa, grave insufficienza renale cronica, broncopneumopatia cronico ostruttiva in stadio avanzato, grave epatopatia, ictus recente e condizioni di malignità che riducano la aspettanza di vita.

(e) Comorbidità maggiori presenti, ma non in fase terminale e di semplice gestione.

(f) Comorbidità maggiori presenti, in fase terminale o di gestione notevolmente impegnativa.

Bibliografia

1. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group: The effect of intensive treatment of Diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993;329:977-986
2. Ohkubo Y, Kishikawa H, Araki E, et al. Intensive insulin therapy prevents the progression of diabetic microvascular complications in Japanese patients with non-insulindependent diabetes mellitus: a randomized prospective 6-year study. *Diabetes Res Clin Pract* 1995;28:103-117
3. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group: Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998;352:837-853
4. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group: Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet* 1998;352:854-865
5. The Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group: Retinopathy and nephropathy in patients with type 1 diabetes four years after a trial of intensive therapy. *N Engl J Med* 2000;342:381-389
6. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HA: 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;359:1577-1589
7. Stratton IM, Adler AI, Neil HA, et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ* 2000;321:405-412
8. Selvin E, Marinopoulos S, Berkenblit G, et al. Meta-analysis: glycosylated hemoglobin and cardiovascular disease in diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 2004;141:421-431
9. Stettler C, Allemann S, Juni P, et al. Glycemic control and macrovascular disease in types 1 and 2 diabetes mellitus: meta-analysis of randomized trials. *Am Heart J* 2006;152:27-38
10. Lawson ML, Gerstein HC, Tsui E, et al. Effect of intensive therapy on early macrovascular disease in young individuals with type 1 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Care* 1999;22(Suppl 2):B35-B39
11. Nathan DM, Cleary PA, Backlund JY, et al.; Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Study Research Group. Intensive Diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2005;353:2643-2653
12. Nathan DM, Zinman B, Cleary PA, et al.; Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Research Group. Modern-day clinical course of type 1 diabetes mellitus after 30 years' duration: the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications and Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications experience (1983-2005).

Arch Intern Med 2009;169:1307-1316

13. Gaede P, Vedel P, Larsen N, et al. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2003;348:383-393

14. Gaede P, Lund-Andersen H, Parving HH, et al. Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:580-591

14bis) Riddle MC, Ambrosius WT, Brillon DJ, et al.; Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Investigators. Epidemiologic relationships between A1C and all-cause mortality during a median 3.4-year follow-up of glycemic treatment in the ACCORD trial. *Diabetes Care* 2010;33:983-990

15. The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:2545-2559

16. Riddle MC, Ambrosius WT, Brillon DJ, et al.; Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Investigators. Epidemiologic relationships between A1C and all-cause mortality during a median 3.4-year follow-up of glycemic treatment in the ACCORD trial. *Diabetes Care* 2010;33:983-990

17. The ADVANCE Collaborative Group. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:2560-2572

18. Duckworth W, Abraira C, Moritz T, et al.; the VADT Investigators. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2009;360 (10.1056/NEJMoa0808431)

19. DECODE Study Group, European Diabetes Epidemiology Group. Is the current definition for diabetes relevant to mortality risk from all causes and cardiovascular and noncardiovascular diseases? *Diabetes Care* 2003;26:688-696

20. DECODE Study Group: Glucose tolerance and mortality: comparison of WHO and American Diabetes Association diagnostic criteria. The DECODE study group. European Diabetes Epidemiology Group. *Diabetes epidemiology: collaborative analysis of diagnostic criteria in Europe. Lancet* 1999;354:617-621

21. Nakagami T; DECODA Study Group. Hyperglycaemia and mortality from all causes and from cardiovascular disease in five populations of Asian origin. *Diabetologia* 2004;47:385-394

22. Barrett-Connor E, Ferrara A. Isolated postchallenge hyperglycemia and the risk of fatal cardiovascular disease in older women and men. The Rancho Bernardo Study. *Diabetes Care* 1998;21:1236-1239

23. Sorkin JD, Muller DC, Fleg JL, et al. The relation of fasting and 2-h postchallenge plasma glucose concentrations to mortality: data from the Baltimore Longitudinal Study of Aging with a critical review of the literature. *Diabetes Care* 2005;28:2626-2632

24. Levitan EB, Song Y, Ford ES, et al. Is nondiabetic hyperglycemia a risk factor for cardiovascular disease? A meta-analysis of prospective studies. *Arch Intern Med* 2004;164:2147-2155

25. Hanefeld M, Fischer S, Julius U, et al. Risk factors for myocardial infarction and death in newly detected NIDDM: the Diabetes Intervention Study, 11-year follow-up. *Diabetologia* 1996;39:1577-1583

26. Cavalot F, Petrelli A, Traversa M, et al. Postprandial blood glucose is a stronger predictor of cardiovascular events than fasting blood glucose in type 2 diabetes mellitus, particularly in women: lessons from the San Luigi Gonzaga Diabetes Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:813-819

27. Hanefeld M, Cagatay M, Petrowitsch T, et al. Acarbose reduces the risk for myocardial infarction in type 2 diabetic patients: meta-analysis of seven long-term studies. *Eur Heart J* 2004;25:10-16

28. Monnier L, Lapinski H, Colette C. Contributions of fasting and postprandial plasma glucose increments to the overall diurnal hyperglycemia of type 2 diabetic patients: variations with increasing levels of HbA(1c). *Diabetes Care* 2003;26:881-885

29. Raz I, Wilson PW, Strojek K, et al. Effects of prandial versus fasting glycemia on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes: the HEART2D trial. *Diabetes Care* 2009;32:381-386

30. Muggeo M, Verlato G, Bonora E, et al. Long-term instability of fasting plasma glucose predicts mortality in elderly NIDDM patients: the Verona Diabetes Study. *Diabetologia* 1995;38:672-679

31. Muggeo M, Verlato G, Bonora E, et al. Long-term instability of fasting plasma glucose, a novel predictor of cardiovascular mortality in elderly patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus: the Verona Diabetes Study. *Circulation* 1997;96:1750-1754

32. Department of Veteran Affairs, Department of Defense. VA/DoD clinical practice guideline for the management of diabetes mellitus. Washington (DC): Department of Veteran Affairs, Department of Defense;2010

33. Belfiglio M, De Berardis G, Franciosi M, et al.; 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

34. Cimino A, de Bigontina G, Fava D, et al. Annali AMD 2008. Indicatori di qualità dell'assistenza diabetologica in Italia. Accessibile al: www.infodiabetes.it/annali/pdf/2008_annali_AMD_ita.pdf (visitato il 07/12/2009)

35. Bruno G, Merletti F, Bargerò G, et al. Changes over time in the prevalence and quality of care of type 2 diabetes in Italy: the Casale Monferrato Surveys, 1988 and 2000. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2008;18:39-45

C. EDUCAZIONE TERAPEUTICA

RACCOMANDAZIONI

Le persone affette da diabete devono ricevere un'educazione all'autogestione del diabete al

momento della diagnosi, mantenuta in seguito per ottenere il maggior beneficio.

(Livello della prova I, Forza della raccomandazione A)

L'educazione è più efficace se pianificata e organizzata per piccoli gruppi di pazienti.

(Livello della prova I, Forza della raccomandazione A)

L'educazione all'autogestione del diabete va garantita, all'interno del team, da parte delle diverse figure professionali (medico, infermiere, dietista, educatore sociosanitario) specificamente qualificate sulla base di una formazione professionale continua all'attività educativa.

(Livello della prova I, Forza della raccomandazione A)

Nel lavoro di team è importante che la pianificazione e la conduzione dell'attività educativa siano svolte mediante metodologie basate sui principi dell'educazione dell'adulto, che tengano conto dell'esperienza di vita della persona e della sua personale motivazione al cambiamento.

(Livello della prova IV, Forza della raccomandazione B)

L'educazione all'autogestione del diabete va rivolta anche ai problemi psicosociali, poiché il benessere emotivo è fortemente associato con gli esiti positivi per il diabete.

(Livello della prova III, Forza della raccomandazione B)

L'educazione all'autogestione del diabete deve essere adeguatamente riconosciuta e remunerata nell'ambito delle prestazioni fornite dal Servizio sanitario nazionale (SSN), nell'ambito di un sistema integrato di interventi.

(Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B)

COMMENTO

L'educazione all'autogestione del diabete (DSME, *Diabetes self-management education*) è un processo di facilitazione delle conoscenze, abilità e comportamenti fondamentale nella cura del diabete, ma utile anche ai soggetti a rischio per sviluppare e mantenere comportamenti che possano prevenire o ritardare la comparsa della malattia. Essa ha come obiettivo quello di fare sviluppare la capacità di prendere decisioni da parte della persona con diabete che, così, farà parte a tutti gli effetti del team di cura con cui condivide obiettivi di miglioramento dei risultati clinici, dello stato di salute e della qualità di vita (1).

La Task Force ADA-AADE (American Association of Diabetes Educators), nell'ultima revisione dei National Standards for Diabetes Self-Management Education and Support, enfatizza il ruolo della persona con diabete come risorsa ineludibile per ottenere il miglior risultato possibile, afferma che deve essere coinvolta nel processo di cura, confermando quanto già detto dall'IDF, *che il 95% della cura è a carico del paziente e della sua famiglia*, definisce l'educatore come un facilitatore che deve rendere il lavoro del paziente più semplice (2-5).

L'educazione è stata una parte integrante della cura intensiva del diabete tipo 1 nel DCCT (6) così come ha avuto un impatto significativo nell'UKPDS, in pazienti con diabete tipo 2 (7).

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 la difficoltà a condurre studi controllati. Frequentemente gli interventi educativi realizzati non sono sufficientemente descritti, con conseguente difficile valutazione della trasferibilità (8).

Molti studi hanno riscontrato che l'educazione all'autogestione del diabete si associa a:

miglioramento della conoscenza della malattia (9), miglioramento nelle modalità di autocura, miglioramento negli esiti: riduzione dell'HbA_{1c}, calo ponderale e miglioramento della qualità della vita (10-12). Gli argomenti dei vari percorsi educativi associati a risultati di successo includono, tra gli altri, l'adozione di uno stile di vita attento alle scelte nutrizionali e all'implementazione dell'attività fisica, la corretta gestione della terapia farmacologica, l'automonitoraggio della glicemia con capacità di interpretare i dati e prendere decisioni, la riduzione del rischio di sviluppare le complicanze acute e croniche, lo sviluppo di strategie personali che promuovono salute, modifiche comportamentali (1,13).

I migliori risultati nel medio termine sono stati riferiti a percorsi educativi di lunga durata (14), che prevedono rinforzi educativi nel follow-up adattati all'età e al livello culturale del paziente, attenti alle esigenze e alle preferenze individuali, (15,16) nel rispetto degli aspetti psicosociali della malattia (18) e che utilizzano strategie di modifica del comportamento (17,19).

La letteratura disponibile in merito a specifici modelli educativi, tecniche e frequenza degli incontri indica che sia l'approccio individuale che quello di gruppo sono efficaci (20-22). Crescente è l'evidenza dell'importanza dell'educazione tra pari (23,24). Nuovi modelli educazionali che esplorano il mondo dell'arte trovano applicazione nella realtà assistenziale diabetologica, tra questi il *teatro del vissuto* (25,26).

La presenza di un'attività infermieristica nel coordinamento degli interventi educativi aumenta l'efficacia degli stessi a breve termine. L'inserimento nell'attività clinica routinaria, coordinata da infermieri e dietisti di modelli educativo-terapeutici di gruppo si è dimostrata efficace a medio termine (27,28)

Particolarmente efficaci si sono dimostrati quei programmi, che oltre a migliorare la comprensione e l'autogestione della patologia, favoriscono il confronto tra operatori sanitari e gruppi di pazienti con possibilità di scambio di esperienze su problematiche comuni per i pazienti, e per gli operatori possibilità di confronto con la persona malata e non solo con la malattia (29-32).

Nel "pre-diabete", i grandi trial – il Da Qing (33), il DPS (Diabetes Prevention Study) (34) e il DPP (Diabetes Prevention Program) (35) – hanno dimostrato che l'intervento intensivo sullo stile di vita riduceva l'insorgenza di diabete. Essi hanno ottenuto il risultato con personale specializzato che seguiva individualmente i partecipanti allo studio, i *lifestyle coach*, supervisionati da esperti del settore. Lo studio GOAL (GOod Ageing in Lathi region) (36), più recentemente, ha confermato una stretta relazione tra raggiungimento degli obiettivi e comparsa del diabete, nel "mondo reale", grazie al *counselling* di gruppo e all'approccio cognitivo-comportamentale. Tale studio, condotto su 352 pazienti con rischio elevato di sviluppare il diabete, grazie a sessioni di lavoro quindicinali sulla promozione di sani stili di vita, ha dimostrato a 12 mesi che i partecipanti che avevano raggiunto 4 dei 5 obiettivi prefissati non avevano nell'83% dei casi sviluppato il diabete, l'11% presentava IGT e il 6% aveva sviluppato la malattia, dati significativi rispetto a coloro che avevano raggiunto solo 3 o meno di 3 degli obiettivi stabiliti. Ancora a 36 mesi permane la riduzione del rischio di sviluppare diabete (37).

Anche nel diabete conclamato, l'approccio cognitivo-comportamentale è vincente. Nello studio Look AHEAD (Action for Health in Diabetes), multicentrico, randomizzato, controllato, condotto su 5000 soggetti diabetici sovrappeso od obesi, venivano utilizzate strategie comportamentali, quali l'automonitoraggio, la pianificazione di obiettivi e il *problem solving*. I partecipanti erano seguiti da un'equipe multidisciplinare (medico, dietista, esperto in attività fisica, psicologo), con grande frequenza nel primo anno con incontri individuali e di gruppo, negli anni successivi, contatti periodici con visite individuali, richiami telefonici o via e-mail. Obiettivo: raggiungere e mantenere un calo ponderale del 7% attraverso la dieta e l'incremento dell'attività fisica (175 minuti/settimana). Endpoint primario: valutare l'incidenza di eventi cardiovascolari al termine del follow-up previsto dopo 13,5 anni dall'arruolamento.

Dopo un anno, un calo ponderale del 5-10% rispetto al peso iniziale era significativamente associato a miglioramenti della glicemia, della pressione arteriosa, dei trigliceridi e del colesterolo (38).

Nel diabete tipo 1, lo studio DAFNE (39), condotto su soggetti adulti in scarso controllo metabolico, ha dimostrato, a seguito di un percorso educativo nel quale al paziente veniva insegnato ad adeguare la dose di insulina alle proprie scelte alimentari “libere”, mantenendo un valore della glicemia pressoché normale, un miglioramento del controllo glicemico e della qualità di vita, senza aumento di gravi ipoglicemie ed eventi cardiovascolari, una riduzione del fabbisogno insulinico significativa rispetto al gruppo di controllo (40).

In Italia, si è realizzato il modello clinico pedagogico del “Group Care”, che ottimizzando le risorse di personale e il tempo dedicato al paziente, ha permesso di migliorare il compenso clinico-metabolico nel paziente con diabete tipo 2 e la qualità di vita. Il modello risulta essere costo-efficace (41-43). Secondo la rassegna del NICE (44), 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.

Lo studio ROMEO (ripensare l’organizzazione per migliorare l’educazione e gli outcome) ha dimostrato che il modello della Group Care, implementato in 13 Servizi di diabetologia italiani su 815 pazienti con diabete tipo 2 può rappresentare un modello di cura esportabile in contesti clinici diversi (43).

In Italia, il gruppo di studio “Diabete e aterosclerosi” della SID ha realizzato uno studio multifattoriale, multicentrico, randomizzato: MIND-IT (Multifactorial Intervention in type-2 Diabetes-Italy) da cui è emersa la difficoltà del diabetologo a utilizzare strategie comportamentali per mancanza di tempo e di personale formato (45).

Secondo l’indagine conoscitiva promossa dal GISED nel 2004 (46):

- affermano di erogare 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,
- 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.

Una nuova indagine è prevista, nel 2014, dopo 10 anni, per monitorare la situazione nazionale.

Le strutture che ancora non dedicano spazi e tempi strutturati all’educazione terapeutica dovrebbero cercare di perseguire la formazione degli operatori sanitari in modo da acquisire gli strumenti (metodi, strategie, ecc.) necessari all’attivazione del percorso di educazione terapeutica strutturata (47).

Da notare che le prestazioni “terapia educativa collettiva” e “terapia educativa individuale”, pur previste nel nomenclatore-tariffario, in molte regioni non sono esenti dal

pagamento del ticket, oppure sono remunerate con tariffe irrisorie. Questi aspetti amministrativi richiedono un intervento correttivo urgente da parte delle istituzioni preposte (Ministero della Salute, Regioni).

Bibliografia

1. National Standards for Diabetes Self-Management Education and Support. *Diabetes Care* 2014;37(Suppl 1):S144-S153
2. Documento di indirizzo politico e strategico per la buona assistenza alle persone con diabete. Accessibile al: www.aemmedi.it/files/Linee-guida_Raccomandazioni/2010/2010-documento_indirizzo.pdf
3. International Diabetes Federation. (2005) Global guidelines for type 2 diabetes
4. AADE Position Statement Diabetes Inpatient Management. *The Diabetes Educator* 2012;38:142
5. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, et al.; American Diabetes Association(ADA); European Association for the Study of Diabetes (EASD). Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach. Position Statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care* 2012;35:1364-1379
6. Deiahanty LM, Halford BN. The Role of Diet Behaviors in Achieving Improved Glycemic Control in Intensively Treated Patients in the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes Care* 1993;16:1453-1458
7. Norris SL, Lau J, Smith SJ, et al. Self-management education for adults with type 2 diabetes: a metanalysis of the effect on glycemic control. *Diabetes Care* 2002;25:1159-1171
8. Heinrich E, Schaper NC, de Vries NK. Self-management interventions for type 2 diabetes: a systematic review. *Eur Diabetes Nurs* 2010;7:71-76
9. Norris SL, Engelgau MM, Narayan KM. Effectiveness of selfmanagement training in type 2 diabetes: a systematic review of randomized controlled trial. *Diabetes Care* 2001;24:561-587
10. Gary TL, Genkinger JM, Guallar E, et al. Metanalysis of randomized educational and behavioral interventions in type 2 diabetes. *Diabetes Educ* 2003;29:488-501
11. Ellis SE, Speroff T, Dittus RS, et al. Diabetes patient education: a metanalysis and meta-regression. *Patient Educ Couns* 2004;52:97-105
12. Warsi A, Wang PS, LaValley MP, et al. Selfmanagement education programs in chronic disease: a systematic review and methodological critique of the literature. *Arch Intern Med* 2004;164:1641-1649
13. Gillett M, Dallosso HM, Dixon S, et al. Delivering the Diabetes education and self management for ongoing and newly diagnosed (DESMOND) programme for people with newly diagnosed type 2 diabetes: cost effectiveness analysis. *BMJ* 2010;341:c4093
14. Piatt GA, Anderson RM, Brooks MM, et al. 3-year follow-up of clinical and behavioural improvements following a multifaceted Diabetes care intervention: results of a randomized controlled trial. *Diabetes Educ* 2010;36:301-309
15. Tang TS, Funnell MM, Brown MB, et al. Self-management support in "real-world" settings: an empowerment-based intervention. *Patient Educ Couns* 2010;79:178-184
16. Anderson DR, Christison-Legay J, Proctor-Gray E. Self-Management goal setting in a community health center: the impact of goal attainment on Diabetes outcomes. *Diabetes Spectrum* 2010;23:97-106
17. Rosenbek Minet LK, Wagner L, Lønvg EM, et al. The effect of motivational interviewing on glycaemic control and perceived competence of Diabetes self-management in patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus after attending a group education programme: a randomised controlled trial. *Diabetologia* 2011;54:1620-9
18. 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
19. 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
20. Deakin T, McShane CE, Cade JE, et al. Group based training for self-management strategies in people with type diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2005, Issue 2. Art. No.:CD003417.pub2
21. Steinsbekk A, et al: Group based Diabetes self-management education compared to routine treatment for people with type 2 diabetes mellitus. A systematic review with meta-analysis. *BMC Health Services Research* 2012;12:213
22. Duke SA, Colagiuri S, Colagiuri R. Individual patient education for people with type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;(1):CD005268
23. Tang T, Ayala GX, Cherrington A, et al. A review of volunteer-based peer support interventions in Diabetes *Diabetes Spectrum* 2011;24:85-98
24. Dale JR, Williams SM, Bowyer V. What is the effect of peer support on diabetes outcomes in adults? A systematic review. *Diabet Med* 2012;29:1361-1377
25. Barabino B, Malavia M, Assal JP. The creative elaboration of a real-life experience and its transformation in a work of art *Journal of Medicine & The Person*, 2007;5:64-72
26. Lacroix A, Assal JP. L'éducation thérapeutique des patients accompagner les patients avec une maladie chronique: nouvelles approches. Editions Maloine 2011
27. Position statement OSDI 2011/2012. Raccomandazioni di trattamento assistenziale in campo diabetologico
28. Annette Lenzi Martin, Ruth D. Lipman. The future of diabetes education expanded opportunities and roles for diabetes educators. *The Diabetes Educator* 2013;39:436-446

29. Reaney M, et al. From Acorns to Oak Trees: The development and theoretical underpinnings of diabetes conversation map education tools. *Diabetes Spectrum* 2012;25:111-116
30. Ciardullo AV, Daghigh MM, Fattori G, et al. Effectiveness of the kit Conversation Map in the therapeutic education of diabetic people attending the Diabetes Unit in Carpi, Italy. *Recenti Prog Med* 2010;101:471-4
31. Forlani G, Lorusso C, Moscatiello S, et al. Are behavioural approaches feasible and effective in the treatment of type 2 diabetes? A propensity score analysis vs. prescriptive diet. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2009;19:313-20
32. Sperl-Hillen J, Beaton S, Fernandes O, Von Worley A, et al. Comparative effectiveness of patient education methods for type 2 diabetes: a randomized controlled trial. *Arch Intern Med* 2011;171:2001-10
33. Pan XR, Li GW, Hu YH, et al. 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
34. Lindstrom J, Louheranta A, Mannelin M, Rastas M, et al. The Finnish Diabetes Prevention Study (DPS): Lifestyle intervention and 3-year results on diet and physical activity. *Diabetes Care* 2003;26:3230-6
35. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 2002;346:393-403
36. Absetz P, Valve R, Oldenburg B, et al. Type 2 diabetes prevention in the "real world": One-year results of the GOAL implementation trial. *Diabetes Care* 2007;30:2465-70
37. Absetz P, Oldenburg B, Hankonen N, et al. Type 2 diabetes prevention in the real world: three-year results of the GOAL lifestyle implementation trial. *Diabetes Care* 2009;32:1418-20
38. Wing RR, for the Look AHEAD Research Group. Long-term effects of a lifestyle intervention on weight and cardiovascular risk factors in individuals with type 2 diabetes mellitus: four-year results of the Look AHEAD trial. *Arch Intern Med* 2010;170:1566-75
39. 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* 325 5 Oct 2002
40. Leelarathna L, Ward C, Davenport K, et al. Reduced insulin requirements during participation in the DAFNE (dose adjustment for normal eating) structured education programme. *Diabetes research and clinical practice* 2011;92:E 34-E 36
41. Trento M, Passera P, Borgo E, et al. A 5 year randomized controlled study of learning, problem solving ability, and quality of life modifications in people with type 2 diabetes managed by group care. *Diabetes Care* 2004;27:670-675
42. Trento M, Passera P, Bajardi M, et al. Lifestyle intervention by group care prevents deterioration of type 2 diabetes: a 4 year randomized controlled clinical trial. *Diabetologia* 2002;45:1231-1239
43. Trento M, Tomellini M, Basile M, et al. Il modello assistenziale della Group Care ed i corsi residenziali su: Management del diabete tipo 2 mediante Group Care del Dip. di Medicina interna, Laboratorio di Pedagogia Clinica, Università di Torino. *Giornale Italiano di Diabetologia e Metabolismo* 2007;27:47-53
44. NICE. Technology Appraisal 60. Guidance on the use of patient education models for Diabetes London, National Institute for Clinical Excellence, 2003. Accessibile al: www.nice.org.uk (visitato il 07/12/2009)
- 44bis. 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
45. Rivellese AA, Boemi M, Cavalot F, et al. Dietary habits in type II diabetes mellitus: how is adherence to dietary recommendations? *Eur J Clin Nutr* 2008;62:660
46. Corsi A, Bruttomesso D, Clementi L, et al. 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(Suppl 2):30
47. Diabetes Education Study Group, Basic Curriculum for Health Professionals on Diabetes Therapeutic Education, 2001

D. ATTIVITÀ FISICA

RACCOMANDAZIONI

Al fine di migliorare il controllo glicemico, favorire il mantenimento di un peso corporeo ottimale, ridurre il rischio di malattia cardiovascolare, contrastare l'epatosteatosi, migliorare la qualità di vita percepita e ottimizzare il rapporto costo/beneficio della terapia, sono consigliati almeno 150 minuti/settimana di attività fisica aerobica di intensità moderata (50-70% della frequenza cardiaca massima) e/o almeno 90 minuti/settimana di esercizio fisico intenso (>70% della frequenza cardiaca massima). L'attività fisica deve essere distribuita in almeno 3 giorni/settimana e non ci devono essere più di 2 giorni consecutivi senza attività.

(Livello della prova I, Forza della raccomandazione A)

Nei diabetici tipo 2 l'esercizio fisico contro resistenza ha dimostrato di essere efficace nel migliorare il controllo glicemico così come la combinazione di attività aerobica e contro resistenza. I diabetici tipo 2 devono essere incoraggiati a eseguire esercizio fisico contro resistenza secondo un programma definito con il diabetologo per tutti i maggiori gruppi muscolari, 3 volte/settimana.

(Livello della prova I, Forza della raccomandazione A)

L'introduzione di un programma di attività fisica in soggetti non allenati, gravemente obesi e con vario grado di sarcopenia relativa tramite esercizi gradualmente contro resistenza quali piccoli pesi, può consentire l'avvio di attività aerobiche, favorendo il potenziamento muscolare, l'aumento della capacità aerobica e il calo ponderale.

(Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B)

L'utilizzo del test da sforzo in soggetti asintomatici a basso rischio di coronaropatia, intenzionati a intraprendere un programma di attività fisica, non è raccomandato (rischio di evento cardiaco a 10 anni >10%).

(Livello della prova VI, Forza della raccomandazione D)

E' opportuno intensificare l'automonitoraggio glicemico prima, eventualmente durante (esercizio di durata >1 ora), e dopo l'esercizio fisico. Devono essere fornite indicazioni relative alla necessità di integrazione con carboidrati e alla gestione della terapia ipoglicemizzante. La presenza di chetosi sconsiglia l'attività fisica. Devono inoltre essere fornite indicazioni relative al rischio di ipoglicemia in corso di attività e in riferimento al rischio di ipoglicemia tardiva post-esercizio fisico. Per favorire la corretta attuazione del programma di attività fisica e migliorare l'adesione a lungo termine il servizio di diabetologia dovrebbe disporre di un laureato in scienze motorie competente in ambito metabolico.

(Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B)

COMMENTO

Le raccomandazioni sono supportate principalmente da metanalisi di studi condotti in diabetici tipo 2 sul ruolo dell'esercizio fisico aerobico e di resistenza sul compenso glicemico, indipendentemente dalle variazioni ponderali (1-3).

Studi di coorte hanno confermato che l'attività fisica continuativa e di grado elevato è associata a una riduzione significativa della mortalità cardiovascolare e generale (4-8). E' stata dimostrata l'efficacia a lungo termine dell'attività di *counselling* sull'esercizio fisico, specie quando supportata dal *trainer* appositamente formato (9,10). Parimenti un esercizio fisico regolare e di volume adeguato riduce i costi del trattamento (11-13), migliora la qualità di vita e del benessere percepito (14,15) e riduce il fabbisogno insulinico in pazienti con diabete tipo 2 insulinottrattati (16).

Nel diabete tipo 2, l'esercizio fisico contro resistenza, associato a moderato calo ponderale,

si è dimostrato efficace nel migliorare il controllo glicemico e alcuni parametri della sindrome metabolica e nel contrastare la perdita di massa muscolare (17-20).

Diversi trial condotti in diabetici tipo 2 hanno confermato il miglioramento del controllo glicemico durante programmi di attività fisica aerobica, contro resistenza e in associazione (8,21). I dati sono raccolti in metanalisi e in una recente revisione della letteratura (22,23) e confermati da un autorevole editoriale (24). Un recente trial ha confermato come programmi misti conferiscano un beneficio addizionale sul controllo glicemico e su alcuni fattori di rischio nei diabetici tipo 2 nei confronti dei programmi di sola attività aerobica o contro resistenza (25). Una recente *review*, nel confermare il volume di attività fisica raccomandato, sottolinea però che in attesa di *consensus* definitive, pazienti anziani e a più alto rischio cardiovascolare dovrebbero evitare esercizi contro resistenza ad alta intensità (26). Un'indagine condotta su un campione di diabetici tipo 2 ha evidenziato il peso dei fattori sociali e psicologici sulla pratica dell'attività fisica, documentando come la giovane età, un livello culturale elevato, l'assenza di barriere motivazionali, un buon grado di salute percepita e di prestazioni attese siano correlate positivamente con il grado di attività fisica praticata (27).

Prima dell'avvio di un'attività fisica di intensità superiore alla camminata veloce, è necessario escludere condizioni a elevato rischio cardiovascolare (in particolare l'ipertensione non controllata) e la presenza di complicanze che controindicano la pratica di alcuni esercizi, per l'elevato rischio di evoluzione della patologia stessa (neuropatia vegetativa grave, neuropatia periferica grave, retinopatia pre-proliferante o proliferante ed edema maculare, piede diabetico) (28).

Esperienze italiane

Il gruppo di studio "Diabete e attività fisica" (GAF) porta avanti un programma di ricerca clinica, 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 (29).

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%) ritiene tuttavia 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. L'Italian Barometer of diabetes and Physical Activity e il braccio italiano dello studio DAWN sottolineano la bassa percentuale di pazienti diabetici che praticano attività fisica (26,5 di cui 10,1% regolarmente e 16,4% saltuariamente vs un complessivo 58,8% della popolazione generale, dati ISTAT 2009). Verosimilmente fra le cause di maggiore sedentarietà della popolazione diabetica, vi è il mancato *counselling* da parte del diabetologo al momento della diagnosi (71,6%) e la scarsa penetranza del messaggio prescrittivo quando dato (solo il 26,6% di coloro che avevano ricevuto una prescrizione dettagliata la seguivano regolarmente) (30,31).

Per colmare questo gap la diabetologia italiana ha sviluppato alcuni percorsi assistenziali sulla base della metodologia (32) adottata nello studio IDES, come i progetti Lifestyle Gym (33) e Fitwalking Freedom Italia (34), e modelli avanzati multidisciplinari, come quello del CURIAMO di Perugia (35) o del CRAMD di Catania (30).

I documenti principali di riferimento per la frequenza dell'attività fisica si riferiscono alla popolazione generale e sono stati prodotti dell'American College of Sports e dell'US Department of Health and Human Services (36,37) e più recentemente dall'American Heart

Association (AHA) (38). Ulteriori documenti di riferimento generali sono il *Joint Position Statement ACSM/ADA* (39) e, relativamente agli aspetti nutrizionali, *La terapia medico nutrizionale nel diabete mellito*, ovvero le raccomandazioni ADI-AMD-SID 2013-2014 (40).

Attività fisica: definizioni

In **Tabella 11** le definizioni si basano sul rapporto della Surgeon General “Attività fisica e salute” del 1996 (36).

Tabella 11. Attività fisica: definizioni

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.
Met	Unità di equivalente metabolico utilizzato per stimare il costo metabolico di un'attività fisica secondo la relazione $1\text{MET} = 3,5 \text{ ml O}_2/\text{kg}/\text{min}$ oppure $1\text{MET} = 1\text{kcal}/\text{kg}/\text{h}$. il consumo di $1\text{MET}/\text{kg}/\text{h}$ corrisponde a quello della condizione di assoluto riposo (metabolismo basale).
VO₂ max	Capacità aerobica massima; dipende, ovviamente, dal grado di allenamento e dalle capacità respiratoria e cardiovascolare. E' una funzione "ALLENABILE". Per semplicità, corrisponde alla FCMT che si calcola con la formula di Karvonen.
Volume attività fisica	Si esprime in METs/h/sett e si ottiene sommando i mets/h di ciascuna attività per la durata in ore delle stesse.

Bibliografia

1. Boulè NG, Haddad E, Kenny GP, et al. Effects of exercise on glycemic control and body mass in type 2 diabetes mellitus: a metanalysis of controlled clinical trial. *JAMA* 2001;286:1218-227
2. Boulè NG, Kenny GP, Haddad E, et al. Metanalysis of the effect of structured exercise training on cardiorespiratory fitness in type 2 diabetes mellitus. *Diabetologia* 2003;46:1071-1081
3. Umpierre D, Ribeiro PA, Kramer CK, et al. Physical activity advice only or structured exercise training and association with HbA1c levels in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2011;305:1790-1799
4. Church TS, Cheng YJ, Earnest CP, et al. Exercise capacity and body composition as predictors of mortality among men with Diabetes *Diabetes Care* 2004;27:83-88
5. Wei M, Gibbons LW, Kampert JB, et al. Low cardiorespiratory fitness and physical inactivity as predictors of mortality in men with type 2 diabetes. *Ann Intern Med* 2000;132:605-611
6. Hu FB, Stampfer MJ, Solomon C, et al. Physical activity and risk for cardiovascular events in diabetic women. *Ann Intern Med* 2001;134:96-105
7. Chudyk A, Petrella RJ. Effects of exercise on cardiovascular risk factors in type 2 diabetes - A meta-analysis. *Diabetes Care* 2011;34:1228-1237
8. Balducci S, Zanuso S, Nicolucci A, et al.; for the Italian Diabetes Exercise Study (IDES) Investigators. Effect of an intensive exercise intervention strategy on modifiable cardiovascular risk factors in subjects with type 2 diabetes mellitus - A randomized controlled trial: The Italian diabetes and Exercise Study (IDES). *Arch Intern Med* 2010;170:1794-1803
9. Avery L, Flynn D, van Wersch A, et al. Changing physical activity behavior in type 2 diabetes - A systematic review and meta-analysis of behavioral interventions. *Diabetes Care* 2012;35:2681-2689
10. CJ Jimenez. Diabetes and exercise: the role of the athletic trainer. *Journal of Athletic Trainer* 1997;32:339-43

11. Di Loreto C, Fanelli C, Lucidi P, et al. Make your diabetic patients walk: long-term impact of different amounts of physical activity on type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2005;28:1295-1302
12. De Feo P, Perrone C, Fatone C, et al. Exercise therapy, as a core element of a multidisciplinary lifestyle intervention in type 2 diabetes, is cost saving for the healthy national service Abstract Book, Hepa Conference, Helsinki, 21-24, October, 2013
13. Strollo F, Strollo G, Ciarmatori A., Utilità dei 10000 passi al giorno sul rischio cardiovascolare e sulla spesa farmaceutica in soggetti senescenti/anziani con DMT2 di lunga durata. Atti del XVIII Congresso AMD Rossano Calabro, 2011
14. Eckert K. Impact of physical activity and body weight on health-related quality of life in people with type 2 diabetes. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy* 2012;5:303-311
15. Reid RD, Tulloch HE, Sigal RJ, et al. Effects of aerobic exercise, resistance exercise or both, on patient-reported health status and well-being in type 2 diabetes mellitus: a randomised trial. *Diabetologia* 2010;53:632-40
16. Balducci S, Zanuso S, Cardelli P, et al.; for the Italian Diabetes Exercise Study (IDES) investigators. Supervised exercise training counterbalances the adverse effects of insulin therapy in overweight/obese subjects with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2012;35:39-41
17. Ivy JL. Role of exercise training in the prevention and treatment of insulin resistance and non insulin-dependent diabetes mellitus. *Sports Med* 1997;24:321-336
18. Dunstan DW, Daly RM, Owen N, et al. High-intensity resistance training improves glycemic control in older patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2002;25:1729-1736
19. Castaneda C, Layne JE, Munoz Orians L, et al. A randomized controlled trial of resistance exercise training to improve glycemic control in older adults with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2002;25:2335-2341
20. TS Church, SN Blair, S Cocreham, et al. Effects of aerobic and resistance training on hemoglobin a1c levels in patients with type 2 diabetes: A randomized controlled trial. *JAMA* 2010;304:2253-2262
21. Larose J, Sigal RJ, Khandwala F, Prud'homme D, et al.; Diabetes Aerobic and Resistance Exercise (DARE) trial investigators. Associations between physical fitness and HbA1(c) in type 2 diabetes mellitus. *Diabetologia* 2011;54:93-102
22. Snowling NJ, Hopkins WG. Effects of different modes of exercise training on glucose control and risk factors for complications in type 2 diabetic patients: a meta-analysis. *Diabetes Care* 2006;29:2518-2527
23. Zanuso S, Jimenez A, Pugliese G, et al. Exercise for the management of type 2 diabetes: a review of the evidence. *Acta Diabetol* 2010;47:15-22
24. Sigal RJ, Kenny GP. New evidence for the value of supervised exercise training in type 2 diabetes mellitus. *Arch Intern Med* 2010;170:1790-1791
25. Sigal RJ, Kenny GP, Boule NG, et al. Effects of aerobic training, resistance training, or both on glycemic control in type 2 diabetes: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2007;147:357-369
26. Madden KM. Evidence for the benefit of exercise therapy in patients with type 2 diabetes. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy* 2013;6:233-239
27. Hays LM, Clark DO. Correlates of physical activity in a sample of older adults with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 1999;22:706-712
28. Zinman B, Ruderman N, Campaigne BN, et al. American Diabetes Association. Physical activity/exercise and Diabetes. *Diabetes Care* 2004;27(Suppl 1):S58-S62
29. Gruppo di studio Attività fisica, Indagine conoscitiva sulle cause di ridotta attività fisica in NIDDM in Italia. 3° Convegno Centro studi e ricerche AMD, Ancona 2006. Accessibile al: www.infodiabetes.it/congressi_nazionali/2006/ancona/pdf/14/attivita_motoria/corigliano.pdf
30. 2° Diabetes Barometer Report of diabetes and physical activity 2011. Accessibile al: www.ibdo.it/pdf/2-Diabetes-Barometer-Report.pdf
31. De Feo P, Balducci S, Corigliano G, et al. A result of the Italian arm of DAWN Project: physical activity is larger underused in type 2 DM care. Poster presentation al Congresso ATTD Budapest 2011
32. Balducci S, Zanuso S, Massarini M, et al.; for the Italian Diabetes Exercise Study (IDES) The Italian diabetes and Exercise Study (IDES): Design and methods for a prospective Italian multicentre trial of intensive lifestyle intervention in people with type 2 diabetes and the metabolic syndrome Group1. *Nutrition, Metabolism & Cardiovascular Diseases* 2008;18:585-595
33. Mazzuca P, Della Valle E, Babini AC, et al. Progetto Lifestyle Gym (LsG): un intervento multidisciplinare integrato per facilitare il cambiamento dello stile di vita, alimentare e motorio, come strumento preventivo/terapeutico delle malattie dismetaboliche: dalla prescrizione alla somministrazione. Atti del XIX congresso nazionale AMD 2013
34. Corigliano G, Strollo F, Ardizzone A, et al.; per il gruppo italiano Fitwalking. Progetto fitwalking freedom league italia: risultati a 6 mesi. Atti del XVIII Congresso AMD 2011
35. De Feo P, Fatone C, Burani P, et al. An innovative model for changing the lifestyles of persons with obesity and/or type 2 diabetes mellitus. *J Endocrinol Invest* 2011;34:e349-e354
36. US Department of Health and Human Services: Physical Activity and Health. A Report of the Surgeon General. Atlanta, GA, US Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, 1996
37. Albright A, Franz M, Hornsby G, et al. American College of Sports Medicine position stand: exercise and type 2 diabetes. *Med Sci Sports Exerc* 2000;32:1345-360
38. Marwick TH, Horden MD, Miller T, et al. On behalf of the American Heart Association Exercise, Cardiac Rehabilitation, and Prevention Committee of the Council on Clinical Cardiology; Council on Cardiovascular

Disease in the Young; Council on Cardiovascular Nursing; Council on Nutrition, Physical, Circulation 2009;119:3244-3262

39. Colberg SR, Sigal RJ, Fernhall B, et al.; American College of Sports Medicine; American Diabetes Association. Exercise and type 2 diabetes: the American College of Sports Medicine and the American Diabetes Association: joint position statement executive summary. *Diabetes Care* 2010;33:2692-6

40. La terapia medico nutrizionale nel diabete mellito, Raccomandazioni 2013-2014, Gruppo di studio ADI-AMD-SID "Nutrizione e diabete", pag. 113-123. Accessibile al: www.amd.it/pages/linee-guida_e_raccomandazioni

E. TERAPIA MEDICA NUTRIZIONALE E NUTRACEUTICI

1. TERAPIA MEDICA NUTRIZIONALE

RACCOMANDAZIONI

Le persone affette da alterazioni glicemiche o diabete devono ricevere, preferibilmente da un dietologo o da un dietista, esperti in terapia medica nutrizionale (MNT, *medical nutrition therapy*) del diabete e quindi inseriti nel team diabetologico, una MNT individualizzata al fine di raggiungere gli obiettivi terapeutici.

(Livello della prova III, Forza della raccomandazione B)

Un approccio multispecialistico è necessario per integrare la MNT in un programma terapeutico che deve tenere in considerazione le esigenze personali, la disponibilità ai cambiamenti, i target metabolici, il tipo di diabete e trattamento ipoglicemizzante, il livello di attività fisica e lo stile di vita.

(Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B)

Raccomandazioni nutrizionali per la prevenzione primaria del diabete

Le persone ad alto rischio di diabete devono essere incoraggiate all'introduzione di un'alimentazione ricca di fibre provenienti da ortaggi, frutta e cereali non raffinati e povera di grassi di origine animale (dieta mediterranea).

(Livello della prova I, Forza della raccomandazione A)

Raccomandazione nutrizionali per il trattamento del diabete

Bilancio energetico e peso corporeo

Un calo ponderale è raccomandato per tutti i soggetti adulti in sovrappeso (BMI 25,0-29,9 kg/m²) od obesi (BMI ≥30 kg/m²).

(Livello della prova I, Forza della raccomandazione A)

L'approccio principale per ottenere e mantenere il calo ponderale è la modificazione dello stile di vita, che include una riduzione dell'apporto calorico e un aumento dell'attività fisica. Una moderata riduzione dell'apporto calorico (300-500 kcal/die) e un modesto incremento del dispendio energetico (200-300 kcal/die) permettono un lento ma progressivo calo ponderale.

(Livello della prova I, Forza della raccomandazione A)

Per determinare un calo ponderale sia una dieta a basso contenuto di grassi e calorie, sia una dieta a basso contenuto di carboidrati, sia una dieta mediterranea, naturalmente ricca in fibre vegetali, possono essere efficaci a breve termine (fino a 2 anni).

(Livello della prova I, Forza della raccomandazione A)

Il trattamento farmacologico dell'obesità dovrebbe essere preso in considerazione nei diabetici solo dopo che è stata valutata l'efficacia della dieta, dell'esercizio fisico e, dove indicato, della terapia cognitivo-comportamentale e tali approcci terapeutici si siano dimostrati inefficaci o nell'indurre calo ponderale o nel mantenimento del peso perso.

(Livello della prova III, Forza della raccomandazione B)

Carboidrati

I vegetali, i legumi, la frutta e i cereali integrali devono far parte integrante della dieta dei pazienti con diabete tipo 1 e tipo 2. Quando l'apporto dei carboidrati è al limite superiore delle raccomandazioni, è particolarmente importante consigliare cibi ricchi in fibre e con basso indice glicemico.

(Livello della prova I, Forza della raccomandazione A)

Al momento non esistono evidenze per suggerire l'uso di diete a basso contenuto di carboidrati (ovvero con una restrizione al di sotto dei 130 g/die) nelle persone con il diabete.

(Livello della prova II, Forza della raccomandazione D)

Sia la quantità sia la qualità dei carboidrati dei cibi possono influenzare la risposta glicemica. Controllare la quantità totale dei carboidrati, attraverso l'uso delle diete a scambio o con il conteggio dei carboidrati, è una strategia chiave per l'ottenimento del controllo glicemico nel paziente insulino-trattato con uno schema multidosi giornaliero (basalbolus).

(Livello della prova I, Forza della raccomandazione A)

Saccarosio

Gli alimenti contenenti prevalentemente zuccheri semplici se inseriti nel piano nutrizionale, devono sostituirne altri contenenti carboidrati; se aggiunti devono essere gestiti attraverso l'aumento del bolo insulinico o con altri agenti ipoglicemizzanti. In chi ha necessità di un apporto calorico controllato deve essere, inoltre, posta attenzione a non superare l'apporto calorico complessivo. L'eccessivo consumo abituale di saccarosio e altri zuccheri semplici può comportare incremento ponderale, insulino-resistenza e ipertrigliceridemia.

(Livello della prova I, Forza della raccomandazione A)

Indice glicemico

L'indice glicemico deve essere considerato nella scelta degli alimenti. Una dieta a basso indice glicemico può, infatti, determinare un miglioramento del controllo glicemico, riducendo anche il rischio di ipoglicemia.

(Livello della prova I, Forza della raccomandazione A)

Proteine

Nei pazienti senza evidenza di nefropatia le proteine dovrebbero fornire il 10-20% dell'energia totale giornaliera.

(Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B)

Nei soggetti con qualsiasi grado di malattia renale cronica, per ridurre il rischio di evoluzione verso l'insufficienza renale terminale, l'apporto proteico deve essere limitato alla razione dietetica raccomandata (0,8 g/kg).

(Livello della prova II, Forza della raccomandazione A)

Nelle persone con diabete tipo 2, l'introduzione di proteine può condizionare un aumento della risposta insulinica postprandiale, senza aumentare la concentrazione del glucosio. Per questa ragione le proteine non devono essere utilizzate per trattare un episodio acuto ipoglicemico o prevenire un'ipoglicemia notturna.

(Livello della prova I, Forza della raccomandazione A)

Al momento non è possibile raccomandare, nelle persone con diabete, diete ad alto contenuto proteico per favorire il calo ponderale. L'effetto, nel lungo periodo, di una dieta con un contenuto proteico >20% negli individui con diabete non è noto.

(Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B)

Grassi

L'apporto giornaliero di grassi saturi deve essere inferiore al 10%, da ridurre a <8% se LDL elevato.

(Livello della prova I, Forza della raccomandazione A)

L'uso di acidi grassi trans deve essere drasticamente ridotto.

(Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B)

L'apporto di grassi deve contribuire per il 20-35% dell'energia totale giornaliera, con un quantitativo di colesterolo non superiore a 300 mg/die, da ridurre a 200 mg/die in presenza di valori plasmatici elevati.

(Livello della prova III, Forza della raccomandazione B)

L'introduzione di almeno 2 porzioni alla settimana di pesce, preferibilmente azzurro, deve essere raccomandata, poiché fornisce acidi grassi n-3 polinsaturi.

(Livello della prova II, Forza della raccomandazione B)

Alcol

Una introduzione moderata di alcol fino a 10 g/die nelle femmine (una porzione) e 20 g/die nei maschi (due porzioni) non ha effetti sulla glicemia ed è accettabile se il paziente desidera bere alcolici. Tuttavia i carboidrati contenuti nelle bevande alcoliche possono avere un impatto importante. L'assunzione di alcol dovrebbe essere limitata nei soggetti obesi o con ipertrigliceridemia e sconsigliata nelle donne in gravidanza e nei pazienti con storia di pancreatite.

(Livello della prova 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 carboidrati, per prevenire, soprattutto durante la notte, il rischio di pericolose prolungate ipoglicemie.

(Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B)

Dolcificanti

I dolcificanti acalorici non nutritivi, sono sicuri quando consumati in quantità giornaliere moderate.

(Livello della prova I, Forza della raccomandazione A)

Supplementi

Il consumo abituale di cibi naturalmente ricchi di antiossidanti, microelementi e altre vitamine deve essere incoraggiato. Per questo, nelle persone con diabete, deve essere promossa l'introduzione giornaliera di frutta e vegetali. Al contrario la supplementazione routinaria con antiossidanti come la vitamina E, C e Beta-carotene non è consigliata in assenza di prove di efficacia e sicurezza a lungo termine.

(Livello della prova III, Forza della raccomandazione B)

Alimenti "dietetici"

Non esistono evidenze per raccomandare l'uso di alimenti "dietetici" per diabetici.

(Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B)

Interventi nutrizionali specifici nelle persone con diabete tipo 1

Nelle persone con diabete tipo 1 la terapia insulinica deve essere integrata in un programma nutrizionale e di attività fisica individuale.

(Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B)

I pazienti trattati con analoghi ad azione rapida dell'insulina o con microinfusori devono modificare i boli di insulina preprandiali sulla base dei carboidrati contenuti nei pasti.

(Livello della prova I, Forza della raccomandazione A)

Il counting dei carboidrati si conferma nel contesto della MNT, componente essenziale, e identifica la strategia più efficace per il controllo glicemico nel paziente diabetico in trattamento insulinico intensivo.

(Livello della prova I, Forza della raccomandazione B)

Nei pazienti trattati con dosi costanti di insulina l'introduzione dei carboidrati con i pasti deve essere mantenuta costante nelle quantità e nei tempi.

(Livello della prova III, Forza della raccomandazione B)

In corso di esercizio fisico programmato, si raccomanda l'aggiustamento della terapia insulinica. Qualora invece l'esercizio fisico non sia programmato, è opportuno prevedere l'introduzione di supplementi glicidici.

(Livello della prova II, Forza della raccomandazione B)

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

E' raccomandata un'adeguata introduzione energetica tale da garantire un appropriato aumento ponderale in gravidanza. Il calo ponderale non è raccomandato in questo periodo. Comunque, per donne sovrappeso od obese con diabete gravidico (GDM) può essere raccomandata una modesta restrizione calorica e glucidica.

(Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B)

Considerato che il GDM è un fattore di rischio per lo sviluppo successivo di diabete tipo 2, dopo il parto, sono raccomandate modifiche dello stile di vita finalizzate al calo ponderale e all'aumento dell'attività fisica.

(Livello della prova II, Forza della raccomandazione B)

Raccomandazioni nutrizionali nei diabetici con comorbidità acute e croniche

L'introduzione di adeguati quantitativi di liquidi e carboidrati, il controllo della glicemia e della chetonuria, devono essere raccomandati nel corso di malattie acute intercorrenti.

(Livello della prova III, Forza della raccomandazione B)

La MNT deve essere considerata una componente del programma di gestione della glicemia per tutti i pazienti ricoverati con diabete e/o iperglicemia.

(Livello della prova II, Forza della raccomandazione A)

Le strutture di ricovero dovrebbero valutare l'implementazione di un sistema di programmazione dei pasti per i diabetici tale da garantire un contenuto glucidico adeguato e l'appropriato intervallo di tempo rispetto alla terapia ipoglicemizzante.

(Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B)

Raccomandazioni nutrizionali per i diabetici ricoverati in strutture di lungodegenza

Non è raccomandata l'imposizione di una dieta restrittiva nei diabetici ricoverati in strutture di lungodegenza. Deve essere invece garantito un programma alimentare basato su un menù regolare in termini di intervallo temporale e contenuto glucidico.

(Livello della prova III, Forza della raccomandazione B)

In **Tabella 12** le indicazioni generali per la composizione ottimale della dieta nel paziente diabetico.

Tabella 12. Indicazioni generali per la composizione ottimale della dieta per il paziente diabetico

Componenti della dieta	Quantità complessiva consigliata	Quantità consigliata dei singoli nutrienti	Consigli pratici
Carboidrati	45-60% kcal tot (III, B)	Saccarosio e altri zuccheri aggiunti <10% (I, A)	Vegetali, legumi, frutta, cereali preferibilmente integrali, alimenti della dieta mediterranea (III, B)
Fibre	>40 g/die (o 20 g/1000 kcal die), soprattutto solubili (I, A)		5 porzioni a settimana di vegetali o frutta e 4 porzioni a settimana di legumi (I, A)
Proteine	10-20% kcal tot (VI, B)		
Grassi	35% kcal tot (III, B)	- Saturi <10, <8% se LDL elevato (I, A) - MUFA 10-20% (III, B) - PUFA 5-10% (III, B) - Evitare ac. grassi trans (VI, B) - Colesterolo <300 mg/die, <200 mg/die se colesterolo elevato (III, B)	Tra i grassi da condimento preferire quelli vegetali (tranne olio di palma e di cocco)
Sale	<6 g/die (I, A)		Limitare il consumo di sale e di alimenti conservati sotto sale (insaccati, formaggi, scatolame)

COMMENTO

La MNT è parte integrante del trattamento e della auto-gestione del diabete ed è raccomandata per tutte le persone con diabete tipo 1 e diabete tipo 2, come componente efficace del piano di trattamento globale della malattia, con l'obiettivo di mantenere o migliorare la qualità di vita, il benessere fisiologico e nutrizionale e prevenire e curare le complicanze acute e a lungo termine e le comorbidità associate (1). La MNT dovrebbe comportare una valutazione dello stato di nutrizione, degli interventi e il monitoraggio e il follow-up a lungo termine per sostenere i cambiamenti di stile di vita; essa, inoltre dovrebbe consentire la valutazione degli esiti per apportare modifiche all'intervento (2).

E' ben documentato che la terapia nutrizionale può migliorare il controllo glicemico (2) e, se utilizzata con altri componenti della cura del diabete, è in grado di migliorare ulteriormente i risultati clinici e metabolici con conseguente riduzione dei tassi di ospedalizzazione (3,4). Le riduzioni dell'HbA_{1c} segnalate sono simili o maggiori di quelle ottenute con gli attuali trattamenti farmacologici per il diabete (5).

L'analisi del *File dati* AMD 2011 (6) fornisce informazioni prospettiche su alcuni indicatori di processo e di risultato valutati su un campione di circa 262.081 pazienti con diabete relativi all'anno 2005 e 415.346 pazienti relativi al 2009. Le informazioni disponibili sullo stato ponderale dei pazienti in cura presso centri specialistici dimostrano un lieve aumento del BMI medio nei 5 anni (da $29,3 \pm 5,1$ a $29,6 \pm 5,2$ kg/m²), con un preoccupante aumento soprattutto delle forme di obesità più severa. Se confrontato con i dati degli *Annali* 2008, il BMI appare lievemente peggiorato nel tipo 2 forse per la verosimile immissione di Servizi meno attenti al controllo ponderale, oltre all'inarrestabile trend negativo già rilevato negli anni scorsi. Tale dato conferma la difficoltà nella pratica clinica quotidiana, di un efficace intervento sul sovrappeso e sull'obesità. Lo studio MIND.IT, promosso dalla SID e condotto in alcuni centri ambulatoriali per il trattamento del diabete, ha dimostrato inoltre che l'adesione alle raccomandazioni nutrizionali nei pazienti di tali centri è abbastanza inadeguata sia in termini di apporto energetico (eccessivo, specie in considerazione dell'elevato BMI della maggior parte dei pazienti) che di composizione della dieta, in particolare per quanto riguarda l'apporto di grassi saturi e di fibre vegetali (7).

Le strategie nutrizionali e terapeutiche per il raggiungimento del controllo ponderale e del buon controllo metabolico nelle persone con diabete tipo 2, argomento molto dibattuto negli ultimi anni, è stato affrontato nel recente documento del gruppo di studio "Nutrizione e diabete" elaborato da un gruppo di esperti delle società medico-scientifiche ADI-AMD-SID nel 2013 (8).

I risultati di numerosi studi effettuati in soggetti in sovrappeso od obesi non diabetici, che dimostrano chiaramente come nel breve periodo il calo ponderale e il controllo dei fattori di rischio cardiovascolari non fossero diversamente influenzati da una dieta a basso contenuto di carboidrati e lipidi, sono stati confermati anche in presenza di diabete tipo 2 (9).

Sia una dieta a basso contenuto di grassi e calorie che una dieta a basso contenuto di carboidrati, sia una dieta mediterranea naturalmente ricca in fibre vegetali hanno dimostrato di essere efficaci nel determinare una diminuzione ponderale a breve termine, equivalente fino a 2 anni. A 6 mesi le diete a basso contenuto di carboidrati sembrano vantaggiose rispetto a quelle povere di grassi per quanto riguarda i livelli di trigliceridi e HDL; tuttavia è importante sottolineare che nelle diete a basso contenuto di carboidrati si osservano valori più elevati di colesterolo LDL. E' stato dimostrato che un intervento multifattoriale intensivo sullo stile di vita comprendente una alimentazione ipocalorica e povera in grassi che porti a un calo ponderale del 7% a 6 mesi e a un dimagrimento del 5% a 3 anni si associa, nella popolazione a rischio, a una riduzione di incidenza di nuovi casi di diabete del 58%. L'aderenza a un modello alimentare mediterraneo, in assenza di calo ponderale, riduce l'incidenza del diabete del 52% rispetto a una dieta povera di grassi (10-12).

Le persone con diabete dovrebbero ricevere una consulenza nutrizionale da un dietista con conoscenza delle componenti della MNT del diabete, prima possibile dopo la diagnosi e per tutto il corso del follow-up (13).

L'educazione in piccoli gruppi e/o una impostazione individualizzata con un programma di educazione alla autogestione (DSME) ha dimostrato benefici per le persone a rischio di diabete o con diabete (14). L'approccio nutrizionale basato sulla dieta prescrittiva personalizzata è efficace nel lungo termine soprattutto in presenza di abitudini alimentari molto costanti, come si verifica nell'anziano. Per le persone con diabete tipo 1, la partecipazione a un corso intensivo di educazione impostato sul conteggio dei carboidrati può portare a un miglioramento del controllo glicemico. Per gli individui che utilizzano dosi di insulina fisse giornaliere, considerare i carboidrati rispetto al tipo e alla quantità può migliorare il controllo glicemico e ridurre il rischio di ipoglicemia (15-16).

Nel giugno 2013 un summit internazionale ha chiarito i benefici e l'impiego dell'indice

glicemico, del carico glicemico e della relativa risposta glicemica (17). Dai maggiori ricercatori e clinici mondiali è stato redatto il primo documento di consenso che fornisce risposte condivise su un tema finora controverso.

Gli esperti si sono trovati d'accordo nel ribadire che la qualità dei carboidrati (misurata dall'Indice Glicemico o IG) conta, e che i carboidrati presenti nei diversi cibi condizionano in modo diverso la glicemia postprandiale, con importanti ripercussioni sulla salute. Si affermano evidenze convincenti sulla correlazione tra diete a basso Indice Glicemico/Carico Glicemico (IG/CG) e riduzione del rischio sia di diabete tipo 2 sia di malattia coronarica, oltre a un miglior controllo della glicemia nei soggetti già diabetici e a un probabile effetto positivo sul controllo ponderale. Il comitato raccomanda l'inclusione dell'Indice Glicemico e del Carico Glicemico nelle linee-guida dietetiche nazionali così come nelle tabelle di composizione degli alimenti.

La valutazione dell'IG va quindi a completare gli altri metodi di caratterizzazione degli alimenti contenenti carboidrati e dovrebbe essere considerata nel contesto di una dieta globalmente sana.

Bibliografia

1. Canadian Diabetes Association Clinical Practice Guidelines Expert Committee. Can J Diabetes 2013;37:S45eS5
2. Pastors JG, Warshaw H, Daly A, et al. The evidence for effectiveness of medical nutrition therapy in Diabetes management. Diabetes Care 2002;25:608-13
3. Franz MJ, Monk a; Barry B, et al. Effectiveness of medical nutrition therapy provided by dietitians in the management of non-insulin-dependent diabetes mellitus: a randomized, controlled clinical trial. J Am Diet Assoc 1995;95:1009-17
4. Kulkarni K, Castle G, Gregory R, et al. Nutrition practice guidelines for type 1 diabetes mellitus positively affect dietitian practices and patient outcomes. The Diabetes Care and Education dietetic Practice Group. J Am Diet Assoc 1998;98:62-70
5. ADA 2013 Nutrition Therapy Recommendations for the Management of Adults With Diabetes, Position Statement. Diabetes Care 2013;36:3821-42
6. Annali AMD 2011. Livelli di controllo metabolico pressorio e lipidico e utilizzo dei farmaci nel diabete tipo 2. gli anni 2005-2009 a confronto
7. Mann JI, Riccardi G. Evidence-based European guidelines on diet and Diabetes. Nutr Metab Cardiovasc Dis 2004;14:332-333
8. ADI AMD SID. La terapia medica nutrizionale nel diabete mellito. Raccomandazioni 2013-2014
9. Rivellese, et al. Dietary habits in type 2 diabetes mellitus: how is adherence to dietary recommendations? Eur J Clin Nutr 2008;62:660-664
10. Foster GD, Wyatt HR, Hill JO, et al. Weight and metabolic outcomes after 2 years on a lowcarbohydrate versus lowfat diet: a randomized trial. Ann Intern Med 2010;153:147-157
11. Shai I, Schwarzfuchs D, Henkin Y, et al. Dietary Intervention Randomized Controlled Trial (DIRECT) Group. Weight loss with a low-carbohydrate, Mediterranean, or low-fat diet. N Engl J Med 2008;359:229-24
12. Nordmann AJ, Briel M, et al. Effects of low-carbohydrate vs low fat diets on weight loss and cardiovascular risk factors: a meta-analysis of randomized controlled trials. Arch Intern Med 2006;166:285-293
13. Willaing I, Ladelund S, Jorgensen T, et al. Nutritional counselling in primary health care: a randomized comparison of an intervention by general practitioner or dietitian. Eur J Cardiovasc Prev Rehabil 2004;11:513-20
14. Wilson C, Brown T, Acton K, et al. Effects of clinical nutrition education and educator discipline on glycemic control outcomes in the Indian health service. Diabetes Care 2003;26:2500-4
15. Brekke HK, Jansson PA, Lenner RA. Long-term (1-and 2-year) effects of lifestyle intervention in type 2 diabetes relatives. Diabetes Res Clin Pract 2005;70:225-34
16. Rickheim PL, Weaver TW, Flader JL, et al. Assessment of group versus individual Diabetes education: a randomized study. Diabetes Care 2002;25:269-7
17. Glycemic Index, Glycemic Load and Glycemic Response: An International Scientific Consensus Summit. Stresa 2013

2. NUTRACEUTICI

RACCOMANDAZIONI

Esiste una grande attenzione per i nutraceutici, ma non esistono prove che dimostrano la loro sicurezza ed efficacia sulla riduzione del rischio di sviluppare diabete tipo 2 e sul

controllo glicemico nelle persone con diabete.

(Livello della prova VI, Forza della raccomandazione C)

COMMENTO

La European Commission Concerted Action on Functional Food Science (FUFOS) definisce un “alimento funzionale” se è dimostrato con sufficiente chiarezza il suo effetto positivo su una o più funzioni dell’organismo in maniera tale da essere rilevante per il miglioramento dello stato di salute e/o nella riduzione del rischio di malattia, indipendentemente dal suo effetto nutrizionale; inoltre, deve poter esercitare i suoi effetti per le quantità normalmente consumate con la dieta.

Quest’ultima caratteristica distingue l’alimento funzionale dal “nutraceutico”, che è, invece, nella maggior parte dei casi una vera e propria preparazione farmaceutica contenente principi attivi presenti naturalmente negli alimenti, ma estratti, purificati, concentrati e assunti in dose farmacologica. Spesso i termini di “alimento funzionale” e “nutraceutico” sono impropriamente utilizzati come sinonimi proprio perché manca una legislazione specifica sulla loro catalogazione ed etichettatura.

Gli alimenti funzionali si dividono in convenzionali e modificati. Appartengono alla prima categoria i cereali integrali, la frutta secca, la soia, i pomodori, in cui le componenti fisiologicamente attive come fibre, beta-carotene, licopene, ecc., sono già naturalmente presenti nell’alimento; rientrano nella seconda categoria i prodotti caseari a basso tenore in grassi, gli alimenti *light*, gli alimenti arricchiti in fibre e prebiotici e gli alimenti a basso indice glicemico, per i quali è la tecnologia a rendere l’alimento funzionale arricchendolo o addizionandolo di uno o più componenti con effetti benefici, oppure rimuovendo dall’alimento uno o più componenti con effetti negativi, oppure sostituendo un componente con un altro con effetti benefici o migliorando la biodisponibilità di molecole con effetti benefici per la salute (1).

Le sostanze nutraceutiche sono normalmente derivate dalle piante, dagli alimenti e da fonti microbiche. Esempi di nutraceutici sono i probiotici, gli antiossidanti, gli acidi grassi polinsaturi (omega-3, omega-6), le vitamine e i complessi enzimatici. Tipicamente vengono utilizzate per prevenire le malattie croniche, migliorare lo stato di salute, ritardare il processo di invecchiamento e aumentare l’aspettativa di vita.

Alcuni esempi di alimenti a cui sono attribuite proprietà nutraceutiche e perciò detti alimenti funzionali sono: l’uva rossa, che contiene l’antiossidante resveratrolo; i prodotti che contengono fibre solubili, come la buccia del seme del plantago per ridurre l’ipercolesterolemia; i broccoli, in grado di prevenire varie forme di tumori; la soia, che contiene isoflavoni per migliorare la salute delle arterie; e poi il vino rosso, la frutta, il latte di capra, ecc. Altri esempi di nutraceutici sono gli antiossidanti flavonoidi, come l’acido alfa-linolenico nei semi di lino o di salvia, il beta-carotene dai petali di calendula, gli antociani di more e mirtilli, gli omega-3 (derivati olio di pesce) e il licopene. Molti estratti botanici ed erbe come il ginseng, aglio, ecc. possiedono proprietà nutraceutiche.

Nel 2013, l’ADA ha sostenuto che la supplementazione con antiossidanti, quali vitamine E, C e carotene, non è consigliata a causa della mancanza di prove di efficacia e di sicurezza a lungo termine (2).

L’Associazione DIABETES UK, nel documento del 2011 su micronutrienti, supplementi e cibi funzionali, ha sostenuto che esiste una ricerca continua su queste sostanze (vitamina B3, cromo, magnesio, antiossidanti, vitamina D, zinco, caffeina, cinnamom, chilli, karela e methi) e sui loro effetti sulla gestione del diabete o su eventuali implicazioni sullo sviluppo di diabete. Tuttavia, non vi è alcuna chiara evidenza di beneficio nell’utilizzo di tali sostanze nelle persone con diabete, rispetto alla popolazione generale, se non sono presenti carenze.

Le persone che scelgono di utilizzare integratori o alimenti funzionali devono essere incoraggiate a discutere le loro esigenze individuali con un medico o dietista che tenga conto della sicurezza e dei rischi relativi.

Nello stesso documento sono riportate una serie di raccomandazioni nutrizionali riguardanti le malattie cardiovascolari, l'iperlipemia e la pressione arteriosa. In particolare si ribadisce che:

Il consumo quotidiano di alimenti arricchiti con steroli vegetali e stanoli vegetali (2-3 g/die) migliora significativamente il colesterolo totale e LDL nelle persone con diabete, indipendentemente dal trattamento con statine.

Nei soggetti con diabete tipo 2 e livelli elevati di trigliceridi nel sangue, la supplementazione con un massimo di 3 grammi al giorno di n-3 da olio di pesce marino (EPA e DHA) è in grado di migliorare i livelli di trigliceridi nel sangue, senza effetti negativi.

Il consumo di pesce azzurro, ricco di acidi grassi insaturi omega-3, è consigliato almeno 2 volte a settimana (3).

Nel documento LARN 2012, nella sezione dedicata ai composti biofunzionali, si legge che i composti bioattivi sono sostanze comunemente assunte con la dieta, in grado di influenzare positivamente la salute, anche se non possono essere considerati dei nutrienti in senso classico.

Le principali fonti alimentari per la popolazione italiana sono ortaggi, frutta, legumi e alcune bevande. Per queste sostanze non è ancora possibile indicare livelli di assunzione per la popolazione: una dieta equilibrata, varia e ricca di alimenti di origine vegetale è la strategia migliore per garantirne un apporto sufficiente in termini di salute (4).

Nelle raccomandazioni nutrizionali basate sull'evidenza per la terapia e la prevenzione del diabete mellito dell'EASD adottate da SID, del 2005, viene dichiarato che nessuna raccomandazione è proposta per gli integratori e gli alimenti funzionali. Il gruppo di studio ha ritenuto affermare che i principali benefici dell'approccio nutrizionale nel trattamento e prevenzione del diabete possano derivare da un'appropriata assunzione dei cibi comuni. Poiché gli alimenti funzionali e gli integratori dietetici non sono componenti delle diete tradizionali, il gruppo di studio ha deciso che studi clinici a lungo termine debbano essere effettuati prima di dare una raccomandazione sul loro consumo (5).

L'American Dietetic Association nel 2010 propone il documento *The Evidence for Medical Nutrition Therapy for Type 1 and Type 2 Diabetes in Adults*, in cui afferma che gli obiettivi primari della terapia medico nutrizionale per le persone con malattia cardiovascolare sono di limitare gli acidi saturi, i grassi trans e il colesterolo. Afferma inoltre che sono riportati in letteratura gli effetti benefici di fibra, fitosteroli/fitostanoli, acidi grassi n-3 e altri estratti vegetali. Anche se un minor numero di studi sono stati condotti in persone con il diabete. Tuttavia, poiché i due gruppi hanno equivalente rischio cardiovascolare, le raccomandazioni nutrizionali per le persone con diabete sono le stesse di quelle per le persone con preesistenti malattie cardiovascolari (6).

Nel 2012 è stato pubblicato il *position statement* dell'Academy of Nutrition and Dietetics sui Functional Foods. Il documento afferma che la posizione dell'Ente è di riconoscere che, anche se tutti gli alimenti forniscono un certo livello di fisiologica funzione, il termine "alimenti funzionali" definisce quegli alimenti come i cibi integrali oppure gli alimenti fortificati, arricchiti, o i cibi avanzati che hanno un potenziale effetto benefico sulla salute se consumati come parte di una dieta variata, e laddove ci siano prove di efficacia. L'ente sostiene la Food and Drug Administration (FDA) quando si tratta di approvare gli *health claims* sull'etichettatura degli alimenti sulla base di rigorosa dimostrazione scientifica (7).

Tra le erbe medicinali, quali ginseng, cipolle, aglio, cannella e berberina, che contengono principi attivi in grado di modulare il metabolismo del glucosio, quello dei lipidi, lo stato antiossidante e la funzionalità vascolare, la più studiata è la berberina, un alcaloide naturale delle piante isolato dalle erbe cinesi, comunemente usato per il trattamento della diarrea.

Uno studio controllato e randomizzato, in doppio cieco, condotto su 116 pazienti diabetici cinesi, ha dimostrato che il consumo per 3 mesi di 1 g/die di berberina, è in grado di migliorare il compenso glicemico e ridurre i lipidi plasmatici in pazienti diabetici tipo 2. Tuttavia, le formulazioni di erbe medicinali attualmente in commercio, fatta eccezione per la berberina, contengono quantità di principio attivo molto inferiori a quelle necessarie per ottenere l'effetto terapeutico. Inoltre, mancano i trial clinici che dimostrano la loro efficacia e sicurezza a lungo termine. Per queste ragioni non è consigliabile raccomandare il loro uso nei pazienti diabetici.

Più forti e consolidate sono le evidenze scientifiche relativamente all'utilizzo dei "nutraceutici" quali fitosteroli, proteine della soia, acidi grassi polinsaturi della serie omega-3, policosanoli e lievito di riso rosso, nel trattamento della dislipidemia. Essi costituiscono, oggi, una valida alternativa alla terapia farmacologica ipolipidemizzante con statine al punto tale da essere utilizzati o come unico trattamento o in addizione alla terapia farmacologica.

Fibre

Le fibre solubili, viscose, quali beta-glucano, fibre di avena e di psyllium riducono i livelli plasmatici di colesterolo. Studi di metanalisi riportano una riduzione di circa 2 mg/dl per grammo di fibra del colesterolo LDL.

Fitosteroli

I fitosteroli, rappresentati principalmente dal sitosterolo, campesterolo e stigmasterolo, sono presenti in natura negli oli vegetali e in piccole quantità nei vegetali, frutta fresca, grano e legumi. Essi competono con il colesterolo per l'assorbimento a livello intestinale riducendo i livelli plasmatici di colesterolo totale e colesterolo LDL, in media del 7-10% se assunti in una quantità di 2 g/die. Tale quantità è di gran lunga maggiore di quella raggiungibile con la dieta mediante la quale si assume una quantità massima di 500 mg/die nei paesi mediterranei e 250 mg/die quelli nel nordeuropa.

Proteine della soia

Un introito medio di 25 g/die di proteine della soia riduce del 3-5% le concentrazioni plasmatiche di colesterolo LDL; tale effetto, piuttosto modesto, è maggiore in soggetti con ipercolesterolemia. Quindi, alimenti a base di proteine di soia (latte di soia, analoghi della carne e tofu), possono essere utilizzati in sostituzione a quelli di origine animale, ricchi in acidi grassi saturi, per il trattamento delle dislipidemie.

Acidi grassi polinsaturi omega-3

Gli acidi grassi polinsaturi della serie omega-3 sono una categoria di acidi grassi presenti in natura principalmente nei pesci quali salmone, alici e dentice. Studi clinici hanno dimostrato che se assunti in quantità pari a circa 2-3 g/die, in forma di supplemento, riducono i livelli plasmatici di trigliceridi del 25-30%. Per quantità superiori a 3 g/die si osserva un incremento dei livelli plasmatici di colesterolo LDL di circa il 5%.

Policosanoli

I policosanoli sono una miscela di alcoli alifatici primari a lunga catena (da 24 a 36 atomi di carbonio) isolati principalmente dalla cera della canna da zucchero (*Saccharum officinarum* L., graminaceae) e purificati. Sebbene siano disponibili in varie preparazioni farmaceutiche in associazioni ad altre erbe medicinali, fino ad oggi non vi sono studi che confermano che i policosanoli abbiano effetti significativi sui lipidi.

Riso rosso fermentato

Il riso rosso fermentato possiede proprietà terapeutiche ipocolesterolemizzanti, note da millenni nella medicina tradizionale cinese e ora anche riconosciute dalla medicina moderna. Esso viene preparato attraverso la fermentazione, a opera di un fungo, il *Monascus purpureus* che produce sia pigmenti che conferiscono il colore rosso al riso che un metabolita, la monacolina K, che possiede spiccate proprietà inibitorie nei confronti dell'enzima HMG-CoA reduttasi. La monacolina K è l'analogo della lovastatina, il precursore di un'intera classe di farmaci, le statine, ancora oggi considerate il trattamento d'elezione delle dislipidemie. In commercio esistono diverse preparazioni di riso rosso fermentato con differenti concentrazioni di monacolina K, tutte capaci di ridurre i livelli plasmatici di colesterolo totale e delle LDL (8).

Alimentazione corretta

Ma quale alimentazione è la più corretta per la persona con diabete? Molti studi hanno tentato di dare una risposta, a cominciare da INTERACT, uno studio osservazionale prospettico che coinvolge 24mila persone in otto paesi europei, e che fa parte del progetto EPIC, finanziato dalla Comunità europea. E le indicazioni ricordano tanto la nostra dieta mediterranea. Via libera a frutta e verdura, soprattutto verdura a foglia (bietta, spinaci, broccoletti e cicorie, compresi i radicchi) e ortaggi a radice (carote, barbabietole, rape), ma anche pomodori e carciofi, veri e propri alimenti nutraceutici.

Secondo lo studio Interact, non ci sono correlazioni significative tra consumo di latte e latticini e riduzione del rischio di diabete tipo 2, mentre ce ne sono per yogurt e formaggi freschi fermentati, tipo gli stracchini, soprattutto per quelli arricchiti di probiotici, il cui consumo sembra avere un ruolo protettivo, migliorando la sensibilità all'insulina (9).

Tutta la verdura di stagione apporta vitamine, sali minerali e fibra, e soprattutto, una alimentazione ricca di frutta e verdura è utile non solo per l'apporto di nutrienti, ma anche per abbassare la densità calorica della dieta dando al contempo sazietà.

Tra i frutti, secondo uno studio della Harvard School of Public Health, alcuni sono associati significativamente con un minor rischio di sviluppare diabete tipo 2. Secondo lo studio, chi mangia almeno due porzioni alla settimana di mele, uva e mirtilli riduce del 23% il proprio rischio se confrontato con chi mangia la stessa frutta una volta al mese, o anche meno. Al contrario, chi consuma uno o due succhi di frutta al giorno aumenta il proprio rischio del 21%, mentre sostituendo tre porzioni settimanali di succo di frutta con frutta abbassa il rischio del 7% (10).

Secondo uno studio recente, un soft drink zuccherato al giorno fa aumentare il rischio di diabete del 20% (11). Lo stesso discorso va fatto per le bibite edulcorate; non danno calorie, ma poiché gli edulcoranti non sono inerti dal punto di vista biologico, il segnale di dolce non solo condiziona le abitudini successive, ma ingenera una risposta biochimica e biologica che favorisce l'accumulo calorico.

Bibliografia

1. AMD-SID. Raccomandazioni 2013-2014. La terapia medica nutrizionale nel diabete mellito
2. Diabetes Care 2013;36(Supp 11)
3. Diabet Med 2011;28:1282-1288
4. LARN. Livelli di Assunzione di Riferimento di Nutrienti ed energia per la popolazione italiana. Revisione 2012
5. Diabetes Nutrition Study Group (DNSG) of the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Linea Guida dell'EASD adottate dalla SID, 2005
6. J Am Diet Assoc 2010;110:1852-1889
7. J Acad Nutr Diet 2013;113:1096-1103
8. AMD-SID. Raccomandazioni 2013-2014. La terapia medica nutrizionale nel diabete mellito
9. www.inter-act.eu
10. BMJ 2013;347:f5001
11. Diabetologia 2013;56:1520-1530

F. TERAPIA FARMACOLOGICA DEL DIABETE

1. DIABETE TIPO 1

RACCOMANDAZIONI

Perseguire lo stretto controllo della glicemia al fine di ridurre il rischio di complicanze croniche.

(Livello della prova I, Forza della raccomandazione A)

Lo schema di terapia raccomandato è il basal-bolus, con analoghi a breve durata d'azione e analoghi a lunga durata d'azione.

(Livello della prova I, Forza della raccomandazione B)

La prescrizione di algoritmi di autogestione della terapia insulinica può facilitare il raggiungimento degli obiettivi glicemici.

(Livello della prova IV, Forza della raccomandazione B)

In presenza di valori di HbA_{1c} superiori all'obiettivo glicemico è necessario mettere tempestivamente in atto le opportune variazioni della terapia finalizzate a raggiungere rapidamente e mantenere nel tempo il buon controllo glicemico.

(Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B)

Tenere in considerazione la possibile scarsa adesione alla terapia prescritta.

(Livello della prova I, Forza della raccomandazione A)

In soggetti selezionati che, malgrado un regime basal-bolus ottimale, presentino scarso controllo glicemico e/o ipoglicemie ricorrenti, può essere considerata l'indicazione all'uso del microinfusore da parte di un team esperto nel suo utilizzo.

(Livello della prova III, Forza della raccomandazione B)

Una corretta tecnica di iniezione è essenziale per garantire un'ottimale azione dell'insulina – e degli altri farmaci iniettabili – per la cura del diabete. La corretta tecnica iniettiva prevede la scelta dell'ago, la rotazione delle sedi di iniezione, la manipolazione e la conservazione dell'insulina, la procedura con cui si inserisce l'ago nella cute, la durata dell'iniezione con l'uso di penne, la manipolazione della cute prima e dopo l'iniezione.

(Livello della prova III, Forza della raccomandazione B)

COMMENTO

Evidenze fondamentali

Esistono evidenze cliniche fondamentali che ogni diabetologo dovrebbe tenere in considerazione nel proprio approccio prescrittivo alla terapia del diabete tipo 1. Innanzitutto l'evidenza che uno stretto controllo della glicemia riduce il rischio di insorgenza e/o la progressione della retinopatia e della nefropatia diabetica (1,2), che perdura anche dopo la sospensione del periodo di stretto controllo, con una riduzione anche del rischio cardiovascolare (3). Nello studio DCCT, tuttavia, il gruppo trattato intensivamente faceva registrare un numero di episodi di ipoglicemia grave significativamente superiore al gruppo in trattamento standard in gran parte riconducibile al tipo di insulina utilizzata (insulina umana regolare e insulina isofano) (vedi oltre) (4).

Dal DCCT in poi è universalmente riconosciuto che la terapia multiniettiva rappresenta l'approccio terapeutico raccomandato (1,3) per la riduzione del rischio di complicanze sia micro- (5) sia macrovascolari (4).

Lo schema di terapia di scelta è il basal-bolus che è possibile attuare con insulina umana,

analoghi dell'insulina o microinfusore. Attualmente in Italia sono disponibili oltre all'insulina umana regolare e isofano (anche denominata NPH) tre tipi di analoghi a breve durata d'azione (lispro, aspart, glulisine) e tre analoghi a lunga durata d'azione glargine, detemir e insulina lispro protamina (ILPS). Allorché valutati in pazienti con diabete tipo 1, i tre analoghi rapidi mostrano un picco di concentrazione plasmatica circa doppio a fronte di un tempo necessario per raggiungere la concentrazione plasmatica massima di circa la metà rispetto all'insulina umana regolare, facendo registrare, quindi, un profilo farmaco-dinamico assai più simile a quello della secrezione fisiologica di insulina (6-9). Le concentrazioni dei tre analoghi tornano a un livello inferiore al 20% del picco massimo in circa 4 ore, quando l'assorbimento dell'insulina umana è ancora in corso. Tali evidenze suggeriscono una maggiore efficacia e sicurezza degli analoghi nel prevenire sia le escursioni iperglicemiche postprandiali sia le ipoglicemie postprandiali tardive rispetto all'insulina umana (10). Il rischio di ipoglicemia si è ridotto significativamente (circa 10 volte) dal momento in cui sono stati introdotti gli analoghi (rapidi e ritardo) rispetto all'utilizzo di insulina regolare e NPH: nello studio DCCT (3) i pazienti in trattamento intensivo con insulina regolare/NPH mostravano un numero di eventi ipoglicemici pari a 62/100 pazienti/anno più di tre volte superiore rispetto ai pazienti in trattamento convenzionale. La metanalisi della Cochrane Library, che ha incluso studi randomizzati e controllati fino al 2005 (11) non ha rilevato sostanziali differenze nel controllo glicemico ottenuto con analoghi rapidi rispetto all'insulina umana regolare. La stessa metanalisi ha, però, messo in evidenza una riduzione degli episodi di ipoglicemia grave, in pazienti trattati con gli analoghi (21,8 episodi per 100.000 soggetti/anno) rispetto a pazienti trattati con insulina umana (46,1 episodi per 100.000 soggetti/anno). Inoltre, numerosi studi in cui i partecipanti hanno ricevuto una terapia basal-bolus con analoghi rapidi e *long-acting* in confronto a una terapia con insulina umana soltanto o mista analogo-insulina umana hanno fatto registrare una riduzione significativa dell'HbA_{1c} e degli episodi ipoglicemici (12-14). Inoltre, l'ampia flessibilità nell'utilizzo degli analoghi sembra essere una delle motivazioni per una maggiore soddisfazione dei pazienti e una migliore qualità di vita registrata nei trial clinici (15).

I tre analoghi a breve durata d'azione dell'insulina possono essere considerati "equivalenti" in rapporto all'indicazione terapeutica principale, poiché condividono lo stesso meccanismo d'azione, la stessa efficacia clinica e lo stesso profilo di sicurezza. In particolare, relativamente alla farmacocinetica e alla farmacodinamica non esistono, a tutt'oggi, evidenze scientifiche che dimostrino differenze tra lispro, aspart e glulisina (10). Alcuni studi suggeriscono che l'insulina glulisina ha un'insorgenza di azione leggermente più rapida rispetto agli altri analoghi sebbene ciò non si traduca in un beneficio clinico dimostrabile (16). Le tre insuline si distinguono tuttavia per indicazioni terapeutiche aggiuntive in sottogruppi di pazienti o condizioni patologiche specifiche, peraltro evidenti a un'attenta lettura delle rispettive schede tecniche (17-19). Oltre l'uso abituale sottocute dei tre analoghi, è possibile anche l'utilizzo ospedaliero per via endovenosa per cui si rimanda al capitolo specifico. Oltre l'uso abituale sottocute dei tre analoghi, è possibile anche l'utilizzo ospedaliero per via endovenosa per cui si rimanda al capitolo specifico. Per quanto concerne l'utilizzo degli analoghi a breve durata d'azione in gravidanza (valutato e approvato l'utilizzo di lispro e aspart) e nella popolazione pediatrica (valutato e approvato dai 2 anni in poi l'utilizzo di lispro e aspart, dai 6 anni quello di glulisina) si rimanda ai capitoli specifici.

Relativamente all'utilizzo degli analoghi a breve durata d'azione in pazienti con insufficienza epatica, si sottolinea come la risposta glucodinamica all'insulina lispro non risulti influenzata, e anzi mostri un assorbimento e un'eliminazione più rapidi dell'insulina umana solubile (20). Le proprietà farmacocinetiche dell'insulina glulisina non sono state studiate, mentre la velocità di assorbimento dell'insulina aspart, dettagliatamente analizzata, risulta diminuita e più variabile nei pazienti con insufficienza epatica moderata e grave (20). Relativamente ai pazienti con insufficienza renale, le proprietà farmacocinetiche dei tre analoghi vengono mantenute (20).

Per quanto concerne gli analoghi a lunga durata d'azione una revisione sistematica del 2002 (che accomuna diabete tipo 1 e 2) ha dimostrato come glargine determini un'incidenza significativamente ridotta di ipoglicemia in alcuni studi o paragonabile in altri rispetto a NPH e riduca notevolmente il rischio di ipoglicemia notturna (21). In studi randomizzati, condotti in pazienti con diabete tipo 1, l'insulina detemir è stata confrontata con l'insulina umana NPH in doppia somministrazione giornaliera (mattina e sera), in schema terapeutico basal-bolus con aspart. A fronte di una riduzione comparabile di HbA_{1c} e FPG, il trattamento con l'insulina detemir ha consentito una diminuzione del 22% nel rischio di ipoglicemia totale e del 34% nel rischio di ipoglicemie maggiori notturne, assieme a un incremento ponderale significativamente minore rispetto a NPH (22).

Per quanto concerne la durata d'azione con dosi prossime a quelle comunemente utilizzate nei pazienti con diabete tipo 1 ovvero di 0,35 U/kg (23), l'insulina glargine ha mostrato una durata d'azione superiore a quella dell'insulina detemir (mediana 24 vs. 17,5 ore). Tuttavia, con dosi più elevate (0,4 U/kg), raramente usate nel diabete tipo 1, la durata d'azione delle due insuline basali si allunga, come dimostrato in uno studio randomizzato condotto su 36 pazienti con diabete tipo 1 sottoposti a clamp (detemir circa 23,-glargine circa 27 ore) (24). Passando da studi di clamp a studi clinici, un successivo confronto in regime basal-bolus volto a valutare la "non inferiorità" di detemir verso glargine con insulina aspart ai pasti per 52 settimane in pazienti con diabete tipo 1, ha messo in evidenza un'equivalenza in termini di HbA_{1c} e ipoglicemie tra le due insuline *long-acting* pur richiedendo nel 60% dei pazienti somministrazione di detemir due volte al dì con una dose totale più alta (25).

Sebbene il costo degli analoghi sia superiore rispetto alla NPH, un seppur limitato miglioramento del controllo della glicemia (14), ma soprattutto il calcolo del rapporto costo/beneficio (che includa anche la riduzione delle ipoglicemie e il conseguente miglioramento della qualità della vita) depone a favore del loro utilizzo (26). La riduzione di episodi di ipoglicemia notturna usando glargine anziché NPH come insulina basale in uno schema basal-bolus con lispro è confermata anche in un trial multicentrico italiano (27).

L'efficacia e la sicurezza delle insuline basali in bambini in età prescolare (2-5 anni) sono state dimostrate recentemente in studi di durata da 12 a 24 mesi. In uno studio aperto, controllato, randomizzato, multicentrico, multinazionale di 24 settimane, condotto su 125 pazienti con diabete tipo 1 di età di 1-5 anni (PRESCHOOL), è stata confermata la sicurezza di glargine in termini di ipoglicemie clinicamente rilevanti, sintomatiche, notturne, gravi, a fronte di un controllo glicemico mantenuto con una monosomministrazione giornaliera, rispetto a NPH somministrata 2 volte al giorno (28).

Un altro studio randomizzato, controllato della durata di 12 mesi ha dimostrato come il controllo metabolico (HbA_{1c}) con detemir fosse comparabile con insulina NPH quando somministrata in terapia basal bolus, a fronte di un minore incremento ponderale, a un minor tasso di eventi ipoglicemici in generale e alla pressoché assenza di eventi ipoglicemici severi nei pazienti trattati con detemir rispetto a NPH (29).

L'efficacia e la sicurezza delle insuline basali, in particolare di detemir in pazienti affetti da diabete tipo 1, sono state recentemente studiate anche durante condizioni particolari come la gravidanza in uno studio randomizzato e controllato con risultati sovrapponibili a NPH in termini di efficacia e di *outcome* fetali (30) per cui si rimanda al capitolo specifico.

Un recente studio osservazionale effettuato in Germania (German/Austrian DPV-Wiss database) su circa 52.000 pazienti con diabete tipo 1 e tipo 2 ha messo in evidenza che nel trattamento del diabete tipo 1 nel *real word* le dosi medie totali/die di insulina glargine sono più basse (0,74 IU/kg), rispetto a NPH (0,76 IU/kg) e a detemir (0,81 IU/kg) (31).

L'insulina degludec, approvata dall'European Medicines Agency (EMA) nel 2013, e non

ancora, commerciabile in Italia è un nuovo analogo a lunga durata d'azione che mostra un profilo farmacocinetico stabile con un'emivita superiore alle 24 ore e che permane dosabile in circolo per più di 96 ore dalla somministrazione (32). L'insulina deglutec, come già in passato l'insulina detemir (entrambe acilate) mostra anche una minore variabilità rispetto a glargine. In 54 pazienti con diabete tipo 1 sottoposti a clamp euglicemico per 24 ore, hanno fatto registrare una riduzione significativa (circa 4 volte) della variabilità d'infusione del glucosio rispetto a glargine (33). Questa importante osservazione andrebbe tuttavia confermata da altri studi, a tutt'oggi non disponibili. Nello studio registrativo BEGIN (34) della durata di 12 mesi, 630 pazienti circa sono stati randomizzati a insulina degludec o glargine in associazione ad aspart ai pasti, al fine di valutare la non inferiorità di degludec relativamente al controllo metabolico. Al termine del trial, i livelli di HbA_{1c}, il numero di pazienti che ha raggiunto un valore di HbA_{1c} 53 mmol/mol (<7%), i livelli di glicemia a digiuno non hanno mostrato alcuna differenza tra i due gruppi in studio. Degludec ha tuttavia fatto registrare una riduzione significativa, pari al 25%, del rischio di ipoglicemie notturne rispetto a glargine, riduzione rimasta significativa a un'estensione dello studio a successivi 12 mesi (35). Le ipoglicemie severe sono state, invece, sostanzialmente sovrapponibili nei due gruppi valutati. I pazienti con degludec hanno però richiesto una minore dose di insulina basale e di insulina totale rispetto al gruppo trattato con glargine ($p < 0,01$).

Nei pazienti con diabete tipo 1 che, per vari motivi, presentino scarso controllo glicemico e/o ipoglicemie ricorrenti, l'uso della terapia con microinfusore (CSII, *Continuous Subcutaneous Insulin Infusion*) può rappresentare una valida alternativa (36,37). L'efficacia della terapia con CSII rispetto alla terapia multiiniettiva (MDI) è stata confrontata in numerosi studi, i quali, peraltro, presentano una notevole eterogeneità in termini di numerosità, caratteristiche dei pazienti ed endpoint valutati.

Certamente la terapia con CSII è vantaggiosa rispetto alla MDI basata su NPH, come dimostrato, fra gli altri, da uno studio multicentrico in aperto che ha evidenziato una riduzione dell'HbA_{1c}, della variabilità glicemica e degli episodi ipoglicemici associata alla percezione dei pazienti di un miglioramento nella qualità di vita (38).

Più variabili appaiono i risultati dei trial più recenti, in cui il confronto è tra CSII e MDI quest'ultima effettuata con analogo basale invece che NPH: un trial italiano in pazienti con diabete tipo 1 adulti, in precedenza trattati con terapia multiiniettiva con NPH – limitato tuttavia dalla breve durata (6 mesi) – ha evidenziato la non inferiorità di uno schema basal-bolus con glargine e lispro rispetto alla CSII con lispro, sia in termini di riduzione di HbA_{1c} sia di numero di ipoglicemie (39). D'altra parte, sia in bambini sia in giovani adulti il trattamento con CSII con analogo aspart ha consentito un miglioramento del controllo glicemico rispetto alla terapia multiiniettiva con aspart più glargine (40,41).

Una revisione della letteratura della Cochrane ha confrontato la terapia con CSII rispetto alla terapia con MDI in pazienti con diabete tipo 1 (41). L'analisi di 23 studi clinici randomizzati ha evidenziato una riduzione statisticamente significativa dell'HbA_{1c} (pari a circa 0,3%) e delle ipoglicemie severe nei pazienti in CSII, mentre non erano dimostrabili differenze significative nelle ipoglicemie non severe e nella variazione ponderale (42). Nella metanalisi di Yeh (43), che ha selezionato 33 studi, la CSII mostra effetti significativi sull'HbA_{1c} solo negli adulti con diabete tipo 1, mentre non evidenzia differenze sulla frequenza di ipoglicemia severa. Tuttavia, nella valutazione dell'impatto della terapia con CSII sembra appropriato tenere in considerazione altri aspetti, oltre il controllo glicometabolico medio. In effetti, la recente revisione della letteratura di Cummins (44), che ha valutato sia studi di intervento sia studi osservazionali, ha sottolineato che il miglioramento del compenso metabolico nei pazienti in CSII correla con i livelli di HbA_{1c} di partenza, e che nei pazienti con CSII si riducono le oscillazioni glicemiche e la dose giornaliera di insulina, e migliora la qualità di vita (44). Un'analisi HTA dello stato dell'Ontario ha mostrato una riduzione statisticamente significativa della variabilità glicemica per i pazienti con diabete tipo 1 che utilizzano la CSII rispetto a

quelli che utilizzano MDI (45). Un altro aspetto importante, particolarmente in età pediatrica, è il miglioramento della qualità della vita dei pazienti e delle loro famiglie: la revisione della Cochrane del 2010 suggerisce un miglioramento degli indici di qualità di vita negli studi considerati (42). Inoltre, la metanalisi dell'Agency for Healthcare Research and Quality (US) (46), che ha incluso sia studi randomizzati e controllati sia studi osservazionali, conclude che, nei bambini e negli adulti con diabete tipo 1, la CSII è associata a un miglioramento della qualità di vita. Infine, per quanto riguarda la valutazione economica, considerando che il costo principale della CSII è per i materiali di consumo e che la vita media di un infusore è di circa 4 anni, la terapia con CSII è considerata costo-efficace rispetto alla MDI, ma soltanto a condizione che si verifichi una significativa riduzione dell'HbA_{1c} con l'utilizzo del microinfusore (44).

Ulteriori studi, di adeguata numerosità, durata di follow-up e selezione dei partecipanti, sono tuttavia necessari per identificare il sottogruppo di pazienti con diabete tipo 1 che può maggiormente giovare di questo approccio terapeutico. Linee-guida internazionali come quelle dell'ADA non forniscono al momento una raccomandazione con livello di evidenza, pur indicando la CSII tra gli approcci terapeutici suggeriti nel diabete tipo 1. Il NICE raccomanda l'utilizzo della CSII quale opzione terapeutica in adulti e bambini di età >12 anni con frequenti episodi di ipoglicemia o inadeguato compenso glicemico (HbA_{1c} >69 mmol/mol o 8,5%). E' tuttavia raccomandato che i pazienti siano seguiti da un team esperto nell'utilizzo della CSII e che il trattamento sia continuato nel tempo solo a fronte di un miglioramento del compenso glicemico e del numero di episodi ipoglicemici (47).

Le sezioni SID-AMD-SIEDP (Società Italiana di Endocrinologia e Diabetologia Pediatrica) della regione Lazio hanno presentato un documento elaborato dalle stesse società medico-scientifiche, il *Documento di consenso sulla prescrizione e gestione della terapia con microinfusori*, che è stato recepito e approvato con delibera regionale nell'agosto 2012 e che contiene le indicazioni/controindicazioni alla terapia con microinfusori (48).

Sensor Augmented Insulin Pump Therapy (SAP)

Oggi esiste anche un modello di microinfusore integrato con un sensore per il monitoraggio glicemico in continuo (sensor augmented insulin pump). In persone con diabete tipo 1 sia adulte che in età pediatrica, la "SAP therapy" riduce i livelli di HbA_{1c} molto più della terapia multiiniettiva (-0,68%) o la tradizionale CSII (-0,26%) senza aumentare il rischio di ipoglicemia. La riduzione dell'HbA_{1c} è tanto maggiore quanto più elevati sono i valori di partenza e per quanto più tempo viene usato il sensore (43,49). Rispetto alla terapia multiiniettiva il microinfusore integrato al sensore si associa anche a una riduzione del tempo passato in iperglicemia, e a un aumento della soddisfazione per il trattamento. Non varia invece il tempo passato in ipoglicemia non severa né la frequenza di ipoglicemia severa (43). Peraltro, in alcuni pazienti selezionati, ovvero nei pazienti con diabete tipo 1 che, nonostante CSII più CGM continuino a presentare ipoglicemia notturna o asintomatica o comunque nei pazienti a più alto rischio di ipoglicemia è utile l'uso di un microinfusore integrato al sensore dotato della funzione LGS (*low glucose suspend*) in grado di sospendere automaticamente l'infusione di insulina basale per 2 ore in caso di ipoglicemia e che non necessita di alcun intervento da parte del paziente. Gli studi finora pubblicati concordano nell'affermare che la frequenza e la durata dell'ipoglicemia durante trattamento con pompa più LGS è ridotta rispetto al microinfusore convenzionale o al microinfusore più CGM senza LGS (50), soprattutto nei pazienti più a rischio. Il trattamento con LGS è sicuro, non causa "rebound iperglicemico grave" ed è gradito ai pazienti (51,52).

Al momento non esistono linee-guida internazionali che identifichino la popolazione da trattare con SAP piuttosto che con CSII tradizionale.

2. DIABETE TIPO 2

RACCOMANDAZIONI

Perseguire lo stretto controllo della glicemia al fine di ridurre il rischio d'insorgenza o peggioramento delle complicanze microvascolari.

(Livello della prova I, Forza della raccomandazione A)

Perseguire lo stretto controllo della glicemia sin dalla diagnosi al fine di ridurre le complicanze cardiovascolari a lungo termine.

(Livello della prova II, Forza della raccomandazione A)

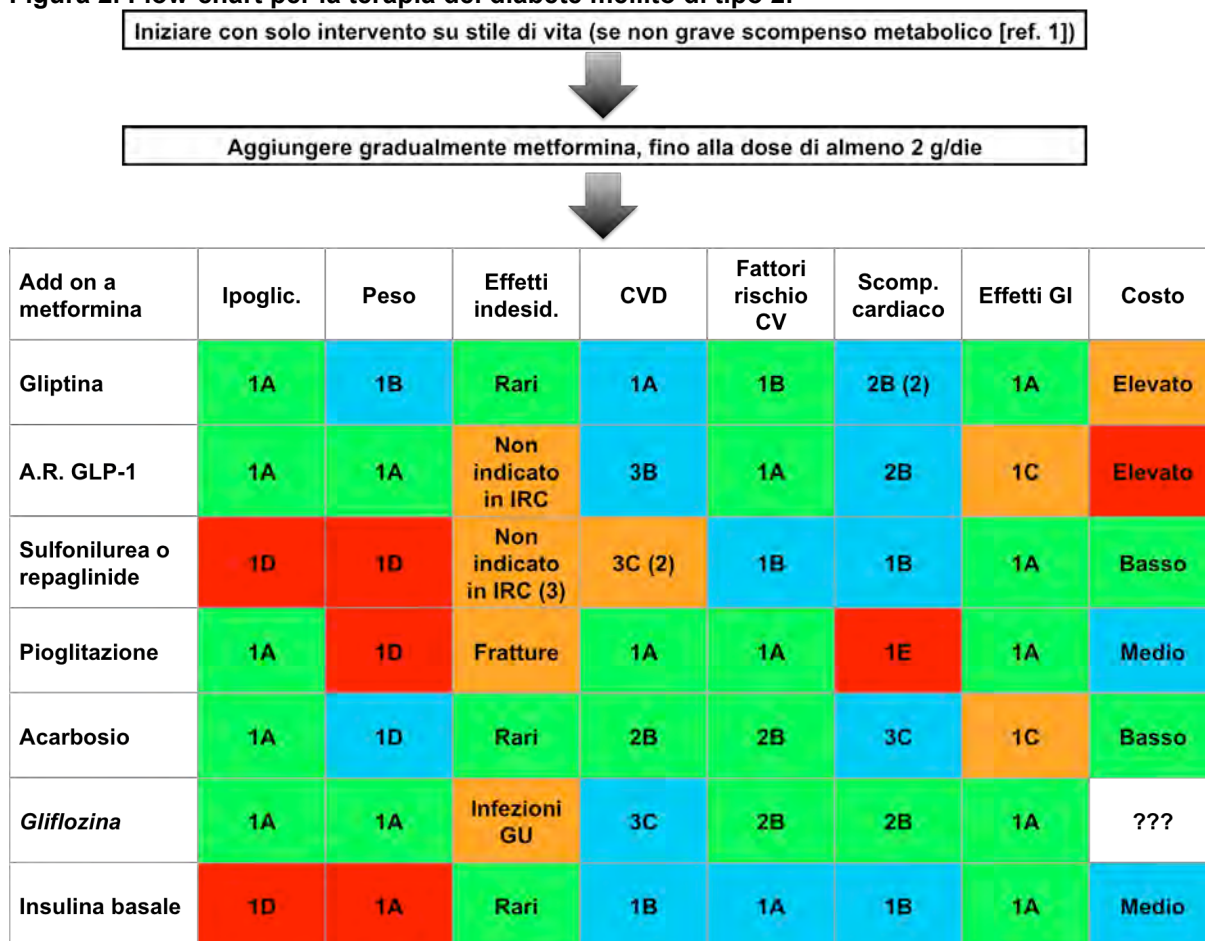
In presenza di valori di HbA_{1c} superiori all'obiettivo glicemico è necessario mettere tempestivamente in atto le opportune variazioni della terapia finalizzate a raggiungere e mantenere nel tempo il buon controllo glicemico.

(Livello della prova II, Forza della raccomandazione B)

Il farmaco di prima scelta per il trattamento dei diabetici tipo 2 è la metformina: in presenza di sovrappeso **(Livello della prova II, Forza della raccomandazione A)** e di normopeso. **(Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B)**

Numerosi trial clinici randomizzati dimostrano che, in aggiunta a metformina, pioglitazone, sulfoniluree, repaglinide, inibitori del DPP-4 (gliptine), agonisti del recettore del GLP-1 e inibitori del SGLT-2 (gliflozine) hanno una simile efficacia nel ridurre l'emoglobina glicata **(Livello della prova I, Forza della raccomandazione A)**; il farmaco da aggiungere a metformina deve essere selezionato in accordo con i possibili rischi e benefici (certi e dimostrati, [Figura 2](#)) che lo stesso può indurre. **(Livello della prova IV, Forza della raccomandazione B)**

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



In presenza di un fallimento della terapia iniziale volta a modificare lo stile di vita, prescrivere metformina, che

dovrà accompagnare sempre, se tollerata e non controindicata, ogni altro farmaco, alla dose di almeno 2 g/die. Se fallisce la metformina, aggiungere un secondo o anche un terzo farmaco secondo lo schema indicato, valutando comunque la possibilità di inserire una terapia insulinica, anche temporaneamente. Sebbene un approccio fisiopatologico nella scelta del farmaco da associare alla metformina appaia il più razionale, non esiste alcuna evidenza che lo stesso sia maggiormente efficace o indicato. Al contrario, i possibili effetti collaterali o pleiotropici dei farmaci sono noti e dimostrati e devono essere considerati nella scelta terapeutica.

Nota: in presenza di $HbA_{1c} > 2\%$ all'obiettivo, iniziare direttamente terapia combinata, eventualmente anche con insulina solo saxagliptin: minimo rischio per scompenso cardiaco; non dati per altre molecole alcuni farmaci di questa classe non hanno metabolismo renale, ma non hanno comunque indicazione in scheda tecnica solo per glibenclamide, possibili rischi cardiaci.

Colori:

	effetto o parametro negativo o sconsigliato
	effetto o parametro parzialmente negativo o sconsigliato
	effetto o parametro positivo o probabilmente positivo
	il farmaco non ha effetti significativi sul parametro o viene dato un giudizio neutro

Sigle: rappresentano il grado di evidenza (1-6) e di forza (A-E).

In molti pazienti, non in buon controllo in monoterapia, è necessario associare due o più farmaci.

(Livello della prova I, Forza della raccomandazione A)

Quando il controllo della glicemia non è soddisfacente, anche in politerapia, è necessario iniziare la terapia insulinica mono- o multiniettiva.

(Livello della prova I, Forza della raccomandazione A)

Tenere in considerazione la possibile scarsa adesione alla terapia prescritta.

(Livello della prova I, Forza della raccomandazione A)

COMMENTO

Evidenze fondamentali

Il trattamento farmacologico del diabete tipo 2 (vedi [Tabella 13](#)) deve tenere conto degli obiettivi terapeutici individualizzati in base alle caratteristiche cliniche delle persone con diabete quali ad esempio aspettanza di vita, durata della malattia, presenza di comorbidità, presenza di complicanze cardiovascolari e/o microangiopatiche e perdita della percezione di ipoglicemia (53). Idealmente, il trattamento farmacologico del diabete tipo 2 dovrebbe avere una prolungata efficacia, un irrilevante effetto sul peso corporeo, un basso impatto sul rischio di ipoglicemie e un favorevole profilo sui fattori di rischio cardiovascolare.

L' HbA_{1c} rimane l'obiettivo principale del trattamento in persone con diabete, in virtù della stretta relazione fra questo indice di controllo glicemico e le complicanze micro- e macroangiopatiche (53). Lo stretto controllo della glicemia riduce il rischio d'insorgenza e/o la progressione della retinopatia (54-59) e della nefropatia diabetica (54,56,58-61) anche nel diabete tipo 2. Nel classico studio UKPDS, gli endpoint riguardanti la microangiopatia diabetica (retinopatia e nefropatia) diminuivano del 37% per ogni punto percentuale di riduzione dell' HbA_{1c} , senza alcuna soglia minima (54). L'assenza di soglia suggerisce che qualsiasi riduzione dei livelli di HbA_{1c} sia in grado di diminuire il rischio di complicanze microvascolari e, pertanto, lo stretto controllo metabolico è raccomandato al fine di ridurre il rischio d'insorgenza o peggioramento delle complicanze microvascolari.

Le evidenze sull'efficacia del controllo metabolico intensivo sulle complicanze macrovascolari sono meno forti. Al fine di rispondere a questo fondamentale quesito clinico sono stati condotti quattro importanti studi multicentrici; ADVANCE (Action in diabetes and

Tabella 13. Terapia farmacologica

- 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 (in genere HbA_{1c} 53 mmol/mol o <7%). Mantenere e rinforzare sempre l'orientamento del paziente verso un corretto stile di vita. Valutare l'eventuale inizio o aumento della dose del farmaco orale ogni 2-6 mesi, con il fine di raggiungere e mantenere nel tempo valori di HbA_{1c} 53 mmol/mol o <7%.
- 2. Iniziare con la metformina (prima scelta)** partendo con basse dosi da incrementare nel tempo al fine di evitare intolleranza gastrointestinale. Ove tollerata e non controindicata, raggiungere sempre la dose di almeno 2 g/die, indipendentemente dagli obiettivi glicemici raggiunti. Controllare periodicamente la funzione renale (eGFR con CKD-EPI). Utilizzare particolare cautela per filtrato glomerulare <60 ml/min/1,73m² e sospendere per filtrato glomerulare <30 ml/min/1,73m² o in pazienti a rischio di insufficienza renale acuta; in caso di controindicazioni o di intolleranza, passare direttamente al paragrafo successivo.
- 3. Aggiungere** (o, in caso di intolleranza/controindicazione alla metformina, sostituire con) un secondo farmaco (acarbiosio/sulfonilurea/repaglinide/glitazone/gliptina/agonista recettore GLP1/gliflozina/insulina) quando: a) la metformina da sola non riesce a mantenere il buon controllo della glicemia; b) non è tollerata o è controindicata; c) si ritiene che il valore di emoglobina glicata prima di iniziare il farmaco sia troppo elevato per raggiungere, con la sola metformina, il target terapeutico. Scegliere fra le diverse opzioni terapeutiche sulla base del profilo di rischio e beneficio, anche in funzione delle eventuali comorbidità, riportate in figura. Se la terapia può indurre ipoglicemia, prescrivere l'uso di presidi per l'automonitoraggio. Quando la compliance può essere un problema, prediligere farmaci in monosomministrazione.
- 4. Usare la triplice terapia** quando le associazioni precedentemente prescritte non sono in grado di mantenere il controllo dell'emoglobina glicata prescelta; non esistono studi di confronto che mostrino la superiorità di uno schema rispetto a un altro.
- 5. In ogni passaggio valutare** la possibilità di un inizio precoce della terapia insulinica.

Vascular disease: preterAx and diamicroN-MR Controlled Evaluation) (61), ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes) (62), VADT (Veterans Affairs Diabetes Trial) (63) e ORIGIN (Outcome Reduction with an Initial Glargine Intervention) (64). Nello studio ADVANCE, si è osservata una riduzione significativa pari al 10% dell'endpoint primario (eventi micro- e macrovascolari) nel gruppo trattato in modo intensivo. Questo risultato era attribuibile alla significativa riduzione degli eventi micro-vascolari dovuta principalmente a una riduzione dell'insorgenza o della progressione di una nefropatia pre-esistente, mentre non si è osservata alcuna riduzione significativa dell'obiettivo composito macro-vascolare (mortalità cardiovascolare, infarto del miocardio non fatale e ictus non fatale) rispetto al gruppo in trattamento standard (61). Nello studio ACCORD, si è osservata una riduzione non significativa pari al 10% dell'endpoint composito primario (mortalità cardiovascolare, infarto del miocardio non fatale e ictus non fatale) nel gruppo trattato in modo intensivo, mentre si è riscontrato un significativo aumento della mortalità globale che ha determinato l'interruzione del braccio glicemico dello studio con 17 mesi di anticipo rispetto alla data prevista (62). Nello studio VADT, si è osservata una riduzione non significativa pari al 12% dell'endpoint composito primario che includeva una serie di eventi cardiovascolari (infarto del miocardio non fatale, ictus non fatale, mortalità cardiovascolare, interventi di rivascularizzazione per patologie coronariche, cerebrovascolari o vascolari periferiche, insorgenza o peggioramento di insufficienza cardiaca, amputazione per gangrena ischemica) nel gruppo trattato in modo intensivo (60). Nello studio ORIGIN, non si è osservata alcuna riduzione significativa dell'endpoint composito primario (mortalità cardiovascolare, infarto del miocardio non fatale e ictus non fatale) nel gruppo trattato in modo intensivo con insulina glargine rispetto al gruppo in trattamento standard con ipoglicemizzanti orali (64).

Successive subanalisi degli studi UKPDS, ADVANCE, ACCORD e VADT, hanno evidenziato che il trattamento intensivo sia vantaggioso per i soggetti con HbA_{1c} <64-69 mmol/mol o 8-8,5%, con durata della malattia <5 anni, senza storia clinica di complicanze micro-vascolari e cardiovascolari (65). Lo stretto controllo della glicemia comporta, con alcuni farmaci, un aumento del rischio di ipoglicemia. Episodi di grave ipoglicemia negli studi UKPDS, ADVANCE, ACCORD e VADT erano associati a un incremento del rischio di eventi cardiovascolari fatali e non fatali (65,66), ma non erano la causa dell'aumento di mortalità che ha interrotto lo studio ACCORD. Lo stretto controllo della glicemia comporta un aumento ponderale, più evidente con la terapia insulinica e con le sulfoniluree (55,61,63).

Nessuno di questi studi era stato disegnato per confrontare l'utilizzo dei diversi approcci farmacologici, con esclusione dell'ADVANCE (gliclazide contro altre terapie) (61) e ORIGIN, (insulina glargine contro altre terapie orali) (64) che tuttavia non hanno mostrato differenze significative sugli eventi cardiovascolari.

Nei primi dati provenienti dall'UKPDS la riduzione di ogni punto percentuale dell' HbA_{1c} aveva dimostrato di ridurre del 14% del rischio di infarto del miocardio, del 12% per ictus cerebrali, del 16% per scompenso cardiaco e del 21% delle morti legate al diabete (55), senza tuttavia una significativa differenza fra i pazienti trattati in modo intensivo (con qualunque terapia, esclusa la metformina) (68) e i pazienti trattati in modo non intensivo. Dopo il termine dello studio tutti i pazienti arruolati, indipendentemente dal gruppo di provenienza, sono stati trattati in modo intensivo, raggiungendo un controllo metabolico simile, per i successivi 10 anni. Il riesame dei tassi d'infarto del miocardio e di mortalità ha dimostrato che il trattamento intensivo precoce (alla diagnosi) riduce il successivo rischio per eventi cardiovascolari (69), suggerendo così che un trattamento intensivo iniziato subito dopo la diagnosi di diabete può ridurre l'insorgenza a lungo termine di eventi micro- e macrovascolari.

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 (70-76). Dopo alcuni anni, la politerapia è spesso inevitabile. Nell'UKPDS, dopo 3 circa anni la metà dei pazienti aveva bisogno di un secondo farmaco per il controllo della glicemia e, dopo 9 anni, il 75% dei pazienti con HbA_{1c} pari a 7% era in politerapia (77).

Le più importanti linee-guida internazionali (53) suggeriscono l'impiego della metformina come trattamento iniziale preferenziale, salvo controindicazioni o intolleranza, in aggiunta alle modifiche di stile di vita quando queste da sole non hanno raggiunto e mantenuto un adeguato controllo metabolico. Il trattamento con metformina ha comprovate evidenze di efficacia e sicurezza, è poco costoso, e può ridurre il rischio di eventi cardiovascolari (68,69). Quando il trattamento con metformina non riesce a raggiungere o mantenere gli obiettivi glicemici, occorre aggiungere un altro ipoglicemizzante, ponendo al centro della scelta farmacologica la persona con diabete con le sue caratteristiche cliniche, gestionali e con le sue preferenze. Recenti metanalisi che hanno confrontato comparativamente l'efficacia delle varie classi di farmaci ipoglicemizzanti aggiunti alla terapia iniziale con metformina suggeriscono che le varie classi di farmaci ipoglicemizzanti inducono una riduzione i livelli di HbA_{1c} compresa tra 0,7 e 1,1% (78-80).

Di seguito, sono riportate le più importanti proprietà dei singoli farmaci o delle classi che possono influire nella scelta del trattamento individualizzato per la singola persona con diabete tipo 2.

Metformina

Il meccanismo d'azione della metformina coinvolge prevalentemente la riduzione della produzione epatica di glucosio (81,82). 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 in particolare nelle persone diabetiche in sovrappeso o obese (52,68,77,83). Nello studio UKPDS, la metformina ha determinato, a parità di controllo glicemico, un minor rischio di complicanze cardiovascolari e di mortalità totale, accompagnato da un ridotto numero di ipoglicemie e assenza di aumento ponderale (68,69). Tale evidenza è preceduta e confermata da vaste metanalisi (71-73,79,84-87). L'efficacia della metformina è dose-dipendente, raggiungendo il massimo con 2 g/die (88,89) ed è mantenuta anche in terapia di combinazione con secretagoghi (78-80,86-90), glitazoni (78-80,91-94), inibitori dell'alfa-glucosidasi (78,80,93,94), gliptine (inibitori dell'enzima Dipeptidil-Peptidasi IV) (78-80,93,94) e analoghi del GLP-1 (78,80,93,94). La terapia con metformina deve sempre accompagnare tutte le scelte terapeutiche successive, inclusa l'insulina (95), con il dosaggio ottimale di 2 g/die. Nello studio HOME (Hyperinsulinemia: the Outcome of its Metabolic Effects), la terapia combinata metformina più insulina, confrontata con solo insulina, ha determinato, dopo un follow-up di 4,3 anni, un minore incremento ponderale, una riduzione dei valori di HbA_{1c}, del fabbisogno insulinico e degli eventi macrovascolari ma non di quelli micro-vascolari (95).

All'inizio della terapia circa il 10% dei pazienti riferisce diarrea e altri disturbi gastrointestinali (70,71), ma la percentuale si riduce se la terapia viene iniziata a basso dosaggio per 4-6 settimane. E' stata descritta la comparsa di episodi di acidosi lattica grave con un'incidenza stimata in 4,3 casi per 100.000 pazienti-anno (96), che ne controindica l'utilizzo in pazienti a rischio di insufficienza renale acuta (intervento chirurgico, utilizzo di mezzo di contrasto iodato) o con insufficienza renale cronica (GFR stimato $<60 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1,73 \text{ m}^{-2}$). Il farmaco è utilizzabile, secondo alcuni, con cautela fino a $30 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1,73 \text{ m}^{-2}$, purché siano attentamente considerati i fattori di rischio di peggioramento della funzione renale (97). Non ci sono evidenze da studi prospettici comparativi o da studi di coorte osservazionali che il trattamento con metformina sia associato a un aumentato rischio di acidosi lattica o ad aumento dei livelli di lattato, rispetto ad altri trattamenti antiperglicemici (96).

La fenformina è un'altra biguanide con efficacia ipoglicemizzante pari alla metformina ma con ben più elevato rischio di acidosi lattica fatale (98), che ha comportato il suo ritiro dalla farmacopea in molti stati. In Italia l'associazione contenente fenformina è stata ritirata dal mercato nell'ottobre 2013.

Acarbosio

Gli inibitori dell'alfa-glucosidasi, agendo sull'enzima che scinde i carboidrati complessi e i disaccaridi trasformandoli in monosaccaridi, ritardano l'assorbimento dei carboidrati dal tratto gastrointestinale riducendo conseguentemente le escursioni glicemiche postprandiali. L'acarbosio è un'alternativa efficace nella terapia orale del diabete tipo 2, in particolare, aggiunto a metformina, determina una riduzione dell'emoglobina glicata dello 0,6-0,7% (78,80,93,94,100-102). In uno studio di non inferiorità condotto in Cina su 784 soggetti con diabete tipo 2 di neodiagnosi randomizzati a ricevere acarbosio 100 mg x 3/die (n = 361) o metformina 1500 mg/die (n = 350) in monoterapia per 24 settimane, il trattamento con acarbosio ha dimostrato una efficacia non inferiore al trattamento con metformina nel migliorare il controllo metabolico (riduzione di HbA_{1c} -1,11% con acarbosio e -1,12% con metformina) (102). L'acarbosio come la metformina, e al contrario di altre terapie farmacologiche, non ha effetti negativi sul peso corporeo e non causa ipoglicemie. Può essere utilizzato in pazienti con insufficienza epatica e con insufficienza renale sino a un GFR stimato $>25 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1,73 \text{ m}^{-2}$ (vedi **Tabella 14**). Può provocare effetti collaterali gastrointestinali (diarrea, flatulenza) che spesso interferiscono sull'adesione alla terapia. E' efficace nella prevenzione del diabete nei soggetti con IGT (103) con probabili effetti anche sulla riduzione del rischio cardiovascolare (104,105).

Tiazolidinedioni (glitazoni)

I tiazolidinedioni, più comunemente definiti glitazoni, sono agonisti del recettore PPAR- γ (alcuni debolmente anche del PPAR- α), recettore nucleare presente in molti

Tabella 14. Terapia non insulinica nel diabete tipo 2 con insufficienza renale cronica

Stadio IRC	LIEVE	MODERATA	GRAVE	DIALISI
eGFR	eGFR >60	60 >eGFR >30	30 >eGFR >15	eGFR <15
Metformina	almeno 2 g	non indicato (utilizzabile)	NO	NO
Acarbosio	da titolare	da titolare	NO	NO
Sitagliptin	100 mg x 1	50 mg x1	25 mg x 1	25 mg x 1
Vildagliptin	50 mg x 2	50 mg x 1	50 mg x 1	50 mg x 1
Saxagliptin	5 mg x 1	2,5 mg x 1	2,5 mg x 1	NO
Linagliptin	5 mg x 1	5 mg x 1	5 mg x 1	5 mg x 1
Exenatide	da titolare	cautela	NO	NO
Liraglutide	da titolare	NO	NO	NO
Lixisenatide	da titolare	cautela	NO	NO
Sulfoniluree	da titolare	NO (1)	NO	NO
Repaglinide	da titolare	non indicato (utilizzato)	NO	NO
Pioglitazone	da titolare	da titolare	da titolare	NO

(1) Alcune sulfoniluree (gliquidone, glipizide e gliclazide) hanno metabolismo prevalentemente epatico, ma non sono state studiate in insufficienza renale e non hanno quindi l'indicazione.

Con la dizione "da titolare" si intende che la dose deve essere titolata sulla base della efficacia/tollerabilità sul singolo paziente, indipendentemente dalla condizione di insufficienza renale.

tessuti ma prevalentemente negli adipociti. Attualmente, in Europa è disponibile il solo il pioglitazone, anche in associazione con metformina 850 mg o glimepiride. Diversi studi randomizzati e controllati (78-80,91-94,107-110) hanno dimostrato che l'efficacia del pioglitazone è simile a quella delle altre terapie orali, sia in monoterapia sia in combinazione con metformina o secretagoghi. L'efficacia massima dei glitazoni è raggiunta in un tempo più lungo (4-6 settimane). Il trattamento con glitazoni non induce ipoglicemia ma provoca un incremento ponderale (78-80,91-94).

Nello studio PROactive (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events) di outcome cardiovascolare condotto in soggetti con diabete tipo 2 di età inferiore a 75 anni e preesistente malattia macrovascolare, il trattamento con pioglitazone era associato con una significativa riduzione dell'endpoint composito secondario, costituito da mortalità generale, infarto miocardico non fatale e ictus (HR: 0,84, IC 95% 0,72-0,98) in un follow-up medio di 34,5 mesi (111). Questo studio ha mostrato un aumento dei ricoveri per scompenso cardiaco nel gruppo in trattamento con pioglitazone senza tuttavia incremento della mortalità in questo studio per insufficienza cardiaca (112,113). Successive metanalisi hanno confermato l'incremento del rischio per scompenso cardiaco nei soggetti diabetici in trattamento con pioglitazone (114,115). Il rischio di sviluppare scompenso cardiaco, probabilmente

secondario a ritenzione idrica (116,117), ne controindica l'uso nei pazienti con insufficienza cardiaca o a rischio per tale complicanza (NYHA stadi da I a IV). Il rischio di edema e di scompenso cardiaco sono incrementati dal contemporaneo uso di pioglitazone e insulina (112,113). L'altro farmaco appartenente alla classe dei glitazoni, il rosiglitazone, non è più disponibile per via del riscontro di un aumentato rischio d'infarto del miocardio (118-121).

Il trattamento con pioglitazone è stato recentemente associato a un possibile aumento rischio di cancro della vescica (122,123) che ha indotto le autorità regolatorie a controindicarne l'impiego in caso di carcinoma della vescica in fase attiva o anamnesi positiva per carcinoma della vescica e in presenza di ematuria macroscopica di natura non accertata. Sono stati riportati casi post-marketing di nuova insorgenza o peggioramento di edema maculare diabetico con diminuzione dell'acuità visiva in soggetti in trattamento con i glitazoni, incluso pioglitazone, in particolare in chi era in trattamento combinato con insulina (124). In una metanalisi di 10 trial clinici randomizzati che includevano 13.715 partecipanti, è stato osservato che il trattamento con glitazoni nelle donne, ma non negli uomini, è associato a un rischio di fratture ossee di 2,23 (IC 95% 1,65-3,01) maggiore rispetto ai controlli (125). Il rischio di fratture deve essere preso in considerazione nella terapia a lungo termine nelle donne trattate con pioglitazone, in particolare nel periodo post-menopausa. Il pioglitazone può essere utilizzato in pazienti con insufficienza renale, senza aggiustamenti della dose (vedi [Tabella 14](#)), sino a un eGFR di 5 ml/min/1,73 m² (vedi [Tabella 14](#)).

Sulfoniluree e glinidi

Le sulfoniluree e le glinidi esercitano la loro azione ipoglicemizzante stimolando la secrezione in modo glucosio-indipendente attraverso il legame a un recettore presente sulle beta-cellule (*SulphonylUrea Receptor 1*) evocando un'immediata liberazione d'insulina dai granuli intracellulari e sostenendo un rilascio prolungato dei granuli di nuova sintesi (126,127). Le sulfoniluree sono in grado di determinare una riduzione dei livelli di HbA_{1c} pari a 1,5% in monoterapia rispetto al placebo (128) e di 0,8-1,6 quando aggiunta ad altro ipoglicemizzante orale (78-80,93,94,129). Il trattamento con sulfoniluree si associa a maggior rischio di ipoglicemie, a incremento ponderale (78-80,93,94,129) e limitata persistenza dell'efficacia (107). Studi di confronto tra glibenclamide e altri secretagoghi (clorpropamide, glimepiride, gliclazide MR, glipizide, e repaglinide) suggeriscono che il trattamento con glibenclamide è associato a un maggior rischio di ipoglicemia rispetto ad altri secretagoghi (130-132). Il dibattito sulla sicurezza cardiovascolare delle sulfoniluree è iniziato sin dall'epoca in cui la tolbutamide è stata chiamata in causa per spiegare l'aumento di mortalità associato a eventi cardiovascolari dello studio UGPD (University Group Diabetes Program) (133). I dati dello studio UKPDS, al contrario, hanno mostrato che il trattamento intensivo con sulfoniluree si accompagnava, rispetto a quello standard, a una significativa riduzione delle complicanze micro-vascolari e a una tendenza non significativa a una riduzione dell'infarto miocardico (55). Il follow-up dello studio UKPDS confermava una diminuzione sia della mortalità sia dell'incidenza d'infarto miocardico nel gruppo trattato con SU e/o insulina (69). Analogamente, nello studio ADVANCE (Action in diabetes and Vascular disease: preterAx and diamicroN-MR Controlled Evaluation), condotto su 11.140 pazienti con DMT2, il gruppo in trattamento intensivo basato sull'impiego generalizzato di gliclazide MR, ha evidenziato, rispetto al trattamento standard, una significativa riduzione degli eventi micro-vascolari e una non significativa tendenza a una riduzione degli eventi cardiovascolari maggiori (mortalità cardiovascolare, infarto miocardico non fatale e ictus non fatale) (61). Metanalisi di studi clinici randomizzati hanno confermato l'assenza di rischio per eventi cardiovascolari maggiori (mortalità cardiovascolare, infarto miocardico non fatale e ictus non fatale) nei soggetti trattati con sulfoniluree (121,134). Dobbiamo tuttavia attendere i risultati di trial clinici randomizzati appropriati, come lo studio TOSCA.IT (Thiazolidinediones Or Sulphonylureas and Cardiovascular Accidents Intervention Trial), condotto dalla SID in collaborazione con l'AMD, per poter avere dati solidi su tale aspetto. Merita di essere sottolineato come dati recenti suggeriscano che il trattamento con inibitori di DPP4 sia associato a una minore incidenza di eventi cardiovascolari maggiori rispetto al trattamento con sulfoniluree (134).

I dati concernenti il rapporto efficacia/sicurezza delle glinidi (repaglinide e nateglinide, quest'ultimo non in commercio in Italia) sono molto più ridotti rispetto a quelli disponibili per le sulfoniluree. La repaglinide è un potente secretagogo a breve durata d'azione che agisce simulando la prima fase di secrezione insulinica (135). La repaglinide ha efficacia simile alle sulfoniluree (78,80,93,94) con un maggiore effetto sull'iperglicemia postprandiale e un minore rischio di ipoglicemia rispetto alla glibenclamide (135,136); ha eliminazione prevalentemente epatica e può essere pertanto impiegata in pazienti con insufficienza renale (fino a 20-30 ml/min/1,73 m²) (137), anche se non esiste tale indicazione in scheda tecnica. Anche con repaglinide si riscontra un incremento ponderale (78,80,94). Dagli studi osservazionali non sono emerse differenze significative nei pazienti trattati con repaglinide o metformina riguardo il rischio di mortalità per tutte le cause, mortalità cardiovascolare e per l'endpoint composito, indipendentemente dalla presenza di un pregresso evento cardiaco (138). Sostanzialmente nessun farmaco di questa categoria (o per effettivo metabolismo renale, o per mancanza di studi, o per mancanza di indicazione in scheda tecnica) dovrebbe essere utilizzato in pazienti con insufficienza renale anche moderata (eGFR <60 ml/min/1,73 m²) (vedi **Tabella 14**).

Gliptine (Inibitori dall'enzima Dipeptidil-Peptidasi-4)

Gli inibitori di DPP-4 o gliptine (sitagliptin, vildagliptin, saxagliptin, linagliptin e alogliptin) esplicano la propria azione inibendo l'enzima DPP-IV determinando così l'aumento dei livelli circolanti di glucagon-like peptide (GLP)-1 e glucose-mediated insulinotropic polypeptide (GIP) prodotti, rispettivamente, dalle cellule L dell'intestino tenue distale e del colon e dalle cellule K del duodeno, digiuno e ileo (139). Diverse evidenze sperimentali dimostrano che GLP-1 e GIP potenziano la biosintesi e la secrezione d'insulina indotta dal glucosio (riducendo pertanto il rischio di ipoglicemia) e inibiscono la secrezione di glucagone (139-143). Le gliptine sono in grado di determinare una riduzione dei livelli di HbA_{1c} pari a circa 0,9% in monoterapia (143-151), di 0,7-0,8% quando aggiunte a metformina (78-80,94,143,151) o di 0,7-0,9% quando aggiunte ad altro ipoglicemizzante orale (79,84,143,152-156) senza differenze tra le varie molecole all'interno della classe (150,151). Il trattamento con gliptine non si associa a rischio di ipoglicemie (tranne che in combinazione con sulfoniluree) e a incremento ponderale (78-80,94,151-156).

Due recenti trial hanno valutato la sicurezza cardiovascolare delle gliptine. Nello studio SAVOR-TIMI 53 (Saxagliptin Assessment of Vascular Outcomes Recorded in Patients with Diabetes Mellitus [SAVOR]-Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) condotto su 16.492 diabetici tipo 2 con storia clinica di precedenti malattie cardiovascolari o con multipli fattori di rischio cardiovascolari seguiti per un follow-up di 2,1 anni, il trattamento con saxagliptin non ha determinato un incremento né una riduzione dell'endpoint primario (mortalità cardiovascolare, infarto del miocardio non fatale e ictus non fatale) rispetto al gruppo in trattamento standard (hazard ratio con saxagliptin, 1,00; IC 95% 0,89-1,12; p = 0,99 per la superiorità; p <0,001 per la non inferiorità) (157). Nello studio è stato rilevato un minimo incremento, statisticamente significativo, del tasso di ospedalizzazione per scompenso cardiaco nei pazienti trattati con saxagliptin (3,5 vs. 2,8%), senza che lo stesso fosse accompagnato da un aumento della mortalità. Il dato deve essere considerato nel contesto di multipli test statistici che possono aver provocato un risultato falsamente positivo. L'assenza di dati per altre molecole non permette inoltre di chiarire se si tratti di un eventuale effetto di classe (154). I tassi di incidenza di pancreatite acuta sono risultati simili nei due gruppi di trattamento (0,3% con saxagliptin e 0,2% nel gruppo di controllo, p = 0,42) (157).

Nello studio Examination of Cardiovascular Outcomes with Alogliptin versus Standard of Care (EXAMINE) condotto su 5380 diabetici tipo 2 con recente evento (15-90 giorni) di sindrome coronarica acuta seguiti per un follow-up di 18 mesi, il trattamento con alogliptin (non ancora disponibile in Italia) non ha determinato un incremento né una riduzione dell'endpoint primario (mortalità cardiovascolare, infarto del miocardio non fatale e ictus non fatale) rispetto al gruppo in trattamento standard (hazard ratio con alogliptin, 0,96; p <0,001

per la non inferiorità) (158). I tassi di incidenza di pancreatite acuta sono risultati simili nei due gruppi di trattamento (0,4% con alogliptin e 0,3% nel gruppo di controllo, $p = 0,50$) (158).

In una metanalisi di studi clinici randomizzati della durata >24 settimane in cui sono stati inclusi 70 trial con un numero complessivo di 41.959 pazienti e con una esposizione di 41.307 pazienti per anno (1278), il trattamento con gliptine era associato a una significativa riduzione dell'endpoint primario (mortalità cardiovascolare, infarto del miocardio non fatale e ictus non fatale) rispetto al gruppo di controllo (Mantel-Haenzel odds ratio 0,71 [0,59;0,86]; $p < 0,001$) (159).

In una metanalisi di studi clinici randomizzati della durata >12 settimane in cui sono stati inclusi 109 trial con un numero complessivo di 68.318 pazienti e con una esposizione di 45.239 pazienti per anno, il trattamento con gliptine non era associato a un incremento dei casi di pancreatite rispetto al gruppo di controllo (Mantel-Haenzel odds ratio 0,93 [0,51;1,68]; $p = 0,81$) (160). Tutte le molecole appartenenti alla categoria delle gliptine possono essere utilizzate in pazienti con insufficienza renale anche grave (fino a 30 ml/min/1,73 m²) con adeguamento della dose (vedi [Tabella 14](#)). In particolare linagliptin, eliminato per il 90% immodificato per via entero-biliare, è utilizzabile senza adeguamento della dose in tutti i gradi di funzionalità epatica e renale ed è probabilmente in grado di ridurre l'albuminuria (161).

Agonisti del recettore del GLP-1

Gli agonisti del recettore del GLP-1 o analoghi del GLP-1 (exenatide, liraglutide, exenatide LAR, e lixisenatide) esplicano la propria azione potenziando la biosintesi e la secrezione di insulina indotta dal glucosio (riducendo pertanto il rischio di ipoglicemia), inibendo la secrezione di glucagone, rallentando lo svuotamento gastrico e riducendo l'appetito (139-142). Gli agonisti del recettore del GLP-1 sono in grado di determinare una riduzione dei livelli di HbA_{1c} pari a 0,9-1,1% in monoterapia (162,163), di 1,0-1,2% quando aggiunti a metformina (78,80,94,151) o di 1,0-1,5% quando aggiunte ad altri ipoglicemizzanti orali (152,153,155,156,164,165). Studi di confronto testa a testa suggeriscono che gli analoghi a emivita più lunga (liraglutide, exenatide LAR) inducano una maggiore riduzione di HbA_{1c} e di glicemia a digiuno rispetto agli analoghi del GLP-1 a emivita più breve (exenatide, lixisenatide) (166-170). D'altra parte, gli analoghi del GLP-1 a emivita più breve (exenatide, lixisenatide) mostrano un effetto più marcato sullo svuotamento gastrico (171,172), che si traduce in una maggiore riduzione della glicemia postprandiale in concomitanza con il pasto prima del quale è eseguita la somministrazione rispetto agli analoghi del GLP-1 a emivita più lunga (liraglutide, exenatide LAR). Nausea e vomito sono eventi lievi e transitori che si riscontrano nelle settimane iniziali di trattamento con i GLP-1RA (166-170).

Il trattamento con agonisti del recettore del GLP-1 induce un significativo calo ponderale (78,80,94,151-153,155,156,173-175) e una significativa riduzione della pressione arteriosa (173,175,176). Il trattamento con agonisti del recettore del GLP-1 non si associa a rischio di ipoglicemie (tranne che in combinazione con sulfoniluree) (78,80,94,151-153,155,156).

In una metanalisi di studi clinici randomizzati della durata >24 settimane in cui sono stati inclusi 33 trial con un numero complessivo di 15.398 pazienti il trattamento con agonisti del recettore del GLP-1 era associato a una non significativa riduzione dell'endpoint primario (mortalità cardiovascolare, infarto del miocardio non fatale e ictus non fatale) rispetto ai comparatori (Mantel-Haenzel odds ratio 0,78 [0,54-1,13]; $p = 0,18$) (141). Tuttavia, il trattamento con agonisti del recettore del GLP-1 era associato a una significativa riduzione dell'endpoint primario rispetto al placebo (Mantel-Haenzel odds ratio 0,50 [0,27-0,93]; $p = 0,029$) e al pioglitazone (Mantel-Haenzel odds ratio 0,12 [0,015-10,99]; $p = 0,049$) (177).

In una metanalisi di studi clinici randomizzati o osservazionali della durata >12 settimane in cui sono stati inclusi 25 studi, il trattamento con agonisti del recettore del GLP-1 non era associato a un incremento dei casi di pancreatite (odds ratio 0,87 [0,64-1,17]; $p = 0,34$) o dei

casi di cancro (odds ratio 1,24 [0,68-2,27]; $p = 0,49$) rispetto al gruppo di controllo (178). Questa classe di farmaci è generalmente non indicata nei pazienti con insufficienza renale (vedi [Tabella 14](#)).

Gliflozine (inibitori del cotrasportatore di sodio-glucosio 2)

Il cotrasportatore di sodio-glucosio 2 (SGLT2) è una proteina espressa quasi esclusivamente nel rene ed è responsabile sino al 90% del riassorbimento del glucosio nel filtrato urinario (179,180). Gli inibitori di SGLT2 o gliflozine (dapagliflozin attualmente in classe C, canagliflozin, empagliflozin non ancora disponibili in Italia) sono una classe di recente sviluppo di farmaci che bloccano tale riassorbimento, lasciando che circa il 40% del glucosio filtrato venga eliminato con le urine (179,180). Una metanalisi di studi randomizzati di confronto della durata >12 settimane ha analizzato l'efficacia degli inibitori di SGLT2 con il placebo (45 studi; $n = 11.232$) e con comparatori attivi (13 studi; $n = 5175$) (181). Gli inibitori di SGLT2 sono in grado di determinare una riduzione dei livelli di HbA_{1c} pari a 0,79% in monoterapia rispetto al placebo e di 0,61% quando aggiunta ad altro ipoglicemizzante orale (178). Il trattamento con inibitori di SGLT2 era associato a una significativa riduzione ponderale (-1,74 kg [IC, -2,03, -1,45 kg]), della pressione sistolica (-3,77 mmHg [IC, -4,65, -2,90 mmHg]) e della pressione diastolica (-1,75 mmHg [IC, -2,27, -1,23 mmHg]) rispetto al placebo (181). Il trattamento con inibitori di SGLT2 non si associa a rischio di ipoglicemie. Infezioni del tratto urinario e genitale sono risultati più comuni con gli inibitori SGLT2 (odds ratio, 1,42 [IC, 1,06-1,90] e 5,06 [IC, 3,44-7,45], rispettivamente) rispetto ai comparatori. Il trattamento con inibitori di SGLT2 era associato a una non significativa riduzione di eventi cardiovascolari (mortalità cardiovascolare, infarto del miocardio non fatale, ictus non fatale e ospedalizzazione per angina instabile) rispetto al placebo (odds ratio 0,89 [0,70-1,14]).

Insulina

Il diabete tipo 2 è caratterizzato da un progressivo declino della massa (182,183) e della funzione della beta-cellula (110,184,185). Già al momento della diagnosi di diabete tipo 2 circa il 50% della funzione della beta-cellula è perduto con una ulteriore perdita di funzione di 4-6% per anno (184,185). Pertanto in una fase più o meno precoce della storia naturale del diabete tipo 2 la terapia insulinica è necessaria. La terapia insulinica (vedi [Tabella 15](#)) nei soggetti con diabete tipo 2 corregge la glucotossicità e la lipotossicità e migliora l'azione periferica dell'insulina (186). Un precoce trattamento insulinico intensivo all'esordio della malattia con infusione continua d'insulina per via sottocutanea o con multiple iniezioni quotidiane può indurre una sostenuta euglicemia o una remissione prolungata in numero significativamente maggiore di soggetti rispetto a quelli trattati con ipoglicemizzanti orali associate a un recupero funzionale delle beta-cellule pancreatiche (187-191). Poiché la maggior parte dei soggetti con diabete tipo 2 mantiene una residua capacità di secernere insulina anche in stadi avanzati della malattia, il trattamento insulinico del diabete tipo 2 non richiede inizialmente i complessi e intensivi schemi di trattamento tipici del diabete tipo 1. Idealmente, il trattamento insulinico dovrebbe essere in grado di ottenere un buon controllo metabolico con il minore rischio possibile di ipoglicemia e d'incremento ponderale e con un semplice regime di titolazione.

Tabella 15. Terapia con insulina nel diabete tipo 2

1. Iniziare la terapia con insulina quando la terapia ipoglicemizzante non insulinica e l'intervento sullo stile di vita non sono in grado di ottenere il controllo della glicemia. Mantenere tuttavia sempre il supporto per il mantenimento dello stile di vita. Considerare l'inizio o l'aumento dell'insulina ogni 2-6 mesi, con l'obiettivo di raggiungere e mantenere nel tempo valori di HbA_{1c} prestabiliti, in genere <53 mmol/mol o 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 di >0,5% gli obiettivi glicemici. Continuare comunque la metformina. L'uso dei secretagoghi può essere continuato, almeno temporaneamente, durante la terapia insulinica. Anche l'acarbiosio può essere continuato. Prestare attenzione all'associazione con pioglitazone per l'aumentata ritenzione di liquidi.

5. Quando si avvia la terapia insulinica:

5.1. Iniziare preferibilmente con un'insulina basale come glargine, detemir, ILPS o umana NPH (con umana NPH il rischio di ipoglicemia è tuttavia maggiore), tenendo comunque in considerazione le diverse farmacocinetiche

oppure, in seconda analisi

5.2. Utilizzare direttamente uno schema basal-bolus

oppure, in terza analisi

5.3. Utilizzare un analogo rapido ai pasti

oppure, in casi particolari,

5.4. In presenza di gravi ed evidenti problemi di compliance, utilizzare una doppia somministrazione di insulina premiscelata (bifasica), tentando comunque di educare il paziente verso uno schema basal-bolus.

6. Iniziare l'insulina prescrivendo un regime di autotitolazione (aumento di 2 unità ogni 3 giorni fino all'obiettivo) oppure attraverso contatti settimanali (usando comunque uno schema simile). Controllare la glicemia anche negli altri momenti per identificare possibili altre cause di cattivo controllo.

7. Continuare il supporto al paziente, anche attraverso contatti telefonici, fino al raggiungimento dell'obiettivo glicemico.

8. Incoraggiare la somministrazione dell'insulina nel tessuto sottocutaneo della regione addominale (assorbimento veloce) e coscia (lento), considerando comunque braccio e glutei come valide alternative. Ricordarsi sempre che alcuni pazienti potrebbero non prediligere la somministrazione dell'insulina nella regione addominale per motivi culturali.

Ampi studi d'intervento con diversi regimi insulinici in combinazione con ipoglicemizzanti orali hanno dimostrato la non inferiorità in termini di controllo metabolico tra analoghi basali dell'insulina e analoghi ad azione rapida somministrati ai pasti o analoghi ad azione bifasica (192-194). Tuttavia, i regimi d'insulina basale erano associati a un minor numero di eventi ipoglicemici, a un minore incremento ponderale e a un maggior grado di soddisfazione per il trattamento da parte del paziente rispetto ai regimi con analoghi dell'insulina prandiali o premiscelati (192-194). Il trattamento con insulina basale fornisce una copertura insulinica relativamente uniforme per tutto il giorno e la notte, controllando i livelli glicemici principalmente attraverso la soppressione della produzione epatica di glucosio tra i pasti e durante il sonno (195). Le formulazioni d'insulina utilizzate per fornire una copertura insulinica basale sono l'insulina intermedia NPH (neutral protamine Hagedorn) e gli analoghi *long-acting* glargine, detemir, insulina lispro protamina (ILPS) e degludec. Studi clinici di confronto (196-199) e metanalisi di studi clinici (200,201) suggeriscono che l'insulina NPH e l'insulina glargine sono equamente efficaci nel raggiungere un buon controllo metabolico ma con il vantaggio che il trattamento con glargine è associato a un rischio di ipoglicemia notevolmente inferiore (196-202). Anche l'insulina detemir ha dimostrato nel confronto con la NPH una riduzione del rischio di ipoglicemia, una minore variabilità di azione e minore incremento ponderale che accompagna quasi ineluttabilmente il miglioramento del controllo della glicemia (201-204). Studi clinici di confronto (205-209) e metanalisi di studi clinici (210) in soggetti con diabete tipo 2 suggeriscono che l'insulina glargine e l'insulina detemir sono

equamente efficaci nel raggiungere un buon controllo metabolico ma con il vantaggio che il trattamento con detemir è associato a un minore incremento ponderale (205-210). Studi clinici di confronto tra l'insulina glargine o l'insulina detemir e l'insulina ILPS in soggetti con diabete tipo 2 in trattamento con ipoglicemizzanti orali hanno dimostrato la non-inferiorità del trattamento con l'insulina ILPS rispetto a glargine o detemir in termini di controllo metabolico (211,212,213,214) ma con il vantaggio che il trattamento con glargine era associato a un minore rischio di ipoglicemia notturne quando paragonata a LPS in doppia somministrazione. Nessuna differenza è stata riscontrata quando LPS veniva utilizzata in monosomministrazione (212,213,214). Studi clinici di confronto (215-218) e metanalisi di studi clinici (219) suggeriscono che l'insulina glargine e l'insulina degludec sono equamente efficaci nel raggiungere un buon controllo metabolico ma con il vantaggio che il trattamento con degludec è associato a un minore rischio di ipoglicemie (215-219).

Nello studio ORIGIN, di outcome cardiovascolare condotto su un'ampia casistica di 12537 soggetti con IFG, IGT o diabete tipo 2 di recente insorgenza (88% della casistica), età superiore a 50 anni e coesistenza di fattori di rischio per malattia macrovascolare, dopo un follow-up mediano di 6,2 anni si è osservata una simile incidenza di eventi cardiovascolari (mortalità cardiovascolare, infarto del miocardio non fatale e ictus non fatale) nel gruppo trattato in modo intensivo con insulina glargine rispetto al gruppo in trattamento standard con ipoglicemizzanti orali (hazard ratio, 1,02; IC 95%, 0,94-1,11; $p = 0,63$) (61). I tassi di ipoglicemia grave sono risultati bassi in entrambi i gruppi, anche se significativamente maggiori nel gruppo in trattamento con insulina glargine rispetto al gruppo in trattamento standard con ipoglicemizzanti orali (1,00 vs. 0,31 per 100 persona/anno, rispettivamente; $p < 0,001$). Anche l'incremento ponderale, seppur superiore nel gruppo trattato in modo intensivo con insulina glargine rispetto al gruppo in trattamento standard con ipoglicemizzanti orali, è stato modesto (rispettivamente +1,6 kg vs. -0,5 kg). Non è stata osservata alcuna differenza nell'incidenza di cancro tra i due gruppi di trattamento (hazard ratio, 1,00; IC 95%, 0,88-1,13; $p = 0,97$) (64).

Sebbene la maggior parte dei soggetti con diabete tipo 2 che richiedono insulina possa essere trattata con la sola insulina basale, un crescente numero di diabetici tipo 2 ha necessità di una intensificazione del trattamento insulinico con boli di insulina prandiale a causa del progressivo declino della secrezione di insulina. Questo supplemento d'insulina prandiale è di solito fornito da analoghi rapidi dell'insulina (lispro, aspart, glulisina) che offrono il vantaggio rispetto all'insulina regolare di potere essere assunte appena prima del pasto. Una metanalisi di studi clinici randomizzati e controllati che hanno confrontato l'uso d'insulina umana regolare con analoghi rapidi nel diabete tipo 2 (220) ha evidenziato come il trattamento con gli analoghi rapidi dell'insulina siano in grado di conseguire un migliore controllo metabolico in termini sia di HbA_{1c} sia di iperglicemia postprandiale senza significativi vantaggi sul rischio di ipoglicemie (220). I tre analoghi rapidi dell'insulina possono essere considerati "equivalenti" in rapporto all'indicazione terapeutica principale, poiché condividono lo stesso meccanismo d'azione, la stessa efficacia clinica e lo stesso profilo di sicurezza. Non esistono evidenze scientifiche che dimostrino differenze di farmacocinetica e di farmacodinamica tra lispro, aspart e glulisina (15-19). Un'insorgenza di effetto leggermente più rapida è stata dimostrata per glulisina in soggetti obesi con diabete tipo 2, sebbene ciò non si traduca in un beneficio clinico dimostrabile (16).

Bibliografia

1. DCCT. Early worsening of diabetic retinopathy in the Diabetes Control and Complications Trial. Arch Ophthalmol 1998;116:874-886
2. Wang PH, Lau J, and Chalmers TC. Metanalysis of effects of intensive blood-glucose control on late complications of type I Diabetes. Lancet 1993;341:1306-1309
3. DCCT. The effect of intensive treatment of Diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus, Diabetes Control and Complications Trial Research Group. N Engl J Med 1993;329:977-986
4. Nathan DM, Cleary PA, Backlund JY, et al. Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Study Research Group: Intensive Diabetes treatment and

- cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2005;22;353:2643-1653
5. Martin CL, Albers J, Herman WH, et al. DCCT/EDIC Research Group. Neuropathy among the Diabetes control and complications trial cohort 8 years after trial completion. *Diabetes Care* 2006;29:340-344
 6. Heinemann L, Heise T, Wahl LC, et al. Prandial glycaemia after a carbohydrate-rich meal in type I diabetic patients: using the rapid acting insulin analogue [Lys(B28), Pro(B29)] human insulin. *Diabet Med* 1996;13:625-629
 7. Lindholm A, McEwen J, Riis AP. Improved postprandial glycemic control with insulin aspart. A randomized double-blind cross-over trial in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 1999;22:801-805
 8. Rave K, Klein O, Frick AD, Becker RH. Advantage of premeal-injected insulin glulisine compared with regular human insulin in subjects with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2006;29:1812-1817
 9. Losek I, Roggen K, Heinemann I, et al. Insulin aspart has a shorter duration of action than human insulin over a wide dose-range. *Diabetes Obesity and Metabolism* 2012
 10. Home PD. The pharmacokinetics and pharmacodynamics of rapid-acting insulin analogues and their clinical consequences. *Diabetes Obes Metab* 2012;14:780-8
 11. Siebenhofer A, Plank J, Berghold A, et al. Short acting insulin analogues versus regular human insulin in patients with diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;19:CD003287
 12. Hermansen K, Dornhorst A, Sreenan S. Observational, open-label study of type 1 and type 2 diabetes patients switching from human insulin to insulin analogue basal-bolus regimens: insights from the PREDICTIVE study. *Curr Med Res Opin* 2009;25:2601-2608
 13. Ashwell SG, Amiel SA, Bilous RW, et al. Improved glycaemic control with insulin glargine plus insulin lispro: a multicentre, randomized, cross-over trial in people with type 1 diabetes. *Diabet Med* 2006;23:285-292
 14. Hermansen K, Fontaine P, Kukolja KK, et al. Insulin analogues (insulin detemir and insulin aspart) versus traditional human insulins (NPH insulin and regular human insulin) in basal-bolus therapy for patients with type 1 diabetes. *Diabetologia* 2004;47:622-629
 15. Tamàs G, Marre M, Astorga R, et al.; Insulin Aspart Study Group. Glycaemic control in type 1 diabetic patients using optimised insulin aspart or human insulin in a randomised multinational study. *Diabetes Res Clin Pract* 2001;54:105-114
 16. Bolli GB, Luzio S, Marzotti S, et al. Comparative pharmacodynamic and pharmacokinetic characteristics of subcutaneous insulin glulisine and insulin aspart prior to a standard meal in obese subjects with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2011;13:251-257
 17. Apidra (riassunto delle caratteristiche del prodotto). Accessibile al: www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000557/WC500025250.pdf
 18. Humalog (riassunto delle caratteristiche del prodotto). Accessibile al: www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000088/WC500050332.pdf
 19. NovoRapid (riassunto delle caratteristiche del prodotto). Accessibile al: www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000258/WC500030372.pdf
 20. Baroni MG, Giaccari A, De Micheli A, et al. 2012 Position Statement SID AMD SEDP sul principio di equivalenza per gli analoghi rapidi dell'insulina
 21. Levien TL, Baker DE, White JR Jr, et al. Insulin glargine: a new basal insulin. *Ann Pharmacother* 2002;36:1019-1027
 22. Vague P, Selam JL, Skeie S, et al. Insulin detemir is associated with more predictable glycemic control and reduced risk of hypoglycemia than NPH insulin in patients with type 1 diabetes on a basal-bolus regimen with premeal insulin aspart. *Diabetes Care* 2003;26:590-6
 23. Porcellati F, Rossetti P, Busciantella NR, et al. Comparison of pharmacokinetics and dynamics of the long-acting insulin analogs glargine and detemir at steady state in type 1 diabetes: a double-blind, randomized, crossover study. *Diabetes Care* 2007;30:2447-52
 24. Koehler G, Treiber G, Wutte A, et al. Pharmacodynamics of the long-acting insulin analogues detemir and glargine following single doses and under steady-state conditions in patients with type 1 diabetes. *Diabetes, Obesity and Metabolism, Diabetes Obes Metab* 2004;16:57-62
 25. Heller S, Koenen C, Bode B. Comparison of insulin detemir and insulin glargine in a basal-bolus regimen, with insulin aspart as the mealtime insulin, in patients with type 1 diabetes: a 52-week, multinational, randomized, open-label, parallel-group, treat-to-target noninferiority trial. *Clin Ther* 2009;31:2086-97
 26. Palmer AJ, Roze S, Valentine WJ, et al. Cost effectiveness of detemir-based basal/bolus therapy versus NPH based basal/bolus therapy for type 1 diabetes in a UK setting: an economic analysis based on metanalysis results of four clinical trial. *Curr Med Res Opin* 2004;20:1729 1746
 27. Bolli GB, Songini M, Trovati M, et al. Lower fasting blood glucose, glucose variability and nocturnal hypoglycaemia with glargine vs NPH basal insulin in subjects with type 1 diabetes. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2009;19:571 9
 28. Danne T, Philotheou A, Goldman D, et al. A randomized trial comparing the rate of hypoglycemia-assessed using continuous glucose monitoring-in 125 preschool children with type 1 diabetes treated with insulin glargine or NPH insulin (the PRESCHOOL study). *Pediatr Diabetes* 2013;14:593-601
 29. Thalange N, Bereket A, Larsen J, et al. Treatment with insulin detemir or NPH insulin in children aged 2-5 yr with type 1 diabetes mellitus. *Pediatr Diabetes* 2011;12:632-41
 30. Mathiesen ER, Hod M, Ivanisevic M, et al.; on behalf of the Detemir in Pregnancy Study Group. Maternal

- efficacy and safety outcomes in a randomized, controlled trial comparing insulin detemir with NPH insulin in 310 pregnant women with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2012;35:2012-7
31. Laubner K, Molz K, Kerner W, et al. Daily insulin doses and injection frequencies of Neutral Protamine Hagedorn (NPH) insulin, insulin detemir and glargine in type 1 and type 2 diabetes.: a multicenter analysis of 51 964 patients from the German/Austrian DPV-Wiss database. *Diabetes Metab Res Rev* 2013 Dec 3
32. Gough SC, Harris S, Woo V, et al. Insulin degludec: overview of a novel ultra long-acting basal insulin. *Diabetes Obes Metab* 2013;15:301-9
33. Heise T, Hermanski L, Nosek L, et al. Insulin degludec: four times lower pharmacodynamic variability than insulin glargine under steady-state conditions in type 1 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2012;14:859-64
34. Heller S, Buse J, Fisher M, Garg S, et al.; BEGIN Basal-Bolus Type 1 Trial Investigators. Insulin degludec, an ultra-longacting basal insulin, versus insulin glargine in basal-bolus treatment with mealtime insulin aspart in type 1 diabetes (BEGIN Basal-Bolus Type 1): a phase 3, randomised, open-label, treat-to-target non-inferiority trial. *Lancet* 2012;21;379:1489-97
35. Bode BW, Buse JB, Fisher M, et al.; BEGIN Basal-Bolus Type 1 trial investigators. Insulin degludec improves glycaemic control with lower nocturnal hypoglycaemia risk than insulin glargine in basal-bolus treatment with mealtime insulin aspart in type 1 diabetes (BEGIN Basal-Bolus type 1): 2-year results of a randomized clinical trial. *Diabet Med* 2013;30:1293-7
36. Bode BW, Steed RD, Davidson PC. Reduction in severe hypoglycemia with longterm continuous subcutaneous insulin infusion in type I Diabetes *Diabetes Care* 1996;19:324-327
37. Eichner HL, Selam JL, Holleman CB, et al. Reduction of severe hypoglycemic events in type I (insulin dependent) diabetic patients using continuous subcutaneous insulin infusion. *Diabetes Res* 1988;8:189-193
38. Hoogma RP, Hammond PJ, Gomis R, et al.; 5-Nations Study Group. Comparison of the effects of continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) and NPH-based multiple daily insulin injections (MDI) on glycaemic control and quality of life: results of the 5-nations trial. *Diabet Med* 2006;23:141-147
39. Bolli GB, Kerr D, Thomas R, et al. Comparison of a multiple daily insulin injection regimen (basal once-daily glargine plus mealtime lispro) and continuous subcutaneous insulin infusion (lispro) in type 1 diabetes: a randomized open parallel multicenter study. *Diabetes Care* 2009;32:1170-6
40. Hirsch IB, Bode BW, Garg S, et al.; Insulin Aspart CSII/MDI Comparison Study Group. Continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) of insulin aspart versus multiple daily injection of insulin aspart/insulin glargine in type 1 diabetic patients previously treated with CSII. *Diabetes Care* 2005;28:533-8
41. Doyle EA, Weinzimmer SA, Steffen AT, et al. A randomized, prospective trial comparing the efficacy of continuous subcutaneous insulin infusion with multiple daily injections using insulin glargine. *Diabetes Care* 2004;27:1554-8
42. Misso ML, Egberts KJ, Page M, et al. Continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) versus multiple insulin injections for type 1 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;20;(1):CD005103
43. Yeh HC, Brown TT, Maruthur N, et al. Comparative effectiveness and safety of methods of insulin delivery and glucose monitoring for diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2012;4;157:336-47
44. Cummins E, Royle P, Snaith A, et al. Clinical effectiveness and cost-effectiveness of continuous subcutaneous insulin infusion for Diabetes: systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2010;14(11)
45. Continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) pumps for type 1 and type 2 adult diabetic populations: an evidence-based analysis. Health Quality Ontario. Ont Health Technol Assess Ser 2009;9:1-58
46. Agency for Healthcare research and Quality (US) Johns Hopkins University Evidence-based Practice Center Rockville (MD). Methods for Insulin Delivery and Glucose Monitoring: Comparative Effectiveness. Comparative Effectiveness Reviews, No. 57. July 2012. Report No.: 12-EHC036-EF
47. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Continuous subcutaneous insulin infusion for the treatment of diabetes mellitus. London (UK): National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE); 2008 Jul. 30 p. (Technology appraisal guidance; no. 151)
48. Documento di consenso sulla prescrizione e gestione della terapia con microinfusori della regione Lazio redatto dalle società scientifiche di diabetologia SID/AMD/SIEDP (www.siditalia.it, www.aemmedi.it, www.siedp.it)
49. Szybowska A, Ramotowska A, Dzygalo K, et al. Beneficial effect of real-time continuous glucose monitoring system on glycaemic control in type 1 diabetic patients: systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Eur J Endocrinol* 2012;166:576
50. Choudhary P, Shin J, Wang Y, et al. Insulin pump therapy with automated insulin suspension in response to hypoglycemia: reduction in nocturnal hypoglycemia in those at greatest risk. *Diabetes Care* 2011;34:2023-2025
51. Ly T, Nicholas JA, Retterath A, et al. Effect of sensor-augmented insulin pump therapy and automated insulin suspension vs standard insulin pump therapy on hypoglycemia in patients with type 1 diabetes. A randomized clinical trial. *JAMA* 2013;25;310:1240-7
52. Bergenstal RM, Klonoff DC, Garg SK, et al. Threshold-based insulin -pump interruption for reduction of hypoglycemia. *N Engl J Med* 2013;369:224-32
53. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, et al.; American Diabetes Association (ADA); European Association for the Study of Diabetes (EASD). Management of hyperglycemia in type 2 diabetes.: a patient-centered approach. Position Statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care* 2012;35:1364-1379
54. Stratton IM, Adler AI, Neil HA, et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular

- complications of type 2 diabetes. (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ* 2000;21:405-412
55. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes. (UKPDS 33). *UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Lancet* 1998;352:837-853
56. Shichiri M, Kishikawa H, Ohkubo, et al. Long-term results of the Kumamoto Study on optimal Diabetes control in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2000;23(Suppl 2):B21-B29
57. Ohkubo Y, Kishikawa H, Araki E, et al. Intensive insulin therapy prevents the progression of diabetic microvascular complications in Japanese patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus: a randomized prospective 6-year study. *Diabetes Res Clin Pract* 1995;28:103-117
58. ACCORD Study Group; ACCORD Eye Study Group, Chew EY, Ambrosius WT, Davis MD, Danis RP, Gangaputra S, Greven CM, Hubbard L, Esser BA, Lovato JF, Perdue LH, Goff DC Jr, Cushman WC, Ginsberg HN, Elam MB, Genuth S, Gerstein HC, Schubart U, Fine LJ. Effects of medical therapies on retinopathy progression in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2010;363:233-44
59. Zhu CH, Zhang SS, Kong Y, et al. Effects of intensive control of blood glucose and blood pressure on microvascular complications in patients with type II diabetes mellitus. *Int J Ophthalmol* 2013;6:141-5
60. Ismail-Beigi F, Craven T, Banerji MA, et al.; ACCORD trial group. Effect of intensive treatment of hyperglycaemia on microvascular outcomes in type 2 diabetes: an analysis of the ACCORD randomised trial. *Lancet* 2010;376:419-30
61. The ADVANCE Collaborative group intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2005;358:2560-2572
62. the action to control cardiovascular risk in diabetes study group effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:2545-2559
63. Duckworth W, Abraira C, Moritz T, et al. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2005;360:129-139
64. Gerstein HC, Bosch J, Dagenais GR, et al.; ORIGIN Trial Investigators. Basal insulin and cardiovascular and other outcomes in dysglycemia. *N Engl J Med* 2012;367:319-328
65. Turnbull FM, Abraira C, Anderson RJ, et al. Intensive glucose control and macrovascular outcomes in type 2 diabetes. *Diabetologia* 2009;52:2288-98
66. Mannucci E, Monami M, Lamanna C, et al. Prevention of cardiovascular disease through glycemic control in type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2009;19:604-12
67. Zoungas S, Patel A, Chalmers J, et al. Severe hypoglycemia and risks of vascular events and death. *N Engl J Med* 2010;363:1410-8
68. 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
69. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, et al. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;15:1577-1589
70. Johansen K. Efficacy of metformin in the treatment of NIDDM. *Metanalysis. Diabetes Care* 1999;22:33-37
71. Campbell IW, Howlett HCS. Worldwide experience of metformin as an effective glucose lowering agent: a metanalysis. *Diabetes Metab Rev* 1995;11(Suppl 1):S57-S62
72. Melchior WR, Jaber LA. Metformin: an antihyperglycemic agent for treatment of type II Diabetes *Ann Pharmacother* 1996;30:158-164
73. Donnan PT, MacDonald TM, Morris AD. Adherence to prescribed oral hypoglycaemic medication in a population of patients with type 2 diabetes: a retrospective cohort study. *Diabet Med* 2002;4:279-284
74. Sclar DA, Robison LM, Skaer TL, et al. Sulfonylurea pharmacotherapy regimen adherence in a Medicaid population: influence of age, gender, and race. *Diabetes Educ* 1999;4:531-532,535,537-538
75. Venturini F, Nichol MB, Sung JC, et al. Compliance with sulphonylureas in a health maintenance organization: a pharmacy record-based study. *Ann Pharmacother* 1999;3:281-288
76. Evans JM, Donnan PT, Morris AD. Adherence to oral hypoglycaemic agents prior to insulin therapy in type 2 diabetes. *Diabet Med* 2002;8:685-688
77. Turner RC, Cull CA, Frighi V, et al. Glycemic control with diet, sulfonylurea, metformin, or insulin in patients with type 2 diabetes mellitus: progressive requirement for multiple therapies (UKPDS 49). *UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. JAMA* 1999;281:2005-2012
78. Phung OJ, Scholle JM, Talwar M, et al. Effect of noninsulin antidiabetic drugs added to metformin therapy on glycemic control, weight gain, and hypoglycemia in type 2 diabetes. *JAMA* 2010;303:1410-8
79. Bennett WL, Maruthur NM, Singh S, et al. Comparative effectiveness and safety of medications for type 2 diabetes: an update including new drugs and 2-drug combinations. *Ann Intern Med* 2011;154:602-613
80. Liu SC, Tu YK, Chien MN, Chien KL. Effect of antidiabetic agents added to metformin on glycaemic control, hypoglycaemia and weight change in patients with type 2 diabetes: a network meta-analysis. *Diabetes Obes Metab* 2012;14:810-20
81. DeFronzo RA, Barzilai N, Simonson DC. Mechanism of metformin action in obese and lean noninsulin-dependent diabetic subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 1991;73:1294-301
82. Stumvoll M, Nurjhan N, Perriello G, et al. Metabolic effects of metformin in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1995;333:550-4
83. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. UKPDS 28: A randomised trial of efficacy of early addition of metformin in sulfonylurea treated type 2 diabetes. *Diabetes Care* 1998;1:87-92
84. Sherifali D, Nerenberg K, Pullenayegum E, et al. The effect of oral antidiabetic agents on A1C levels: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Care* 2010;33:1859-64

85. Lamanna C, Monami M, Marchionni N, Mannucci E. Effect of metformin on cardiovascular events and mortality: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Diabetes Obes Metab* 2011;13:221-8
86. Roumie CL, Hung AM, Greevy RA, et al. Comparative effectiveness of sulfonylurea and metformin monotherapy on cardiovascular events in type 2 diabetes mellitus: a cohort study. *Ann Intern Med* 2012;157:601-10
87. Hirst JA, Farmer AJ, Ali R, et al. Quantifying the effect of metformin treatment and dose on glycemic control. *Diabetes Care* 2012;35:446-54
88. Garber AJ, Theodore D, Goodman A, Mills DJ, et al. Efficacy of metformin in type II diabetes: results of a double-blind, placebo-controlled, dose response trial. *Am J Med* 1997;103:491-497
89. Hermann LS, Schersten B, 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
90. Moses R, Slobodniuk R, Boyages S, et al. Effect of repaglinide addition to metformin monotherapy on glycemic control in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 1999;1:119-124
91. Patwardhan R, Salzman A. Effect of metformin and rosiglitazone combination therapy in patients with type 2 diabetes mellitus: a randomized controlled trial. *JAMA* 2000;283:1695-1702
92. Van Gaal LF, Jones NP. Addition of rosiglitazone to metformin is most effective in obese, insulin-resistant patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2003;5:163-170
93. Monami M, Lamanna C, Marchionni N, et al. Comparison of different drugs as add-on treatments to metformin in type 2 diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract* 2008;79:196-203
94. McIntosh B, Cameron C, Singh SR, et al. Second-line therapy in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin monotherapy: a systematic review and mixed-treatment comparison meta-analysis. *Open Med* 2011;5:e35-48
95. Kooy A, de Jager J, Lehert P, et al. Long-term effects of metformin on metabolism and microvascular and macrovascular disease in patients with type 2 diabetes mellitus. *Arch Intern Med* 2009;6:616-625
96. Salpeter SR, Greyber E, Pasternak GA, et al. Risk of fatal and nonfatal lactic acidosis with metformin use in type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;(4):CD002967
97. Lipska KJ, Bailey CJ, Inzucchi SE. Use of metformin in the setting of mild-to-moderate renal insufficiency. *Diabetes Care* 2011;34:1431-7
98. Kwong SC, Brubacher J, Phenformin and lactic acidosis: a case report and review. *J Emerg Med* 1998;6:881-886
99. van de Laar FA, Lucassen PL, Akkermans RP, et al. Alpha-glucosidase inhibitors for patients with type 2 diabetes: results from a Cochrane systematic review and metanalysis. *Diabetes Care* 2005;1:154-163
100. Rosenstock J, Brown A, Fischer J, et al. Efficacy and safety of acarbose in metformin-treated patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 1998;21:2050-2055
101. Pan C, Yang W, Barona JP, et al. Comparison of vildagliptin and acarbose monotherapy in patients with type 2 diabetes: a 24-week, double-blind, randomized trial. *Diabet Med* 2008;25:435-441
102. Yang W, Liu J, Shan Z, et al. Acarbose compared with metformin as initial therapy in patients with newly diagnosed type 2 diabetes: An open-label, noninferiority randomized trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014;2(1):46-5
103. Chiasson JL, Josse RG, Gomis R, et al.; STOP-NIDDM Trial Research Group. Acarbose for prevention of type 2 diabetes mellitus: the STOP-NIDDM randomised trial. *Lancet* 2002;359:2072-2077
104. Chiasson JL, Josse RG, Gomis R, et al.; STOP-NIDDM Trial Research Group. Acarbose treatment and the risk of cardiovascular disease and hypertension in patients with impaired glucose tolerance: the STOP-NIDDM trial. *JAMA* 2003;290:486-494
105. Hanefeld M, Cagatay M, Petrowitsch T, et al. Acarbose reduces the risk for myocardial infarction in type 2 diabetic patients: meta-analysis of seven long-term studies. *Eur Heart J* 2004;25:10-6
106. Aronoff S, Rosenblatt S, Braithwaite S, et al. Pioglitazone hydrochloride monotherapy improves glycemic control in the treatment of patients with type 2 diabetes: a 6-month randomized placebo-controlled dose-response study. *Diabetes Care* 2000;11:1605-1611
107. Kipnes MS, Krosnick A, Rendell MS, et al. Pioglitazone hydrochloride in combination with sulfonylurea therapy improves glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus: a randomized, placebo-controlled study. *Am J Med* 2001;1:10-17
108. Einhorn D, Rendell M, Rosenzweig J, et al. Pioglitazone hydrochloride in combination with metformin in the treatment of type 2 diabetes mellitus: a randomized, placebo-controlled study. The Pioglitazone 027 Study Group. *Clin Ther* 2000;12:1395-1409
109. Czoski-Murray C, Warren E, Chilcott J, et al. Clinical effectiveness and cost-effectiveness of pioglitazone and rosiglitazone in the treatment of type 2 diabetes: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2004;13:iii, ix-x, 1-91
110. Kahn SE, Haffner SM, Heise MA, et al.; ADOPT Study Group. Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy. *N Engl J Med* 2006;23:2427-2443
111. PROactive investigators. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomised controlled trial. *Lancet* 2005;366:1279-1289
112. Erdmann E, Charbonnel B, Wilcox RG, et al.; PROactive investigators. Pioglitazone use and heart failure in patients with type 2 diabetes and preexisting cardiovascular disease: data from the PROactive study (PROactive 08). *Diabetes Care* 2007;30:2773-8

113. Lago RM, Singh PP, Nesto RW. Congestive heart failure and cardiovascular death in patients with “pre-diabetes” and type 2 diabetes given thiazolidinediones: a meta-analysis of randomised clinical trials. *Lancet* 2007;370:1129-1136
114. Lincoff AM, Wolski K, Nicholls SJ, et al. Pioglitazone and risk of cardiovascular events in patients with type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of randomized trials. *JAMA* 2007;298:1180-1188
115. Patel C, Wyne KL, McGuire DK. Thiazolidinediones, peripheral oedema and congestive heart failure: what is the evidence? *Diab Vasc Dis Res* 2005;2:61-66
116. American Heart Association and American Diabetes Association. Thiazolidinedione use, fluid retention, and congestive heart failure: a consensus statement from the American Heart Association and American Diabetes Association. *Circulation* 2003;23:2941-2948
117. Charbonnel B, DeFronzo R, Davidson J, et al.; PROactive investigators. Pioglitazone use in combination with insulin in the prospective pioglitazone clinical trial in macrovascular events study (PROactive19). *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:2163-71
118. Nissen SE, Wolski K. Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes. *N Engl J Med* 2007;356:2457-2471
119. Singh S, Loke YK, Furberg CD. Long-term risk of cardiovascular events with rosiglitazone: a meta-analysis. *JAMA* 2007;298:1189-1195
120. Dahabreh IJ, Economopoulos K. Meta-analysis of rare events: an update and sensitivity analysis of cardiovascular events in randomized trials of rosiglitazone. *Clin Trials* 2008;5:116-120
121. Selvin E, Bolen S, Yeh HC, et al. Cardiovascular outcomes in trials of oral Diabetes medications: a systematic review. *Arch Intern Med.* 2008;168:2070-80
122. Lewis JD, Ferrara A, Peng T, et al. Risk of bladder cancer among diabetic patients treated with pioglitazone: interim report of a longitudinal cohort study. *Diabetes Care* 2011;34:916-922
123. Neumann A, Weill A, Ricordeau P, et al. Pioglitazone and risk of bladder cancer among diabetic patients in France: a population-based cohort study. *Diabetologia* 2012;55:1953-62
124. Idris I, Warren G, Donnelly R. Association between thiazolidinedione treatment and risk of macular edema among patients with type 2 diabetes. *Arch Intern Med.* 2012;172:1005-11
125. Loke YK, Singh S, Furberg CD. Long-term use of thiazolidinediones and fractures in type 2 diabetes: a meta-analysis. *CMAJ* 2009;132:39
126. Ashcroft FM. ATP-sensitive potassium channelopathies: Focus on insulin secretion. *J Clin Invest* 115:2047-2058, 2005
127. Rendell M. The role of sulphonylureas in the management of type 2 diabetes mellitus. *Drugs* 64:1339-1358, 2004
128. Hirst JA, Farmer AJ, Dyar A, et al. Estimating the effect of sulfonylurea on HbA1c in Diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diabetologia* 2013;56:973-84
129. Schernthaner G, Grimaldi A, Di Mario U, et al. GUIDE study: double-blind comparison of once-daily glimepiride MR and glimepiride in type 2 diabetic patients. *Eur J Clin Invest* 2004;34:535-542
130. Harrower AD. Comparison of diabetic control in type 2 (non-insulin dependent) diabetic patients treated with different sulphonylureas. *Curr Med Res Opin* 1985;10:676-680
131. Holstein A, Plaschke A, Egberts EH. Lower incidence of severe hypoglycaemia in patients with type 2 diabetes treated with glimepiride versus glibenclamide. *Diabetes Metab Res Rev* 2001;17:467-473
132. Gangji AS, Cukierman T, Gerstein HC, et al. A systematic review and meta-analysis of hypoglycemia and cardiovascular events: a comparison of glyburide with other secretagogues and with insulin. *Diabetes Care* 2007;30:389-394
133. Miller M, Knatterud GL. A study of the effects of hypo-glycemic agents on vascular complications in patients with adult onset Diabetes VI. Supplementary report on nonfatal events in patients treated with tolbutamide. *Diabetes* 1976;25:1129-1153
134. Monami M, Genovese S, Mannucci E. Cardiovascular safety of sulfonylureas: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Diabetes Obes Metab* 2013;15:938-53
135. Hollingdal M, Sturis J, Gall MA, et al. Repaglinide treatment amplifies first-phase insulin secretion and high-frequency pulsatile insulin release in type 2 diabetes. *Diabet Med* 2005;10:1408-1413
136. Holstein A, Egberts EH. Risk of hypoglycaemia with oral antidiabetic agents in patients with type 2 diabetes. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2003;7:405-414
137. Hasslacher C. Multinational Repaglinide Renal Study Group. Safety and efficacy of repaglinide in type 2 diabetic patients with and without impaired renal function. *Diabetes Care* 2003;26:886-891
138. Schramm TK, Gislason GH, Vaag A, et al. Mortality and cardiovascular risk associated with different insulin secretagogues compared with metformin in type 2 diabetes, with or without a previous myocardial infarction: A nationwide study. *Eur Heart J* 2011;32:1900-1908
139. Drucker DJ, Nauck MA. The incretin system: glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl-peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes. *Lancet* 2006;368:1696-1705
140. Drucker DJ. The biology of incretin hormones. *Cell Metab.* 2006;3:153-65
141. Holst JJ. Glucagon-like peptide-1: from extract to agent. The Claude Bernard Lecture, 2005. *Diabetologia* 2006;2:253-260
142. Holst JJ. The physiology of glucagon-like peptide 1. *Physiol Rev.* 2007;87:1409-39
143. Karagiannis T, Paschos P, Paletas K, et al. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors for treatment of type 2 diabetes mellitus in the clinical setting: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2012;344:e1369
144. Pratley RE, Jauffret-Kamel S, Galbreath E, et al. Twelve-week monotherapy with the DPP-4 inhibitor

- vildagliptin improves glycemic control in subjects with type 2 diabetes. *Horm Metab Res* 2006;6:423-428
145. Aschner P, Kipnes MS, Lunceford JK, et al.; Sitagliptin Study 021 Group. Effect of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin as monotherapy on glycemic control in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2006;12:2632-2637
146. Pi-Sunyer FX, Schweizer A, Mills D, et al. Efficacy and tolerability of vildagliptin monotherapy in drug-naïve patients with type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2007;1:132-138
147. Dejager S, Razac S, Foley JE, et al. Vildagliptin in drug-naïve patients with type 2 diabetes: a 24-week, double-blind, randomized, placebo-controlled, multiple-dose study. *Horm Metab Res* 2007;3:218-223
148. Scherbaum WA, Schweizer A, Mari A, et al. Efficacy and tolerability of vildagliptin in drug-naïve patients with type 2 diabetes and mild hyperglycaemia. *Diabetes Obes Metab* 2008;8:675-682
149. Scott R, Wu M, Sanchez M, et al. Efficacy and tolerability of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin as monotherapy over 12 weeks in patients with type 2 diabetes. *Int J Clin Pract* 2007;1:171-180
150. Hanefeld M, Herman GA, Wu M, et al.; Sitagliptin Study 014 Investigators. Once-daily sitagliptin, a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, for the treatment of patients with type 2 diabetes. *Curr Med Res Opin* 2007;6:1329-1339
151. Deacon CF, Mannucci E, Ahrén B. Glycaemic efficacy of glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors as add-on therapy to metformin in subjects with type 2 diabetes-a review and meta analysis. *Diabetes Obes Metab* 2012;14:762-7
152. Amori RE, Lau J, Pittas AG. Efficacy and safety of incretin therapy in type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2007;298:194-206
153. Fakhoury WK, Lereun C, Wright D. A meta-analysis of placebo-controlled clinical trials assessing the efficacy and safety of incretin-based medications in patients with type 2 diabetes. *Pharmacology*. 2010;86:44-57
154. Monami M, Iacomelli I, Marchionni N, et al. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2010;20:224-35
155. Aroda VR, Henry RR, Han J, et al. Efficacy of GLP-1 receptor agonists and DPP-4 inhibitors: meta-analysis and systematic review. *Clin Ther* 2012;34:1247-1258.e22
156. Gross JL, Kramer CK, Leitão CB, et al.; diabetes and Endocrinology Meta-analysis Group (DEMA). Effect of antihyperglycemic agents added to metformin and a sulfonylurea on glycemic control and weight gain in type 2 diabetes: a network meta-analysis. *Ann Intern Med* 2011;154:672-9
157. Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, et al.; the SAVOR-TIMI 53 Steering Committee and Investigators. saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2013;369:1317-1326
158. White WB, Cannon CP, Heller SR, et al.; the EXAMINE Investigators. Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2013;369:1327-1335
159. Monami M, Ahrén B, Dicembrini I, et al. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and cardiovascular risk: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Diabetes Obes Metab* 2013;15:112-20
160. Monami M, Dicembrini I, Mannucci E. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and pancreatitis risk: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Diabetes Obes Metab* 2014;16:48-56
161. Groop PH, Cooper ME, Perkovic V, et al. Linagliptin lowers albuminuria on top of recommended standard treatment in patients with type 2 diabetes and renal dysfunction. *Diabetes Care* 2013;36:3460-8
162. Moretto TJ, Milton DR, Ridge TD, et al. Efficacy and tolerability of exenatide monotherapy over 24 weeks in antidiabetic drug-naïve patients with type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study. *Clin Ther* 2008;30:1448-1460
163. Garber A, Henry R, Ratner R, et al. Liraglutide versus glimepiride monotherapy for type 2 diabetes (LEAD-3 Mono): randomised, 52-week, phase III, double-blind, parallel-treatment trial. *Lancet* 2009;373:473-81
164. Monami M, Marchionni N, Mannucci E. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists in type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Eur J Endocrinol* 2009;160:909-17
165. Shyangdan DS, Royle PL, Clar C, et al. Glucagon-like peptide 10: peptide analogues for type 2 diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis. *BMC Endocr Disord* 2010;10:20
166. Buse JB, Rosenstock J, Sesti G, Schmidt WE, et al. A study of two glucagon-like peptide-1 receptor agonists for the treatment of type 2 diabetes: liraglutide once daily compared with exenatide twice daily in a randomised, 26-week, open-label trial (LEAD-6). *Lancet* 2009;374:39-47
167. Drucker DJ, Buse JB, Taylor K, et al. Exenatide once weekly versus twice daily for the treatment of type 2 diabetes: a randomised, open-label, non-inferiority study. *Lancet* 2008;372:1240-50
168. Buse JB, Nauck M, Forst T, et al. Exenatide once weekly versus liraglutide once daily in patients with type 2 diabetes (DURATION-6): a randomised, open-label study. *Lancet* 2013;381:117-24134
169. Blevins T, Pullman J, Malloy J, et al. DURATION-5: exenatide once weekly resulted in greater improvements in glycemic control compared with exenatide twice daily in patients with type 2 diabetes. *Clin Endocrinol Metab*. 2011;96:1301-10
170. Rosenstock J, Raccach D, Korányi L, et al. Efficacy and safety of lixisenatide once daily versus exenatide twice daily in type 2 diabetes inadequately controlled on metformin: A 24-week, randomized, open-label, active-controlled study (GetGoal-X). *Diabetes Care* 2013;36:2945-51
171. Kapitza C, Forst T, Coester HV, et al. Pharmacodynamic characteristics of lixisenatide once daily versus liraglutide once daily in patients with type 2 diabetes. insufficiently controlled on metformin. *Diabetes Obes Metab* 2013;15:642-9
172. Meier JJ. GLP-1 receptor agonists for individualized treatment of type 2 diabetes mellitus. *Nat Rev Endocrinol* 2012;8:728-42
173. Vilsbøll T, Christensen M, Junker AE, et al. Effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonists on weight

- loss: systematic review and meta-analyses of randomised controlled trials. *BMJ* 2012;344:d7771
174. Monami M, Dicembrini I, Marchionni N, et al. Effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonists on body weight: a meta-analysis. *Exp Diabetes Res* 2012;2012:672658
 175. Robinson LE, Holt TA, Rees K, et al. Effects of exenatide and liraglutide on heart rate, blood pressure and body weight: systematic review and meta-analysis. *BMJ Open* 2013;3:e001986
 176. Wang B, Zhong J, Lin H, et al. Blood pressure-lowering effects of GLP-1 receptor agonists exenatide and liraglutide: a meta-analysis of clinical trials. *Diabetes Obes Metab* 2013;15:737-49
 177. Monami M, Dicembrini I, Nardini C, et al. Effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonists on cardiovascular risk: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Diabetes Obes Metab* 2014;16:38-47
 178. Alves C, Batel-Marques F, Macedo AF. A meta-analysis of serious adverse events reported with exenatide and liraglutide: acute pancreatitis and cancer. *Diabetes Res Clin Pract* 2012;98:271-84
 179. DeFronzo RA, Davidson JA, Del Prato S. The role of the kidneys in glucose homeostasis: a new path towards normalizing glycaemia. *Diabetes Obes Metab* 2012;14:5-14
 180. Chen LH, Leung PS. Inhibition of the sodium glucose co-transporter-2: its beneficial action and potential combination therapy for type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Obes Metab* 2013;15:392-402
 181. Vasilakou D, Karagiannis T, Athanasiadou E, et al. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors for type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2013;159:262-74
 182. Butler AE, Janson J, Bonner-Weir S, et al. Beta-cell deficit and increased beta-cell apoptosis in humans with type 2 diabetes. *Diabetes* 2003;52:102-10
 183. Yoneda S, Uno S, Iwahashi H, et al. Predominance of beta-cell neogenesis rather than replication in humans with an impaired glucose tolerance and newly diagnosed diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98(10):2053-61
 184. UK Prospective Diabetes Study Group. UK prospective Diabetes study 16. Overview of 6 years' therapy of type II Diabetes: a progressive disease. *Diabetes* 1995;44:1249-58
 185. Levy J, Atkinson AB, Bell PM, et al. Beta-cell deterioration determines the onset and rate of progression of secondary dietary failure in type 2 diabetes mellitus: the 10-year follow-up of the Belfast Diet Study. *Diabet Med* 1998;15:290-296
 186. Bolli GB, Lucidi P, Porcellati F, et al. Pivotal role of timely basal insulin replacement after metformin failure in sustaining long-term blood glucose control at a target in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2011;34(Suppl 2):S220-S224
 187. Li Y, Xu W, Liao Z, et al. Induction of long-term glycemic control in newly diagnosed type 2 diabetic patients is associated with improvement of beta-cell function. *Diabetes Care* 2004;27:2597-602
 188. Ilkova H, Glaser B, Tunckale A, et al. Induction of long-term glycemic control in newly diagnosed type 2 diabetic patients by transient intensive insulin treatment. *Diabetes Care* 1997;20:1353-56
 189. Park S, Choi SB. Induction of long-term normoglycemia without medication in Korean type 2 diabetes patients after continuous subcutaneous insulin infusion therapy. *Diabetes Metab Res Rev* 2003;19:124-30
 190. Ryan EA, Imes S, Wallace C. Short-term intensive insulin therapy in newly diagnosed type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2004;27:1028-32
 191. Weng J, Li Y, Xu W, et al. Effect of intensive insulin therapy on beta-cell function and glycaemic control in patients with newly diagnosed type 2 diabetes: a multicenter randomised parallel-group trial. *Lancet* 2008;371:1753-60
 192. Holman RR, Thorne KI, Farmer AJ, et al.; 4-T Study Group. Addition of biphasic, prandial, or basal insulin to oral therapy in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2007;357:1716-1730
 193. Holman RR, Farmer AJ, Davies MJ, et al.; 4-T Study Group. Three-year efficacy of complex insulin regimens in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2009;361:1736-47
 194. Bretzel RG, Nuber U, Landgraf W, et al. Once-daily basal insulin glargine versus thrice-daily prandial insulin lispro in people with type 2 diabetes on oral hypoglycaemic agents (APOLLO): an open randomised controlled trial. *Lancet* 2008;371:1073-1084
 195. Linn T, Fischer B, Soydan N, et al. Nocturnal glucose metabolism after bedtime injection of insulin glargine or neutral protamine hagedorn insulin in patients with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:3839-46
 196. HOE 901/300s Study Group. Less nocturnal hypoglycemia and better postdinner glucose control with bedtime insulin glargine compared with bedtime NPH insulin during insulin combination therapy in type 2 diabetes HOE 901/3002 Study Group. *Diabetes Care* 2000;23:1130-6
 197. Ridde MC, Rosenstock J, Gerick JE. Insulin Glargine 4002 Study Investigators. The treat-to-target trial: randomized addition of glargine or human NPH insulin to oral therapy of type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2003;26:3080-6
 198. Fritsche A, Schweitzer MA, Haring HU. 4001 Study Group. Glimepiride combined with morning insulin glargine, bedtime neutral protamine hagedorn insulin, or bedtime insulin glargine in patients with type 2 diabetes - A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 2003;138:952-9
 199. Yki-Jarvinen H, Kauppinen-Makelin R, Tiikkainen M, et al. Insulin glargine or NPH combined with metformin in type 2 diabetes: the LANMET study. *Diabetologia* 2006;49:442-51
 200. Rosenstock J, Dailey G, Massi-Benedetti M, et al. Reduced hypoglycemia risk with insulin glargine. A meta-analysis comparing insulin glargine with human NPH insulin in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2005;28:950-955
 201. Horvath K, Jeitler K, Berghold A, et al. Long-acting insulin analogues versus NPH insulin (human isophane insulin) for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;(2):CD005613
 202. Monami M, Marchionni N, Mannucci E. Long-acting insulin analogues versus NPH human insulin in type 2 diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract* 2008;81:184-9
 203. Haak T, Tiengo A, Draeger E, et al. 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
204. Frier BM, Russell-Jones D, Heise T. A comparison of insulin detemir and neutral protamine Hagedorn (isophane) insulin in the treatment of diabetes: a systematic review. *Diabetes Obes Metab* 2013;15:978-986
205. Klein O, Lynge J, Endahl L, Damholt B, Nosek L, et al. 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;9:290-299
206. Rosenstock J, Davies M, Home PD, et al. A randomised, 52-week, treat-to-target trial comparing insulin detemir with insulin glargine when administered as add-on to glucose-lowering drugs in insulin-naïve people with type 2 diabetes. *Diabetologia* 2008;51:408-16
207. Hollander P, Cooper J, Bregnhøj J, et al. A 52-week, multinational, open-label, parallel-group, noninferiority, treat-to-target trial comparing insulin detemir with insulin glargine in a basal-bolus regimen with mealtime insulin aspart in patients with type 2 diabetes. *Clin Ther* 2008;30:1976-87
208. Raskin P, Gylvin T, Weng W, Chaykin L. Comparison of insulin detemir and insulin glargine using a basal-bolus regimen in a randomized, controlled clinical study in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Metab Res Rev* 2009;25:542-548
209. Meneghini L, Kesavadev J, Demissie M, et al. Once-daily initiation of basal insulin as add-on to metformin: a 26-week, randomized, treat-to-target trial comparing insulin detemir with insulin glargine in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2013;15:729-36
210. Swinnen SG, Simon AC, Holleman F, et al. Insulin detemir versus insulin glargine for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;(7):CD006383
211. Esposito K, Ciotola M, Maiorino MI, et al. Addition of neutral protamine lispro insulin or insulin glargine to oral type 2 diabetes regimens for patients with suboptimal glycemic control: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2008;149:531-539
212. Strojek K, Shi C, Carey MA, et al. Addition of insulin lispro protamine suspension or insulin glargine to oral type 2 diabetes regimens: a randomized trial. *Diabetes Obes Metab* 2010;12:916-22
213. Fogelfeld L, Dharmalingam M, Robling K, et al. A randomized, treat-to-target trial comparing insulin lispro protamine suspension and insulin detemir in insulin-naïve patients with type 2 diabetes. *Diabet Med* 2010;27:181-188
214. Esposito K, Chiodini P, Capuano A, et al. Basal supplementation of insulin lispro protamine suspension versus insulin glargine and detemir for type 2 diabetes meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Care* 2012;35:2698-2705
215. Zinman B, Philis-Tsimikas A, Cariou B, et al. Insulin degludec versus insulin glargine in insulin-naïve patients with type 2 diabetes: a 1-year, randomized, treat-to-target trial (BEGIN Once Long). *Diabetes Care* 2012;35:2464-2471
216. Rodbard HW, Cariou B, Zinman B, et al.; the BEGIN Once Long Trial Investigators. Comparison of insulin degludec with insulin glargine in insulin-naïve subjects with type 2 diabetes: a 2-year randomized, treat-to-target trial. *Diabet Med* 2013;30:1298-304
217. Garber AJ, King AB, Del Prato S, et al.; NN1250-3582 (BEGIN BB T2D) Trial Investigators. Insulin degludec, an ultra-longacting basal insulin, versus insulin glargine in basal-bolus treatment with mealtime insulin aspart in type 2 diabetes (BEGIN Basal-Bolus Type 2): a phase 3, randomised, open-label, treat-to-target non-inferiority trial. *Lancet* 2012;379:1498-507
218. Gough SC, Bhargava A, Jain R, Mersebach H, et al. Low-volume insulin degludec 200 units/ml once daily improves glycemic control similarly to insulin glargine with a low risk of hypoglycemia in insulin-naïve patients with type 2 diabetes: A 26-week, randomized, controlled, multinational, treat-to-target trial: The BEGIN LOW VOLUME trial. *Diabetes Care* 2013;36:2536-4
219. Ratner RE, Gough SC, Mathieu C, et al. Hypoglycaemia risk with insulin degludec compared with insulin glargine in type 2 and type 1 diabetes: a pre-planned meta-analysis of phase 3 trials. *Diabetes Obes Metab* 2013;15:175-84
220. Mannucci E, Monami M, Marchionni N. Short-acting insulin analogues vs. regular human insulin in type 2 diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Obes Metab* 2009;11:53-9

G. CHIRURGIA BARIATRICA

RACCOMANDAZIONI

Il ricorso alla chirurgia bariatrica può essere preso in considerazione per pazienti adulti (età 18-65 anni) con BMI ≥ 35 e diabete tipo 2, in particolare se il controllo glicemico risulta insoddisfacente nonostante un'appropriata terapia medica.

(Livello della prova I, Forza della raccomandazione B)

Sebbene piccoli trial abbiano dimostrato un miglioramento del controllo glicemico dopo chirurgia bariatrica nei pazienti con diabete tipo 2 con BMI < 35 , allo stato attuale non vi sono

evidenze sufficientemente solide da raccomandare tali interventi nei pazienti diabetici con BMI <35.

(Livello della prova IV, Forza della raccomandazione C)

I pazienti diabetici sottoposti a interventi di chirurgia bariatrica necessitano di sorveglianza medico-nutrizionale per tutta la vita da parte del diabetologo, indipendentemente dall'eventuale risoluzione del diabete.

(Livello della prova IV, Forza della raccomandazione B)

I dati attuali non consentono di fornire specifiche indicazioni riguardo ai diversi tipi di intervento chirurgico. La scelta del tipo di intervento deve essere guidata dalla valutazione di:

- età, grado di obesità, grado di scompenso glicemico del paziente, presenza di altre comorbidità;
- rischio anestesilogico;
- profilo psicologico del paziente;
- esperienza del chirurgo e del centro che seguirà il paziente,
- preferenza del paziente.

(Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B)

COMMENTO

Gli interventi di chirurgia bariatrica rappresentano un valido trattamento dell'obesità grave (BMI ≥ 40 kg/m² oppure ≥ 35 in presenza di comorbidità) in quanto consentono di mantenere uno stabile calo ponderale e riducono le comorbidità e la mortalità a lungo termine (1,2). Una serie di dati clinici e sperimentali mostrano che la chirurgia bariatrica determina un calo ponderale che si mantiene nel tempo, sufficiente a produrre un sostanziale miglioramento o la risoluzione del diabete tipo 2 (3,4).

Il miglioramento o la normalizzazione dei livelli glicemici dipende dalla tecnica chirurgica utilizzata: è probabilmente minore, almeno nel breve periodo, dopo bendaggio gastrico rispetto a quanto può essere ottenuto con le procedure malassorbitive, anche se è sostanzialmente più elevato rispetto al trattamento medico tradizionale (3,4). Dai dati attualmente disponibili in letteratura è comunque difficile stabilire se si tratti di risoluzione, remissione o addirittura cura della malattia; inoltre, sebbene diversi studi indichino un significativo miglioramento o la remissione del diabete tipo 2, un diretto confronto tra i vari studi non è sempre possibile a causa della notevole eterogeneità delle casistiche, soprattutto in termini di gravità della malattia.

I meccanismi responsabili della remissione/miglioramento del diabete sono a oggi oggetto di un'intensa attività di ricerca. Le procedure bariatriche si associano a un notevole miglioramento sia della sensibilità insulinica sia della secrezione insulinica (5,6). Il calo ponderale gioca un ruolo fondamentale nel miglioramento della sensibilità insulinica cui contribuisce anche la restrizione calorica soprattutto nel breve termine, quando il calo ponderale conseguente all'intervento è ancora modesto (5-8). Particolarmente interessante è l'osservazione che il miglioramento/risoluzione del diabete si verifica rapidamente (nei primi giorni successivi alla chirurgia bariatrica), ancor prima che si realizzi un significativo calo ponderale, suggerendo l'intervento di meccanismi "intervento-specifici" e indipendenti dal calo ponderale. L'ipotesi più accreditata è che gli interventi di chirurgia bariatrica (bypass gastrico o diversione bilio-pancreatica), attraverso modifiche dell'anatomia dell'intestino e conseguente accelerazione del transito intestinale, possano influenzare la secrezione degli ormoni gastrointestinali (es. GLP-1 e GIP) con il risultato di aumentare il tono incretinico (6).

I dati di letteratura riportano che nei centri specializzati in chirurgia bariatrica la mortalità postoperatoria a trenta giorni, direttamente correlata all'intervento, si è ridotta negli ultimi anni a valori dello 0,28%, sovrapponibile al dato di mortalità dopo intervento di colecistectomia (9). Bisogna rilevare però che la mortalità è maggiore nei pazienti di sesso

maschile, nei superobesi e nei diabetici (9). Le complicanze a lungo termine includono il deficit di vitamine e minerali, l'osteoporosi e raramente gravi ipoglicemie.

Dalle prime linee-guida NIH del 1991 alle ultime delle principali società medico-scientifiche statunitensi ed europee, l'indicazione alla chirurgia bariatrica è prevista per gli adulti con diabete tipo 2, specie se difficilmente controllabile, che abbiano un BMI ≥ 35 kg/m² (10,11).

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

Per quanto riguarda la durata del diabete, i primi studi rilevavano che pazienti con più lunga durata di malattia hanno minore probabilità di andare incontro a remissione della malattia rispetto a pazienti con minore durata e gravità di malattia. La conclusione di recenti metanalisi, eseguite su una casistica di diabetici con ampia variabilità di durata e gravità di malattia, rileva la necessità di ulteriori studi che definiscano meglio la relazione tra età, sesso, etnia, durata, gravità della malattia e "remissione del diabete" (3,4).

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

Le complicanze metaboliche a lungo termine, che includono il deficit di vitamine e minerali, l'osteoporosi e, anche se raramente, gravi ipoglicemie, occorrono maggiormente con gli interventi malassorbitivi (bypass gastrico, DBP) rispetto a quelli puramente restrittivi (bendaggio gastrico) (12). Il paziente deve essere sottoposto a controlli trimestrali nel primo anno dopo l'intervento e in seguito almeno 1 volta l'anno per tutta la vita.

Bibliografia

1. Sjöström L, Narbro K, Sjöström CD, et al. Effects of bariatric surgery on mortality in Swedish obese subjects. *N Engl J Med* 2007;357:741-752
2. Sjöström L, Peltonen M, Jacobson P, et al. Bariatric surgery and long-term cardiovascular events. *JAMA* 2012;307:56-65
3. Vetter ML, Cardillo S, Rickels MR, et al. Narrative review: Effect of bariatric surgery on type 2 diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 2009;150:94-103
4. Buckwald H, Estok R, Fahrbach K, et al. Weight and type 2 diabetes after bariatric surgery: systematic review and meta-analysis. *AM J Med* 2009;122:248-256
5. Ferrannini E, Mingrone G. Impact of different bariatric surgical procedures on insulin action and beta-cell function in type 2. *Diabetes Care* 2009;32:514-520
6. Thaler JP, Cummings DE. Minireview: hormonal and metabolic mechanisms of diabetes remission after gastrointestinal surgery. *Endocrinology* 2009;150:2518-2525
7. Mingrone G. Role of the incretin system in the remission of type 2 diabetes following bariatric surgery. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2008;18:574-579
8. Busetto L, Sbraccia P, Frittitta L, et al. The growing role of bariatric surgery in the management of type 2 diabetes: evidences and open questions. *Obes Surg* 2011;21:1451-7
9. Buchwald H, Estok R, Fahrbach K, et al. Trends in mortality in bariatric surgery: a systematic review and meta-analysis. *Surgery* 2007;142:621-32
10. Dixon JB, Zimmet P, Alberti KG, et al.; on behalf of the International Diabetes Federation Taskforce on Epidemiology and Prevention. Bariatric surgery: an IDF statement for obese type 2 diabetes. *Diabetic Medicine* 2011;28:628-42
11. Clinical Practice recommendations. *Diabetes Care* 2013;36:S11-S66
12. Fujioka K. Follow-up of nutritional and metabolic problems after bariatric surgery. *Diabetes Care* 2005;28:481-484

H. TRAPIANTO DI PANCREAS O DI ISOLE PANCREATICHE

RACCOMANDAZIONI

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

(Livello della prova III, Forza della Raccomandazione A)

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

(Livello della prova III, Forza della raccomandazione B)

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

(Livello della prova V, Forza della Raccomandazione B)

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

(Livello della prova V, Forza della Raccomandazione B)

COMMENTO

Il trapianto di pancreas: generalità

I primi trapianti di pancreas sono stati eseguiti a metà degli anni '60 del secolo scorso e da allora, come risulta dai dati dell'IPTR (International Pancreas Transplant Registry), oltre 40.000 pazienti diabetici hanno usufruito di tale procedura (dato comunque sottostimato, in quanto per i centri al di fuori degli Stati Uniti non c'è obbligo di segnalazione dei trapianti eseguiti) (1,2). La maggioranza (circa l'80-90%) di tali pazienti ha ricevuto, oltre al pancreas, proveniente da donatore cadavere, anche un rene, proveniente da donatore cadavere o donatore vivente, per la concomitante presenza di insufficienza renale cronica. In tali pazienti, il trapianto combinato pancreas e rene può così risolvere contemporaneamente il problema metabolico e quello renale, e quindi riscattare dall'insulino-dipendenza e dalla necessità del trattamento dialitico (o dalla sua incombenza, quando il trapianto venga eseguito prima dell'ingresso in dialisi). Il trapianto di pancreas può inoltre essere eseguito in pazienti che siano già portatori di un trapianto di rene funzionante (pancreas dopo rene) o anche in soggetti diabetici con funzione renale ancora ragionevolmente conservata (pancreas isolato). In Italia, i primi casi di trapianto di pancreas sono stati segnalati al Centro Nazionale Trapianti nel 1992 e, al dicembre 2012, tali trapianti risultano essere stati, nel complesso, circa 1200, di cui il 70-80% rappresentati da trapianto combinato pancreas e rene (3).

La sopravvivenza dei pazienti in caso di trapianto combinato pancreas e rene, pancreas dopo rene o pancreas isolato è superiore al 95% a un anno dal trapianto, e maggiore dell'80% a 5 anni (2). Nelle medesime categorie, la sopravvivenza del pancreas (che equivale a una condizione di normoglicemia in assenza di terapia insulinica) risulta essere rispettivamente pari all'89, 86 e 82% a un anno, e 71, 65 e 58% a 5 anni (2). Per il pancreas isolato, se si considerano i ri-trapianti, la sopravvivenza dell'organo a 5 anni è del 67% (2). Infine, in alcuni centri le percentuali di sopravvivenza a 5 anni possono raggiungere, per quanto riguarda il pancreas isolato, il 98% per i pazienti e oltre il 70% per la funzione dell'organo (4). Va altresì ricordato che nel caso di trapianto combinato pancreas e rene anche la sopravvivenza del rene è molto buona (superiore al 90% a un anno e quasi dell'80% a 5 anni) (2). Dati a più lungo termine indicano che la sopravvivenza attuariale dei pazienti trapiantati di pancreas e rene, pancreas dopo rene e pancreas isolato è, a 15 anni dal trapianto, rispettivamente del 56, 42 e 59% (5). Al contempo, l'emivita del pancreas trapiantato (corrispondente al periodo in cui il 50% degli organi trapiantati è ancora funzionante) è risultata di 14 anni in caso di trapianto pancreas e rene, e di 7 anni in caso di pancreas dopo rene o pancreas isolato (2).

Il trapianto di pancreas: effetti sull'aspettativa di vita

Il trapianto combinato di pancreas e rene si associa, nei soggetti con diabete tipo 1, a miglior sopravvivenza rispetto a quella dei pazienti in lista di attesa (o comunque in trattamento dialitico) e a quella del trapianto di rene da cadavere. In uno studio condotto su circa 13.000 pazienti, il rischio di mortalità a 5 anni (considerato pari a 1 negli individui in dialisi) è risultato significativamente più basso in caso di trapianto combinato di pancreas e rene (0,40) e di trapianto di solo rene da donatore cadavere (0,75) (6). A 10 anni, la sopravvivenza era 67% nei soggetti riceventi pancreas e rene e 46% in quelli trapiantati con rene da donatore cadavere. Gli effetti favorevoli del trapianto combinato dei due organi rispetto al mantenimento in dialisi o al trapianto di rene da cadavere sono stati riportati in vari studi (2,4,5-8). In aggiunta, è stato stimato che l'aspettativa di vita per i pazienti diabetici tipo 1 con insufficienza renale cronica sia, dopo trapianto, di 23,4 anni in caso di trapianto di pancreas e rene, di 20,9 anni in caso di trapianto di solo rene da donatore vivente, e di 12,8 anni quando si trapianti solo rene da donatore cadavere (2). Per quanto riguarda il trapianto di pancreas dopo rene e quello di pancreas isolato, tali procedure sono state inizialmente associate a un impatto negativo sulla spettanza di vita dei pazienti, con un rischio di mortalità (calcolato a 4 anni dall'intervento) aumentato significativamente in caso di pancreas dopo rene ($p = 0,03$) e ai limiti della significatività statistica ($p = 0,06$) in caso di pancreas isolato (9). Tuttavia, dopo un'analisi più approfondita della casistica (con esclusione, ad es., dei pazienti iscritti in più di un centro), è stato dimostrato che il trapianto di pancreas dopo rene e quello di pancreas isolato hanno in realtà un effetto neutro sulla mortalità (5,10). In particolare, la sopravvivenza dei pazienti a 4 anni dall'inizio dell'osservazione è risultata del 90,5% in caso trapianto di pancreas isolato e 88,3% dopo trapianto di pancreas dopo rene, percentuali leggermente superiori a quelle dei pazienti rimasti in lista (87,3 e 81,7%, rispettivamente) (11).

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

Il trapianto di pancreas, nelle sue varie modalità, ripristina la secrezione endogena di insulina e i meccanismi della sua regolazione, normalizzando stabilmente e nel lungo periodo i valori glicemici e l'emoglobina glicata, nonché eliminando il rischio di ipoglicemie (5,12). Vengono anche ripristinati la secrezione di glucagone e, almeno in parte, il sistema della controregolazione insulinica (5,12). La produzione epatica di glucosio si normalizza, il profilo lipidico migliora e si hanno effetti positivi sul metabolismo proteico (5).

L'effetto del trapianto di pancreas sulle complicanze croniche del diabete non è semplice da definire, in quanto nei pazienti sottoposti a trapianto il danno vascolare è spesso avanzato. Tuttavia, negli studi con follow-up sufficientemente prolungato, è stato osservato che la

retinopatia tende a regredire o almeno a stabilizzarsi in una percentuale elevata di casi (fino a oltre l'80%), e comunque più frequentemente rispetto a quanto osservato nei gruppi di controllo (5,12-14). La terapia con steroidi, che fa parte delle strategie antirigetto, può peraltro accelerare la progressione della cataratta (15).

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

Anche la neuropatia autonoma e quella periferica possono migliorare dopo trapianto di pancreas (5,12), un effetto questo che, in caso di trapianto combinato con il rene, sembra comunque dipendere dalla funzione del pancreas (18).

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

Il trapianto di pancreas: considerazioni sui rischi

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

Il trapianto di pancreas: indicazioni e controindicazioni

Si ritiene pertanto che il trapianto combinato di pancreas e rene sia indicato nei pazienti con diabete tipo 1 e insufficienza renale cronica, in assenza delle controindicazioni assolute o relative più avanti riportate (5,12,26,27). Nel caso di trapianto di pancreas dopo rene, la scelta si basa sulla necessità di normalizzare la glicemia per meglio preservare il rene trapiantato, nonché sulle indicazioni valide in caso di trapianto di pancreas isolato. Quest'ultima tipologia di intervento può essere indicata nei pazienti con marcata instabilità metabolica, ipoglicemie gravi e inavvertite, complicanze croniche in evoluzione (5,12,26,27). In particolare, si ricorda che le indicazioni al trapianto di pancreas isolato, così come definite

dall'ADA (26) e confermate dalla SID (27), sono rappresentate dalla presenza di diabete mellito tipo 1 instabile, con ripetuti episodi di ipoglicemia alternati a iperglicemia, difficilmente controllabili con la terapia insulinica esogena, oppure dalla presenza di problemi clinici e psicologici legati alla terapia insulinica esogena, tanto gravi da risultare invalidanti. Ovviamente, considerata, in particolare, la vaghezza della definizione di diabete instabile, si raccomanda che i pazienti con le caratteristiche sopra riportate debbano, prima del definitivo inserimento in lista, essere sottoposti a valutazione diagnostico-terapeutica estremamente attenta da parte dello specialista diabetologo. Peraltro, la SID (27) e vari autori (5,12) includono, tra le indicazioni per il trapianto di pancreas isolato, anche la presenza di complicanze croniche del diabete in evoluzione.

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

Il trapianto di isole pancreatiche: generalità

Il trapianto di isole pancreatiche è una procedura che viene eseguita in alcuni centri ormai da più di 20 anni, e più di 1000 sono i pazienti già trattati (28,29). Consiste generalmente in un'iniezione transepatica percutanea di isole pancreatiche estratte e purificate dalla componente esocrina, anche se in qualche caso si è usato un sito di impianto diverso (milza, muscolo scheletrico, cavità addominale, midollo osseo) (28-31).

Il trapianto di isole si caratterizza per la sua semplicità. Viene infatti eseguito in anestesia locale ed è facilmente ripetibile nello stesso ricevente (32). Per tali motivi tale procedura potrebbe rappresentare un'alternativa al trapianto di pancreas. I costi, il tecnicismo della procedura, le caratteristiche variabili delle isole pancreatiche insieme alle numerose differenze nelle procedure e nei trattamenti tra i vari centri costituiscono tuttavia un fattore limitante al completamento di trial multicentrici controllati randomizzati (33).

Il trapianto di isole pancreatiche: risultati e indicazioni

E' possibile eseguire due tipi di intervento:

- un allotrapianto di isole, quando le isole sono ottenute da un pancreas prelevato da un donatore di organi cadavere e trapiantate in un ricevente affetto da diabete mellito tipo 1, che pertanto necessita di terapia immunosoppressiva per evitare il rigetto;
- un autotrapianto di isole, nel caso di pancreasectomia parziale o totale per pancreatite cronica con dolore intrattabile o per l'exeresi di una neoplasia, le isole ottenute da questo organo vengono trapiantate nello stesso paziente per evitare la comparsa diabete secondario.

Il trapianto di isole è in grado di consentire il conseguimento di insulino-indipendenza per alcuni anni nella maggioranza dei pazienti trapiantati, che pertanto mostrano diminuzione o scomparsa degli episodi di ipoglicemia e miglioramento dei profili glicemici (33,34). Tuttavia, a oggi i risultati dell'allotrapianto di isole sono inferiori a quelli ottenuti con il trapianto di pancreas in toto. Infatti, anche ripetendo il trapianto di isole nello stesso ricevente, nonostante una buona funzione delle isole nei primi 3-4 anni post-infusione, la percentuale di pazienti che rimane insulino-indipendente diminuisce nel tempo (34). Rimane più a lungo una funzione parziale delle isole che è in grado di stabilizzare in molti casi il compenso del diabete e che può esercitare una funzione protettiva nei confronti delle complicanze croniche

(35-37). L'effetto protettivo del trapianto di isole nei confronti delle complicanze croniche del diabete è stato confermato recentemente anche in due trial clinici controllati in cui il gruppo di controllo era rappresentato da pazienti in terapia insulinica intensiva (36,37). L'allotraspianto di isole trova pertanto oggi indicazione in alternativa al trapianto di pancreas, isolato o combinato (ad es. al rene), per quei pazienti che non possono ricevere un pancreas per controindicazioni chirurgiche o che pur avendo l'indicazione clinica, rifiutino l'intervento chirurgico. Come raccomandato dall'ADA (26), è opportuno che tale procedura venga eseguita nel contesto di studi clinici controllati.

Peraltro, molto promettenti sono alcuni nuovi protocolli di trattamento dei riceventi che utilizzano nuove strategie immunosoppressive (32-34) o farmaci attivi sul sistema delle incretine (38), che hanno permesso di prolungare nel tempo la funzione delle isole trapiantate con risultati che si avvicinano a quelli del pancreas isolato. I risultati devono però ancora essere confermati in studi clinici adeguati.

Bibliografia

1. www.iptr.umn.edu
2. Gruessner RWG, Gruessner AC. The current state of pancreas Transplantation Nat Rev Endocrinol 2013;9:555-562
3. www.trapianti.ministerosalute.it
4. Boggi U, Vistoli F, Amorese G, et al. Long-term (5 years) efficacy and safety of pancreas transplantation alone in type 1 diabetic patients. Transplantation 2012;93:842-846
5. White SA, Shaw JA, Sutherland DER. Pancreas Transplantation Lancet 2009;373:1808-1817
6. Ojo AO, Meier-Kriesche HU, Hanson JA, et al. The impact of simultaneous pancreas-kidney transplantation on long-term patient survival. Transplantation 2001;71:82-90
7. Reddy KS, Stablein D, Taranto S, et al. Long-term survival following simultaneous kidney-pancreas transplantation versus kidney transplantation alone in patients with type 1 diabetes mellitus and renal failure. Am J Kidney Dis 2003;41:464-470
8. Tyden G, Bolinder J, Solder G, et al. Improved survival in patients with insulin-dependent diabetes mellitus and end-stage diabetic nephropathy 10 years after combined pancreas and kidney Transplantation Transplantation 1999;67:645-648
9. Venstrom JM, McBride MA, Rother KI, et al. Survival after pancreas transplantation in patients with diabetes and preserved kidney function. JAMA 2003;290:2817-2823
10. Gruessner RW, Sutherland DE, Gruessner AC. Survival after pancreas Transplantation JAMA 2005;293:675-676
11. Gruessner RWG, Sutherland DER, Gruessner AC. Mortality assessment for pancreas transplant. Am J Transplant 2004;4:2018-2026
12. Larsen JL. Pancreas transplantation: indications and consequences. Endocr Rev 2004;25:919-946
13. Boggi U, Rosati CM, Marchetti P. Follow-up of secondary diabetic complications after pancreas Transplantation Curr Opin Organ Transplant 2013;18:102-110
14. Gremizzi C, Vergani A, Paloschi V, et al. Impact of pancreas transplantation on type 1 diabetes complications. Curr Opin Organ Transplant 2010;15:119-123
15. Pai RP, Mitchell P, Chow VC, et al. Posttransplant cataract: lessons from kidney pancreas Transplantation Transplantation 2000;69:1108-1114
16. Fioretto P, Mauer SM, Bilous RW, et al. Effects of pancreas transplantation on glomerular structure in insulin-dependent diabetic patients with their own kidneys. Lancet 1993;342:1193-1196
17. Coppelli A, Giannarelli R, Vistoli F, et al. The beneficial effects of pancreas transplant alone on diabetic nephropathy. Diabetes Care 2005;28:1366-1370
18. Martinenghi S, Comi G, Galardi G, et al. Amelioration of nerve conduction velocity following simultaneous kidney/pancreas transplantation is due to the glycemic control provided by the pancreas. Diabetologia 1997;40:1110-1112
19. Jukema JW, Smets YF, van der Pijl W, et al. Impact of simultaneous pancreas and kidney transplantation on progression of coronary atherosclerosis in patients with end-stage renal failure due to type 1 diabetes. Diabetes Care 2002;25:906-911
20. La Rocca E, Fiorina P, Di Carlo V, et al. Cardiovascular outcomes after kidney-pancreas and kidney alone Transplantation Kidney Int 2001;60:1964-1971
21. Biesenbach G, Konigstrainer A, Gross C, et al. Progression of macrovascular diseases is reduced in type 1 diabetic patients after more than 5 years successful combined pancreas-kidney transplantation in comparison to kidney transplantation alone. Transpl Int 2005;18:1054-1060
22. Coppelli A, Giannarelli R, Mariotti R, et al. Pancreas transplant alone determines early improvement of cardiovascular risk factors and cardiac function in type 1 diabetic patients. Transplantation 2003;76:974-976
23. Woeste G, Wullstein C, Pridohl O, et al. Incidence of minor and major amputations after pancreas/kidney Transplantation Transpl Int 2003;16:128-132
24. Boggi U, Vistoli F, Signori S, et al. A technique for retroperitoneal pancreas transplantation with portal-enteric

drainage. Transplantation 2005;79:1137-1142

25. Gruessner AC, Sutherland DE. Pancreas transplant outcomes for United States (US) and non-US cases as reported to the United Network for Organ Sharing (UNOS) and the International Pancreas Transplant Registry (IPTR) as of October 2002. Clin Transpl 2002;16:41-77

26. American Diabetes Association. Pancreas and islet Transplantation Diabetes Care 2006;29:935

27. Società Italiana di Diabetologia Il trapianto di pancreas e isole pancreatiche. Il Diabete 2002;14:113-116

28. www.citregistry.org

29. Bertuzzi F, Marzorati S, Secchi A. Islet cell Transplantation Curr Mol Med 2006;6:369-374

30. Christoffersson G, Henriksnäs J, Johansson L, et al. Clinical and experimental pancreatic islet transplantation to striated muscle: establishment of a vascular system similar to that in native islets. Diabetes 2010;59:2569-78

31. Maffi P, Balzano G, Ponzoni M, et al. Autologous pancreatic islet transplantation in human bone marrow. Diabetes 2013;62:3523-3

32. Ichii H, Ricordi C. Current status of islet cell Transplantation J Hepatobiliary Pancreat Surg 2009;16:101-112

33. Lakey JR, Mirbolooki M, Shapiro AM. Current status of clinical islet cell Transplantation Methods Mol Biol 2006;333:47-104

34. Alejandro R, Barton FB, Hering BJ, et al.; Collaborative Islet Transplant Registry Investigators. 2008 update from the Collaborative Islet Transplant Registry. Transplantation 2008;86:1783-1788

35. Fiorina P, Gremizzi C, Maffi P, et al. Islet transplantation is associated with an improvement of cardiovascular function in type 1 diabetic kidney transplant patients. Diabetes Care 2005;28:1358-1365

36. Thompson DM, Begg IS, Harris C, et al. Reduced progression of diabetic retinopathy after islet cell transplantation compared with intensive medical therapy. Transplantation 2008;85:1400-5

37. Thompson DM, Meloche M, Ao Z, et al. Reduced progression of diabetic microvascular complications with islet cell transplantation compared with intensive medical therapy. Transplantation 2011;91:373-8

38. Froud T, Faradji RN, Pileggi A, et al. The use of exenatide in islet transplant recipients with chronic allograft dysfunction: safety, efficacy, and metabolic effects. Transplantation 2008;86:36-45

I. VALUTAZIONE PSICOSOCIALE NELLA TERAPIA DEL DIABETE

RACCOMANDAZIONI

Una valutazione psicologica e della condizione sociale deve essere effettuata alla prima visita diabetologica, durante le visite programmate, durante i ricoveri, o comunque, a discrezione del curante, qualora si identifichino problemi di controllo glicemico, qualità della vita o adesione alla cura.

(Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B)

La valutazione psicosociale dovrebbe includere un esame dell'atteggiamento e delle attese nei confronti della malattia, delle sue complicanze e della relativa gestione medica, della qualità della vita (in generale e in relazione al diabete), delle risorse economiche, sociali ed emozionali e della eventuale anamnesi psichiatrica.

(Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B)

E' preferibile inserire il trattamento psicologico nell'ambito delle cure abituali piuttosto che attendere l'identificazione di uno specifico problema o il deterioramento del quadro psichico.

(Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B)

COMMENTO

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

I pazienti mostrano più facilmente la loro vulnerabilità psicosociale alla diagnosi e quando la

condizione medica si modifica: la fine del periodo di “luna di miele”, quando si rende necessario un trattamento più intensivo e quando viene identificata una nuova complicanza (4,6).

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

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

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

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

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

Bibliografia

1. Anderson RJ, Grigsby AB, Freedland KE, et al. Anxiety and poor glycemic control: a metanalytic review of the literature. *Int J Psychiatry Med* 2002;32:235-2347
2. Jacobson AM. Depression and diabetes. *Diabetes Care* 1993;16:1621-1623
3. Lustman PJ, Griffith LS, Clouse RE, et al. Psychiatric illness in diabetes mellitus: relationship to symptoms and glucose control. *J Nerv Ment Dis* 1986;174:736-742
4. Rubin RR, Peyrot M. Psychosocial problems and interventions in Diabetes: a review of the literature. *Diabetes Care* 1992;15:1640-57
5. Surwit RS, Schneider MS, Feinglos MN. Stress and diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1992;15:1413-1422
6. Young-Hyman D. 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;162-182
7. Anderson BJ, Auslander WF, Jung KC, et al. Assessing family sharing of diabetes responsibilities. *J Pediatr Psychol* 1990;15:477-492
8. Gentili P, et al. Il modello biopsicosociale nella gestione del diabete tipo 2: attuali prospettive e proposte psicologico-cliniche. *Med Psicosom* 2005;50-4
9. Surwit RS, Schneider MS, Feinglos MN. Stress and diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1992;15:1413-1422
10. McCulloch DK, Glasgow RE, Hampson SE, Wagner E. A systematic approach to diabetes management in the post-DCCT era. *Diabetes Care* 1994;17:765-769
11. Rubin RR, Peyrot M. Psychological issues and treatments for people with diabetes. *J Clin Psychol* 2001;57:457-78

12. Anderson RJ, Grigsby AB, Freedland KE, et al. Anxiety and poor glycemic control: a metanalytic review of the literature. *Int J Psychiatry Med* 2002;32:235-247
13. Clark CM Jr, Fradkin JE, Hiss RG, et al. The National Diabetes Education Program, changing the way diabetes is treated: comprehensive *Diabetes Care* 2001;24:617-618
14. Gentili P, Bufacchi T, Cincinno I, et al. La valutazione psicologica nel diabete tipo 2: review della letteratura e proposta di un modello psicometrico. *Rivista di psichiatria* 2007;42:17-25
15. Di Berardino P, Gentili P, Bufacchi T, et al. (a cura di). *Manuale di formazione all'intervento psicopedagogico in diabetologia* Pacini Edit., Pisa, 2008

L. MALATTIE INTERCORRENTI

RACCOMANDAZIONI

In presenza di una malattia intercorrente è indispensabile riesaminare la terapia farmacologica per adeguarla alle concomitanti alterazioni della glicemia o al diverso profilo di rischio indotto dalla malattia in atto.

(Livello della prova III, Forza della raccomandazione B)

COMMENTO

Lo stress indotto dalle malattie, da un trauma e/o da un intervento chirurgico spesso peggiora il compenso glicemico e può precipitare nella chetoacidosi diabetica o nell'iperosmolarità non chetotica (anche combinate fra loro). Qualsiasi condizione che conduca a un deterioramento del controllo glicemico richiede un più frequente monitoraggio della glicemia e dei corpi chetonici nelle urine o nel sangue. 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 ipoglicemizanti orali o sola terapia nutrizionale possono necessitare di un temporaneo trattamento con insulina; deve inoltre essere garantito un adeguato introito di liquidi e calorie.

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

Bibliografia

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

M. IPOGLICEMIA

RACCOMANDAZIONI

I pazienti a rischio di ipoglicemia, in trattamento cioè con farmaci ipoglicemizanti orali o con insulina, vanno educati a riconoscere e a trattare in modo adeguato la comparsa di episodi di ipoglicemia.

(Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B)

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 per 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)

Nei pazienti con episodi di ipoglicemia non avvertita è consigliato innalzare i target glicemici per ridurre la comparsa di nuovi episodi di ipoglicemia e per ripristinare in parte la sensibilità alle ipoglicemie.

(Livello della prova II, Forza della raccomandazione A)**COMMENTO**

Recentemente, il gruppo di studio dell'ADA e della Endocrine Society su "Ipoglicemia e diabete" ha definito le ipoglicemie in pazienti con diabete mellito tutti gli episodi in cui si riscontrano valori di glucosio plasmatico bassi al punto di essere dannosi per il paziente (1). L'intento è quello di sottolineare che l'ipoglicemia rappresenta una condizione pericolosa per la vita del paziente e che i sintomi si presentano non tanto a una soglia precisa quanto a glicemie variabili in relazione all'eventuale scompenso glicemico e alla frequenza di pregressi episodi di ipoglicemia (2,3).

In modo pragmatico e sulla base di alcune evidenze scientifiche, una glicemia di 70 mg/dl viene comunque indicata come soglia di allerta per definire un episodio di ipoglicemia (4).

L'ipoglicemia rappresenta il principale fattore limitante nella terapia del diabete tipo 1 e tipo 2 (5). Vengono definiti tre gradi di ipoglicemia: il grado lieve, dove sono presenti solamente sintomi neurogenici (come tremori, palpitazione e sudorazione) e l'individuo è in grado di autogestire il problema; il grado moderato, dove a questi sintomi si aggiungono sintomi neuroglicopenici (come confusione, debolezza), ma dove l'individuo è in grado di autogestire il problema; il grado grave, dove l'individuo presenta uno stato di coscienza alterato e necessita dell'aiuto o della cura di terzi per risolvere l'ipoglicemia (6).

Non vi è dubbio che l'ipoglicemia possa essere fatale (7). Episodi ripetuti di ipoglicemia sono stati poi associati a deficit cognitivi nei bambini e alla riduzione della qualità di vita, all'aumento della ospedalizzazione e dei costi di gestione dei pazienti con diabete, degli eventi cardiovascolari nei pazienti con diabete tipo 2 (1). Particolarmente a rischio sono i pazienti che non riconoscono le ipoglicemie se non a concentrazioni di glucosio molto basse, quando cioè compaiono i sintomi neuroglicopenici (ipoglicemia non avvertita). Questa condizione, secondaria a un'alterazione della sensibilità autonoma, risulta però in parte

reversibile innalzando le concentrazioni glicemiche medie nel paziente e prevenendo così la comparsa di nuovi episodi di ipoglicemia (8).

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 (6). Secondo la nota "regola del 15" l'ipoglicemia dovrebbe essere trattata assumendo 15 g di carboidrati (preferibilmente glucosio in tavolette o saccarosio in grani o sciolto in acqua o 125 ml di una bibita zuccherata o di un succo di frutta o un 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 (9). L'effetto del trattamento sull'ipoglicemia può essere solo temporaneo. Pertanto la glicemia deve essere misurata ogni 15 minuti, fino al riscontro di almeno due valori normali in assenza di ulteriore trattamento tra le due misurazioni.

Il trattamento delle ipoglicemie gravi (dove l'individuo non è in grado di assumere nulla per bocca) richiede l'assistenza di terzi per un trattamento per via sistemica: in una situazione extraospedaliera o quando non sia prontamente disponibile un accesso ev, utilizzando siringhe preriempite di glucagone (1 mg) negli adulti e nei bambini di età superiore a 12 anni; la dose è 0,5 mg per i bambini di età inferiore a 12 anni (6). 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. E' 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 (10). Le strategie terapeutiche successive dovranno essere definite in base alle specifiche cause dell'ipoglicemia.

Bibliografia

1. Seaquist ER, Anderson J, Childs B, et al. Hypoglycemia and Diabetes: a report of a workgroup of the American Diabetes Association and the Endocrine Society. *Diabetes Care* 2013;36:1384-95
2. Boyle PJ, Schwartz NS, Shah SD, et al. Plasma glucose concentrations at the onset of hypoglycemic symptoms in patients with poorly controlled diabetes and in nondiabetics. *N Engl J Med* 1988;318:1487-92
3. Davis SN, Shavers C, Mosqueda-Garcia R, et al. Effects of differing antecedent hypoglycemia on subsequent counterregulation in normal humans. *Diabetes* 1997;46:1328-35
4. Cryer PE. Preventing hypoglycaemia: what is the appropriate glucose alert value? *Diabetologia* 2009;52:35-7
5. Cryer PE. Hypoglycaemia: the limiting factor in the glycaemic management of type I and type II diabetes. *Diabetologia* 2002;45:937-948
6. Yale JF, Begg I, Gerstein H, Houlden R, et al. 2001 Canadian Diabetes Association Clinical Practice Guidelines for the prevention and management of hypoglycemia in diabetes. *Canadian Journal of Diabetes* 2002;26:22-35
7. Cryer PE. Death during intensive glycaemic therapy of Diabetes: mechanisms and implications. *Am J Med* 2011;12:993-6
8. Cryer PE. Diverse causes of hypoglycemia-associated autonomic failure in diabetes. *N Engl J Med* 2004;350:2272-9
9. Slama G, Traynard PY, Desplanque N, et al. The search for an optimized treatment of hypoglycemia. Carbohydrates in tablets, solution, or gel for the correction of insulin reactions. *Arch Intern Med* 1990;150:589-593
10. Consensus guidelines 2000. Linee-guida dell'ISPAD per la Gestione del Diabete Mellito nel Bambino e negli Adolescenti. Ediz. it. a cura di Francesco Chiarelli, ISPAD International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes. Pacini Edit. Medicina, 2000

N. VACCINAZIONI

RACCOMANDAZIONI

Effettuare annualmente la vaccinazione influenzale in tutti i soggetti diabetici di età superiore ai 6 mesi.

(Livello della prova III, Forza della raccomandazione B)

Effettuare la vaccinazione pneumococcica per gli adulti con diabete.

(Livello della prova III, Forza della raccomandazione B)

Effettuare la vaccinazione contro l'epatite B nei pazienti non vaccinati di età compresa tra i 19 e 59 anni. Considerare inoltre la vaccinazione anche per i pazienti non vaccinati di età superiore a 59 anni.

(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 morbidità nelle persone anziane e nei soggetti affetti da patologie croniche.

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

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

Sono disponibili vaccini sicuri ed efficaci che possono ridurre notevolmente il rischio delle gravi complicanze di queste malattie (2,3). Vi sono prove sufficienti per affermare che i soggetti diabetici hanno adeguate risposte sierologiche e cliniche a queste vaccinazioni. Viene raccomandato di effettuare almeno una volta nella vita una vaccinazione pneumococcica per gli adulti con diabete con una singola rivaccinazione per i soggetti con età >64 anni che abbiano già effettuato una prima vaccinazione più di 5 anni prima. Sono stati recentemente introdotti i vaccini coniugati 13-valenti che inducendo una risposta T-dipendente e non solo IgM mediata come i precedenti polisaccaridici prolungano la immunizzazione e richiedono pertanto una singola somministrazione (4).

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

La vaccinazione contro il virus della epatite B viene invece raccomandata sulla base dell'aumentato riscontro di infezione con epatite B in pazienti affetti da diabete mellito (5). La stabilità del virus della epatite B su oggetti contaminati, quali lancette usate per la misurazione della glicemia e i glucometri, e la necessità di frequenti controlli di sangue capillare potrebbero spiegare l'aumentata incidenza di infezioni nei pazienti con diabete mellito soprattutto in casi di uso promiscuo dei dispositivi.

Bibliografia

1. Colquhoun AJ, Nicholson KG, Botha JL, et al. Effectiveness of influenza vaccine in reducing hospital admissions in people with diabetes. *Epidemiol Infect* 1997;119:335-341
2. Bridges CB, Fukuda K, Uyeki TM, et al. 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
4. Calendario Vaccinale per la Vita 2012, Società Italiana di Igiene Medicina Preventiva e Sanità Pubblica, Federazione Italiana Medici Pediatri, Federazione Italiana Medici di Medicina Generale, Società Italiana di Pediatria
5. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Use of hepatitis B vaccination for adults with diabetes mellitus: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2011;60:1709-11

O. ASSISTENZA INTEGRATA DEL PAZIENTE DIABETICO

RACCOMANDAZIONI

Il disease-management della malattia diabetica permette di migliorare il compenso glicemico
(Livello della prova II, Forza della raccomandazione B)

Il raggiungimento degli obiettivi di cura della malattia diabetica richiede la partecipazione attiva, con il consenso informato, del paziente all'offerta di programmi di diagnosi e cura, realizzati sulla base di attività di dimostrata efficacia nell'ambito di percorsi assistenziali, in una rete integrata, pluridisciplinare e pluriprofessionale, organizzata e con l'adesione congiunta e responsabile del team diabetologico, del medico di medicina generale e più in generale della medicina territoriale.

(Livello della prova III, Forza della raccomandazione B)

E' 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

Grandi studi condotti negli ultimi decenni hanno dimostrato come il "buon controllo" metabolico possa ridurre in maniera sostanziale il numero delle complicanze, incidere sui costi della malattia e migliorare la qualità della vita della persona con diabete. Sono d'altra parte ben documentate le difficoltà da parte dei medici a seguire linee-guida organizzative o diagnostico-terapeutiche (1,2) e la bassa frequenza con la quale i pazienti seguono percorsi di cura predefiniti testimonianza di una non appropriata e uniforme organizzazione della assistenza per il diabete. Il problema è acuito dalla sempre maggiore limitatezza delle risorse economiche.

Per superare queste difficoltà è indispensabile avere condizioni organizzative adeguate e favorire nuove modalità di gestione della cronicità. Da questa esigenza nascono i modelli di riorganizzazione che nella letteratura internazionale prendono il nome di "care management programs" ma che sono anche indicati come "disease management", "population management", "chronic care model", con minime differenze tra loro (3). Nel contesto italiano l'applicazione di questi modelli è rappresentato dalla "Gestione integrata della malattia".

L'assistenza integrata alle persone con diabete prevede l'apporto di un ampio numero di figure assistenziali e, a questo scopo, è strategico il lavoro interdisciplinare in team. La componente più importante del team è la persona con diabete, che dovrebbe assumere un atteggiamento responsabile nei riguardi della propria malattia. Gli elementi essenziali dell'assistenza per le persone con diabete secondo un modello di gestione integrata sono:

- Adozione di un protocollo diagnostico-terapeutico condiviso da tutti i soggetti interessati, ricavato dalle linee-guida internazionali e/o nazionali ed integrato dalla conoscenza delle risorse utilizzabili.
- Formazione degli operatori sulla malattia diabetica e le sue complicanze secondo un approccio multidisciplinare integrato.
- Identificazione delle persone con diabete da avviare a un percorso di gestione integrata.
- Adesione informata alla gestione integrata.
- Coinvolgimento attivo del paziente nel percorso di cura
- La presenza di un sistema informativo idoneo valutato attraverso indicatori clinici di processo, di esito intermedio e di esito finale (3).

Il ruolo di programmi di *disease management* e di *case management* nella cura delle persone con diabete mellito è stato oggetto di revisioni sistematiche, e i risultati dimostrano come una gestione integrata possa avere effetti positivi su alcuni aspetti della qualità dell'assistenza sanitaria (4 -6). Il dato comune a queste revisioni è che i programmi di *disease management* permettono di ottenere un controllo glicemico significativamente migliore rispetto a quello ottenibile nei pazienti dei gruppi di controllo, sottoposti a programmi convenzionali di cura con una riduzione media dei valori di HbA_{1c} circa di 0,5%. Un altro aspetto migliorativo associato alla gestione integrata del diabete si riscontra su indicatori di processo (5,6), quali la frequenza con cui i pazienti vengono sottoposti annualmente a determinazione dei valori glicemici (HbA_{1c}), i controlli sul fondo dell'occhio, la frequenza dei controlli clinici sul piede, e infine la frequenza delle determinazioni di alcuni esami di laboratorio. Le revisioni sistematiche evidenziano anche che, a eccezione dei dati sul controllo glicemico, esiste una notevole eterogeneità su aspetti sostanziali del problema, quali la definizione di *disease management*, la diversità nelle tipologie di intervento, la diversità degli outcome considerati limitando in parte la trasferibilità dei risultati della letteratura a specifici contesti assistenziali.

In Italia, il diabete mellito è una malattia sociale riconosciuta dal 1961; la regolamentazione dell'assistenza alla persona con diabete è definita dalla legge 115/87 e dalle successive leggi regionali attuative. Il Piano sanitario nazionale (PSN) 2003/05, in coerenza con i cambiamenti politici del 2001 (modifica del titolo V della Costituzione e devolution) ha definito le linee di indirizzo di interventi che, attraverso l'Accordo Stato-Regioni del 24/07/2003 (Piano Nazionale di Prevenzione Attiva - "Sanità futura" - 2004) e del 23/03/2005 (Piano Nazionale di Prevenzione 2005-2007) hanno posto la riduzione delle complicanze cardiovascolari e segnatamente del diabete come aree d'interesse prioritario da affrontare mediante la realizzazione di specifici progetti regionali. I progetti, finanziati con risorse aggiuntive, sono affidati alle Regioni, sotto la guida e la supervisione del Centro per il Controllo delle Malattie (CCM) del Ministero della Salute e dell'Istituto Superiore di Sanità che, per quanto riguarda il diabete, aveva già attivato il progetto IGEA finalizzato a promuovere la prevenzione delle complicanze del diabete mediante l'offerta, alle regioni, di strumenti per l'attuazione sistematica di modelli assistenziali di gestione integrata della malattia. Il nuovo PNP 2010-2012 (Intesa Stato-Regioni del 29/04/2010) ha rinnovato e rilanciato gli obiettivi di quello precedente, promuovendo la gestione integrata in un'ottica allargata di gestione della cronicità.

Lo stesso Piano Nazionale sulla malattia diabetica, proposto nel 2013 dal Ministero della Salute, all'interno della Commissione Nazionale Diabete, pone come primo obiettivo di "Migliorare la capacità del SSN nell'erogare e monitorare i Servizi, attraverso l'individuazione

e l'attuazione di strategie che perseguano la razionalizzazione dell'offerta e che utilizzino metodologie di lavoro basate soprattutto sull'appropriatezza delle prestazioni erogate" e all'interno di questo i seguenti obiettivi strategici:

- coinvolgimento di tutti i professionisti sanitari e non, formando team locali idonei a gestire i vari gradi di complessità della malattia;
- condivisione dei PDTA e definizione dei ruoli e delle attività;
- utilizzazione e analisi periodica di indicatori;
- percorsi di formazione e verifica per il personale medico e non;
- definizione di un processo di gestione integrata che riguardi ogni singola persona con diabete dal momento della diagnosi.

Nell'ambito del progetto IGEA, sono state infine elaborate linee-guida organizzative (3), basate su evidenze solide di efficacia (5-7) (vedi **Tabella 16**).

Tabella 16. Modalità organizzative per la gestione integrata del diabete tipo 2 nell'adulto

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

MMG, medico di medicina generale.

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

In **Tabella 17**, in sintesi, le raccomandazioni declinate in compiti per ciascun attore dell'assistenza

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

Tabella 17. Raccomandazioni declinate in compiti per ciascun attore dell'assistenza**Compiti della persona con diabete**

- Acquisizione di un ruolo attivo e centrale nella gestione della propria malattia.
- Condivisione del Piano di Cura e del calendario delle visite e degli incontri con l'MMG (medico di medicina generale), il diabetologo e gli altri professionisti sanitari.
- Partecipazione alle attività di educazione strutturata.
- Acquisizione di competenze nella gestione della malattia, coerentemente con le proprie esigenze.
- Accesso ai propri dati clinici anche in formato elettronico.

Compiti delle strutture specialistiche diabetologiche

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

Compiti del medico di medicina generale

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

Bibliografia

1. Cabana MD, Rand CS, Powe NR, et al. Why don't physicians follow clinical practice guidelines? A framework for improvement. JAMA 1999;282:1458-1465
2. Mosca L, Linfante AH, Benjamin EJ, et al. National study of physician awareness and adherence to cardiovascular disease prevention guidelines. Circulation 2005;111:499-510
3. Progetto IGEA. Gestione integrata del diabete mellito di tipo 2 nell'adulto. Documento di indirizzo,

- Aggiornamento 2012 - Sintesi. Il Pensiero Scientifico Editore, ROMA 2012. Accessibile al: www.epicentro.iss.it/igea/ (visitato il 31/10/2013)
4. Pimouguet C, Le Goff M, Thiébaud R, et al. Effectiveness of disease-management programs for improving diabetes care: a meta-analysis. CMAJ 2011;183:E115-E127
 5. Knight K, Badamgarav E, Henning JM, et al. A systematic review of diabetes disease management programs. Am J Manag Care 2005;11:242-250
 6. Norris SL, Nichols PJ, Caspersen CJ, et al. The effectiveness of disease and case management for people with diabetes. Am J Prev Med 2002;22:15-38
 7. Wagner EH. The role of patient care teams in chronic disease management. BMJ 2000;320:569-572

VI. Prevenzione e gestione delle complicanze del diabete

A. MALATTIA CARDIOVASCOLARE

RACCOMANDAZIONE GENERALE

Un intervento intensivo e multifattoriale teso all'ottimizzazione di tutti i fattori di rischio cardiovascolare mediante modifiche dello stile di vita e idonea terapia farmacologica deve essere implementato in tutti i pazienti con diabete tipo 2.

(Livello della prova I, Forza della raccomandazione A)

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

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

Bibliografia

1. Haffner SM, Lehto S, Ronnema T, et al. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 1998;339:229-234
2. Bruno G, Merletti F, Boffetta P, et al. 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, et al. 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, et al. The Verona Diabetes study: a population-based survey on known diabetes mellitus prevalence and 5-year all-cause mortality. *Diabetologia* 1995;38:318-325

5. BARI 2D Study Group, Frye RL, August P, Brooks MM, et al. A randomized trial of therapies for type 2 diabetes and coronary artery disease. *N Engl J Med* 2009;360:2503-2515
6. Gaede P, Vedel P, Larsen N, et al. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2003;348:383-393
7. Gaede P, Lund-Andersen H, Parving HH, et al. Effect of multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:580-591

1. VALUTAZIONE DEL RISCHIO CARDIOVASCOLARE GLOBALE

RACCOMANDAZIONI

I pazienti diabetici con evidenza clinica o strumentale di complicanze cardiovascolari sono da considerare a rischio cardiovascolare elevato/molto elevato.

(Livello della prova I, Forza della raccomandazione A)

I pazienti diabetici senza evidenza clinica o strumentale di complicanze cardiovascolari sono da considerare a rischio cardiovascolare elevato in base all'età (>40 anni), alla durata del diabete e alla presenza di uno o più fattori di rischio cardiovascolare.

(Livello della prova III, Forza della raccomandazione B)

I diabetici senza fattori di rischio aggiuntivi né evidenza clinica o strumentale di complicanze cardiovascolari possono essere considerati a rischio cardiovascolare moderato.

(Livello della prova III, Forza della raccomandazione B)

E' indicato determinare l'escrezione urinaria di albumina e la velocità di filtrazione glomerulare per stratificare il rischio cardiovascolare nel paziente diabetico

(Livello della prova III, Forza della raccomandazione B) (1)

COMMENTO

Il diabete, almeno quello tipo 2, è considerato da molti un equivalente cardiovascolare anche se non vi è totale accordo su questo argomento. Alcuni studi indicano infatti che tale equivalenza è modulata dall'età, dal sesso (maggiore rischio nelle donne diabetiche), dalla durata di malattia e dalla contemporanea presenza di altri fattori di rischio cardiovascolare (2,3). A tal proposito, numerose linee-guida per la prevenzione cardiovascolare nel paziente diabetico, sottolineano, l'importanza della valutazione del rischio cardiovascolare globale (età, sesso, familiarità per coronaropatia o morte improvvisa, attività fisica, fumo, peso corporeo e distribuzione del grasso corporeo, durata della malattia diabetica, controllo glicemico, pressione arteriosa, microalbuminuria, lipidi plasmatici), nonché della stratificazione del rischio mediante l'utilizzo di algoritmi (4-9). E' utile ricordare che gli algoritmi attualmente disponibili per il calcolo del rischio cardiovascolare non siano ottimali: da un lato perché considerano il diabete come una variabile dicotomica, senza prendere in considerazione la durata di malattia e il grado di compenso metabolico dall'altro perché disegnati per popolazioni a più elevato rischio cardiovascolare rispetto alla popolazione italiana. Analoghe considerazioni vengono avanzate nelle linee-guida neozelandesi che, riferendosi all'algoritmo di Framingham, ne sottolineano la non applicabilità a tutti i gruppi etnici, ai diabetici con durata di malattia superiore a 10 anni o con HbA_{1c} >8%, alle persone con sindrome metabolica e ai diabetici con microalbuminuria (7).

Nel 2004 sono state proposte dall'Istituto Superiore di Sanità le carte del rischio cardiovascolare basate su 17 studi di coorte effettuati nel nostro paese dagli anni '80 del secolo scorso (www.cuore.iss.it). Queste carte, pur essendo state disegnate sulla popolazione italiana, continuano a considerare il diabete come una variabile dicotomica (presenza/assenza), senza considerare la durata di malattia e il grado di compenso metabolico: non rappresentano, pertanto, ancora lo strumento ottimale per il calcolo del rischio cardiovascolare nella popolazione diabetica italiana. L'associazione tra rischio cardiovascolare e compenso glicemico è stata documentata in numerosi studi. Il San Antonio

Heart Study ha evidenziato la presenza di un trend positivo tra valori glicemici e mortalità cardiovascolare. I soggetti nel più alto quartile di glicemia presentavano un rischio 4,7 volte più elevato rispetto a quelli nei due quartili più bassi (10). 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 (11-13). Una metanalisi di 10 studi osservazionali condotti negli ultimi due decenni, per un totale di 7435 soggetti con diabete tipo 2, ha esaminato la relazione tra HbA_{1c} e rischio cardiovascolare: è emerso che un aumento dell'HbA_{1c} dell'1% è associato con un RR di 1,18 (IC 95% 1,10 -1,26). Benché numerosi elementi di criticità (possibile publication bias, esiguo numero di studi disponibili, eterogeneità degli studi stessi) suggeriscano la necessità di ulteriori conferme di tali dati (14), è interessante l'osservazione di un'associazione tra compenso glicemico e macroangiopatia, meno forte di quella riscontrata con la microangiopatia, che conferma i risultati dell'UKPDS. L'associazione tra durata di malattia e rischio cardiovascolare è stata segnalata in numerosi studi, tra i quali il Nurses' Health Study (15). 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**) (www.dtv.ox.ac.uk/index.php?maindoc=/riskengine/). Le linee-guida dell'IDF (16), sulla base delle considerazioni sopra esposte, considerano questo algoritmo come il più idoneo per la popolazione diabetica. Nell'ambito dello studio DAI, sono state applicate tre funzioni derivate dal Framingham Heart Study a un campione di 8200 diabetici senza malattia vascolare nota, di età compresa tra 40 e 74 anni, seguiti nel 1998-1999 presso 201 strutture diabetologiche italiane, ed è stato evidenziato come il 65-70% dei diabetici esaminati sia definibile ad alto rischio, indipendentemente dalla formula utilizzata (17). In Italia i diabetici tipo 2 sembrano tuttavia esposti a un rischio cardiovascolare inferiore rispetto a quello di diabetici appartenenti a popolazioni nordeuropee o statunitensi. Nel Verona Diabetes Study – condotto su una coorte di 7168 soggetti con diabete mellito tipo 2 – gli SMR (*Standardized Mortality Ratios*) di malattia cardiovascolare e di cardiopatia ischemica sono risultati pari a 1,34 e 1,41 (18). Risultati analoghi sono stati riportati nel Casale Monferrato Study (19). Pertanto, sulla base di quanto su esposto, si può convenire che è giusto effettuare una stratificazione del rischio cardiovascolare anche nei pazienti diabetici senza evidenza di complicanze cardiovascolari in base all'età (>40 anni) e alla presenza di uno o più fattori di rischio. In alternativa, si possono utilizzare i vari algoritmi a disposizione (Score, Carte del rischio italiane) preferendo l'UKPDS Engine, che ha il vantaggio di considerare sia la durata del diabete che il grado di compenso e che recentemente è stato validato anche in una popolazione di diabetici italiani (20).

Bibliografia

1. Rydén L, Grant PJ, et al. ESC Guidelines on Diabetes, "pre-diabetes", and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: The Task Force on Diabetes, "pre-diabetes", and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and developed in collaboration with the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur Heart J* 2013;34:3035-87
2. Vaccaro O, Eberly LE, Neaton JD, et al.; Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group. Impact of diabetes and previous myocardial infarction on long-term survival: 25-year mortality follow-up of primary screenees of the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Arch Intern Med* 2004;164:1438-1443
3. Sattar N. Revisiting the links between glycaemia, diabetes and cardiovascular disease. *Diabetologia* 2013;56:686-695
4. Linee-guida per la prevenzione cardiovascolare nel paziente diabetico. A cura di AMD, SID, FAND, SIIA, FIC, SIMG, Forum per la prevenzione delle Malattie Cardiovascolari, SISA, Gruppo Cochrane Collaboration Italia. *Il Diabete* 2002;14:359-317. Accessibile al: <http://www.siditalia.it/pubblicazioni/linee-guida/427--25032003-prevenzione-delle-malattie-cardiovascolari-nel-diabete-tipo-1-e-tipo-2/download.html> (visitato il 09/12/2009)
5. Canadian Diabetes Association Clinical Practice Guidelines Expert Committee. Canadian Diabetes Association 2008 Clinical practice guidelines for prevention and management of diabetes in Canada. *Canadian Journal of Diabetes* 2008;32(Suppl 1):S95-S98
6. National Collaboration Center for Chronic Conditions. type 2 diabetes: national clinical guidelines for management in primary and secondary care (update). London. Royal College of Physicians 2008
7. Ministry of Health - New Zealand Guidelines Group Management of type 2 diabetes best practice evidence-based guideline. March 2003
8. AHA Scientific Statement. AHA guidelines for primary prevention of cardiovascular disease and stroke: 2002 up date. *Circulation* 2002;106:161-72
9. 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

10. Wei M, Gaskill SP, Haffner SM, Stern MP. Effects of diabetes and level of glycaemia on all-cause and cardiovascular mortality. The San Antonio Heart Study. *Diabetes Care* 1998;21:1167-1172

11. Uusitupa M, Niskanen LK, Siitonen O, et al. 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

12. Mykkanen L, Laakso M, Uusitupa M, et al. Prevalence of diabetes and impaired glucose tolerance in elderly subjects and their association with obesity and family history of diabetes. *Diabetes Care* 1990;13:1099-1105

13. Lehto S, Ronnemaa T, Haffner SM, Pyorala K, et al. Dyslipidemia and hyperglycaemia predict coronary heart disease events in middle-aged people with NIDDM. *Diabetes* 1997;46:1354-1359

14. Selvin E, Marinopoulos S, Berkenblit G, et al. Meta-analysis: glycosylated haemoglobin and cardiovascular disease in diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 2004;141:421-431

15. Hu FB, Stampfer MJ, Solomon CG, et al. The impact of diabetes mellitus on mortality from all causes and coronary heart disease in woman. *Arch Intern Med* 2001;161:1717-1733

16. International Diabetes Federation. (2005) Global guidelines for type 2 diabetes. Accessibile al: <http://www.idf.org/node/1283> (visitato il 09/12/2009)

17. Grassi G, Monge L. Gli score di rischio cardiovascolare e la loro applicazione nello studio DAL. *Ann Ist Super Sanità* 2003;39:139-144

18. De Marco R, Locatelli F, Zoppini G, et al. Cause specific mortality in type 2 diabetes. The Verona Diabetes Study. *Diabetes Care* 1999;22:756-761

19. Bruno G, Merletti F, Moffetta P, et al. 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

20. Pagano E, Gray A, Rosato R, et al. Prediction of mortality and macrovascular complications in type 2 diabetes: validation of the UKPDS outcomes Model in the Casale Monferrato Survey, Italy. *Diabetologia* 2013;56:1726-1734

2. IPERGLICEMIA

RACCOMANDAZIONI

L'ottimizzazione del compenso glicemico con il raggiungimento – in condizioni di sicurezza – di valori di glicemia e HbA_{1c} più vicini possibile al range di normalità è da considerarsi uno degli obiettivi da raggiungere per la riduzione del rischio cardiovascolare in particolare nei pazienti diabetici di recente diagnosi e senza comorbidità. Nei pazienti con lunga durata della malattia, precedenti eventi cardiovascolari e comorbidità l'obiettivo glicemico può essere meno stringente (vedi **B. Controllo glicemico - b. Autonitoraggio della glicemia - 2. Obiettivi glicemici**).

(Livello della prova III, Forza della raccomandazione B)

COMMENTO

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

Lo studio Emerging Risk Factors Collaboration (1,2) ha stabilito il rischio di morte per tutte le cause e per cause specifiche con enfasi specifica alle cardiovascolari in una popolazione di 698,782 individui arruolati in 102 studi prospettici in cui sono stati registrati 52.765 eventi cardiovascolari fatali o non fatali (1). Il diabete ha conferito un rischio doppio di malattia vascolare e il suo effetto era dimostrato anche quando l'analisi veniva aggiustata per tutti gli altri fattori di rischio cardiovascolari convenzionali (1). E' emerso inoltre che un aumento della concentrazione plasmatica del glucosio >100 mg/dl e comunque al di sotto dei limiti di diagnosi del diabete mellito, si associa a un aumentato rischio di malattie cardiovascolari sostenendo l'ipotesi che l'iperglicemia (o qualche fattore a essa strettamente correlato) è direttamente rilevante (2). Questa visione è sostenuta anche dal fatto che nello stesso studio il rischio di morte per diabete si attenuava marcatamente quando la relazione veniva controllata per i valori glicemici (2).

Sulla base di questi dati si potrebbe immaginare che riducendo la glicemia nell'ambito del

range di normalità si dovrebbe osservare una parallela riduzione della morbilità e mortalità. Gli studi di intervento tesi a dimostrare l'importanza del compenso glicemico sulla riduzione degli eventi cardiovascolari non hanno invece generato dati univoci in questo senso: nell'UKPDS si è avuta in un piccolo gruppo di soggetti sovrappeso-obesi una riduzione dell'infarto del miocardio del 16% al limite della significatività statistica (3) e anche lo studio PROactive (4) ha fornito dati di non facile interpretazione, non ottenendo una riduzione significativa dell'endpoint primario, ma soltanto di quello secondario. Tre studi molto recenti hanno dimostrato che l'ottimizzazione del controllo glicemico (HbA_{1c} <6,5% o <7,0%) non ha portato a una riduzione significativa degli eventi cardiovascolari, anzi: in uno di essi è stato riportato un aumento della mortalità totale e cardiovascolare nel gruppo a controllo glicemico ottimizzato (5-7). Solo quando tutti i dati disponibili sono stati utilizzati per l'esecuzione di una metanalisi è stata osservata una, peraltro moderata, riduzione del 9% degli eventi maggiori, principalmente per un effetto di riduzione del 15% del rischio di infarto del miocardio (8). Tali controversi risultati vengono almeno in parte spiegati dai limiti intrinseci di questi studi; alta percentuale di pazienti con neuropatia e altre complicanze croniche, alta percentuale di pazienti con già manifeste complicanze cardiovascolari, eccessiva e rapida riduzione dell' HbA_{1c} , aumento di frequenza dell'ipoglicemia, durata del follow-up. In particolare questi studi erano caratterizzati dall'inclusione di molti pazienti con lunga durata di malattia che essendo stati esposti per un lungo periodo di tempo a un cattivo compenso glicemico potrebbero aver generato in quegli anni una "memoria metabolica" ostile che può aver mitigato gli effetti positivi del successivo periodo di buon compenso generato durante questi trial clinici (9).

Questa visione è sostenuta dai dati dello UKPDS a 10 anni; lo studio dimostra, infatti, come gli effetti di un buon controllo glicemico, ottenuto nel passato, si traducano in una significativa riduzione della mortalità e degli eventi cardiovascolari (10), in analogia a quanto già dimostrato in precedenza nei diabetici tipo 1 (11).

Sono stati riportati in letteratura anche dati che hanno permesso di valutare gli effetti di una strategia di intervento più allargata e non solo limitata al controllo glicemico. Tra questi studi di intervento multifattoriali, lo Steno-2, condotto in 160 pazienti, ha valutato gli effetti dell'attento controllo glicemico, combinato all'uso di bloccanti del sistema renina-angiotensina, di acido acetilsalicilico e di ipolipemizzanti (12). Questa strategia, associata all'intervento sullo stile di vita, ha dimostrato di essere efficace nella riduzione sia della morte per tutte le cause sia della morte per cause cardiovascolari (12).

Sulla base di questi dati incoraggianti è stato disegnato lo studio ADDITION-Europe il cui scopo è stato quello di comparare la terapia multifattoriale intensiva con la terapia di routine in pazienti con diabete tipo 2 alla diagnosi (13). L'effetto dell'intervento intensivo non si è dimostrato differente da quello routinario dopo un periodo di osservazione di 5 anni (HR per un endpoint composito di eventi cardiovascolari non significativamente ridotto) ma è da sottolineare come anche il gruppo trattato routinariamente abbia raggiunto durante il trial un controllo glicemico non diverso dal quello del gruppo in controllo intensivo (HbA_{1c} : 6,6 vs. 6,7%), con controllo della pressione arteriosa e del col-LDL anche in questo caso del tutto comparabile.

Nello studio ORIGIN (14) lo scopo non è stato quello di comparare gli effetti di un diverso controllo glicemico sugli eventi cardiovascolari, ma di comparare una diversa modalità di trattamento per raggiungere gli obiettivi terapeutici (insulina glargine vs. altre strategie). In questo studio sono stati randomizzati più di 12.537 pazienti con alterata glicemia a digiuno, intolleranza al glucosio o diabete tipo 2 di recente insorgenza, a ricevere insulina glargine con obiettivo di raggiungere glicemia al mattino a digiuno <95 mg/dl o terapia standard. Alla fine dello studio il gruppo randomizzato a ricevere insulina ha ottenuto un controllo migliore rispetto al gruppo di controllo (HbA_{1c} 6,2 vs. 6,5%), ma questo non è stato accompagnato da alcun beneficio di tipo cardiovascolare durante il periodo di osservazione di circa 6 anni. I

pazienti dello studio ORIGIN verranno ora seguiti in un follow-up (ORIGIN and Legacy Effects) per altri 8-9 anni e indipendentemente dal trattamento a cui ora verranno sottoposti, essi verranno monitorati per gli eventi clinici maggiori (compresi i cardiovascolari).

Più recentemente sono stati riportati i risultati di due trial focalizzati sulla efficacia e sicurezza cardiovascolare di antiperglicemici della classe dei DPP4 inibitori.

Il primo studio (SAVOR-TIMI 53) (15) ha visto il reclutamento di 16.492 pazienti con diabete tipo 2 con storia pregressa di malattia cardiovascolare o che ne fossero a rischio elevato e li ha allocati a ricevere Saxagliptin o placebo (anche i pazienti in placebo potevano essere trattati dagli investigatori ma non con DPP4 inibitori o GLP1RA) per un periodo mediano di osservazione di 2,1 anni. Lo studio, disegnato come di superiorità ma che prevedeva un'analisi iniziale prespecificata di non inferiorità, ha dimostrato che la saxagliptina non ha aumentato e neppure ridotto il rischio di eventi cardiovascolari (end point composito di morte cardiovascolare, infarto del miocardio, ictus ischemico) a dispetto del miglioramento del compenso glicemico e collateralmente è stato osservato un aumento del rischio di ospedalizzazione per scompenso cardiaco nel gruppo in saxagliptin.

Nel secondo studio (EXAMINE) (16) sono stati reclutati 5380 pazienti con diabete tipo 2 e episodio di sindrome coronaria acuta recente (3 mesi) e allocati a ricevere alogliptin o placebo per un periodo mediano di osservazione di 18 mesi. Lo studio, disegnato come di non inferiorità, ha dimostrato che l'alogliptina non aumentava il rischio di eventi cardiovascolari in questa popolazione di pazienti diabetici ad alto rischio ($p < 0,001$ per non inferiorità) ma non suggeriva la potenziale presenza di alcun beneficio a dispetto di una riduzione di 0,36 di HbA_{1c} rispetto al gruppo placebo.

Bibliografia

1. The Emerging Risk Factors Collaboration. diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. *Lancet* 2010;375:2215-22
2. The Emerging Risk Factors Collaboration. diabetes mellitus, fasting glucose, and risk of cause-specific death. *N Engl J Med* 2011;364:829-41
3. UKPDS Group. Intensive blood glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998;352:837-853
4. Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJA, et al.; on behalf of the PROactive investigators. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomized controlled trial. *Lancet* 2005;366:1279
5. The Advance Collaborative Group. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:2560-2572
6. The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group. Effect of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:2545-2559
7. Duckworth W, Abraira C, Moritz T, et al.; VADT Investigators. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2009;360:129-39
8. Turnbull F, Zoungas S. Intensive glucose-lowering therapy in people with type 2 diabetes: what do we learn from a new meta-analysis of randomized controlled trials? *Evid Based Med* 2012;17:98-9
9. Del Prato S. Mega-trials in type 2 diabetes. From excitement to frustration? *Diabetologia* 2009;52:1219-1226
10. Holmann RR, Paul SK, Bethel MA, et al. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;359:1577-1589
11. Nathan DM, Cleary PA, Backlund JY, et al. Diabetes Control and Complication Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Study Research Group. Intensive Diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2005;353:2643-2653
12. Gaede P, Lund-Andersen H, Parving HH, et al. Effect of multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:580-591
13. Griffin SJ, Borch-Johnsen K, Davies MJ, et al. Effect of early intensive multifactorial therapy on 5-year cardiovascular outcomes in individuals with type 2 diabetes detected by screening (ADDITION Europe): a cluster randomized trial. *Lancet* 2011;378:156-67
14. Gerstein HC, Bosch J, Dagenais GR, et al. Basal insulin and cardiovascular and other outcomes in dysglycemia. *N Engl J Med* 2012;367:319-28
15. Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, et al. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. SAVOR-TIMI 53 Steering Committee and Investigators. *N Engl J Med* 2013;369:1317-26
16. White WB, Cannon CP, Heller SR, et al.; EXAMINE Investigators. Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2013;369:1327-35

3. DISLIPIDEMIA E SUO TRATTAMENTO

RACCOMANDAZIONI

Screening e monitoraggio

Il controllo del profilo lipidico completo (colesterolo totale, colesterolo HDL e trigliceridi) deve essere effettuato almeno annualmente e a intervalli di tempo più ravvicinati in caso di mancato raggiungimento dell'obiettivo terapeutico.

(Livello della prova III, Forza della raccomandazione B)

Il rapporto apoB/apoA1 può costituire un ulteriore indice di rischio cardiovascolare nel diabetico (rischio elevato: uomini >0,9, donne >0,8).

(Livello della prova III, Forza della raccomandazione B)

Obiettivi

Il colesterolo LDL è l'obiettivo primario della terapia e il target raccomandato è <100 mg/dl.

(Livello della prova I, Forza della raccomandazione A)

Nei diabetici con malattia cardiovascolare e/o multipli fattori di rischio cardiovascolare non correggibili, valori di colesterolo LDL <70 mg/dl possono rappresentare un obiettivo terapeutico opzionale.

(Livello della prova II, Forza della raccomandazione B)

Ulteriori obiettivi della terapia sono il raggiungimento di valori di trigliceridi <150 mg/dl e di colesterolo HDL >40 mg/dl nell'uomo e >50 mg/dl nella donna.

(Livello della prova III, Forza della raccomandazione B)

Il colesterolo non HDL può essere utilizzato come obiettivo secondario (30 mg in più rispetto ai valori di colesterolo LDL) in particolare nei diabetici con trigliceridemia superiore a 200 mg/dl.

(Livello della prova III, Forza della raccomandazione B)

Anche i valori di apoB (<90 mg/dl o 80 mg/dl nei pazienti a rischio molto elevato) possono essere utilizzati come obiettivo secondario in particolare nei pazienti con trigliceridemia >200 mg/dl tenendo, però, presente che ci sono dei costi aggiuntivi e che le metodiche di dosaggio non sono ancora uniformemente standardizzate.

(Livello della prova III, Forza della raccomandazione C)

Terapia

Nei diabetici con dislipidemia sono fondamentali le modificazioni dello stile di vita (dieta povera di grassi saturi e colesterolo, ricca di fibre, incremento dell'attività fisica) e la correzione di tutti i fattori di rischio cardiovascolare (ottimizzazione del compenso glicemico e della pressione arteriosa, sospensione del fumo).

(Livello della prova I, Forza della raccomandazione A)

La terapia con statine è la terapia di prima scelta per i pazienti iperglicemici con livelli di colesterolo LDL non a target con il solo intervento non farmacologico.

(Livello della prova I, Forza della raccomandazione A)

Nei pazienti con sindrome coronarica acuta, indipendentemente dai valori di colesterolo LDL, la terapia con statine va iniziata già in fase acuta e proseguita per almeno 6 mesi ad alte dosi. Il dosaggio va poi rivalutato in base ai valori di colesterolo LDL.

(Livello della prova I, Forza della raccomandazione A)

Se la terapia con statine a dosaggio pieno non è in grado di raggiungere valori ottimali di colesterolo LDL si può considerare l'associazione con ezetimibe

(Livello della prova II, Forza della raccomandazione B)

In caso di intolleranza alle statine usare ezetimibe, o resine, o statina, al minimo dosaggio tollerato più ezetimibe.

(Livello della prova IV, Forza della raccomandazione C)

Nella dislipidemia mista, si può considerare di associare alla statina i fibrati (evitare gemfibrozil)

(Livello della prova II, Forza della raccomandazione B)

La terapia con statine è controindicata in gravidanza.

(Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B)**COMMENTO****La dislipidemia diabetica aterogena**

I pazienti con diabete e in particolare coloro con diabete tipo 2 si caratterizzano per diverse alterazioni del profilo lipidico: ipertrigliceridemia, diminuzione del colesterolo HDL, aumento delle LDL, LDL e HDL più piccole e dense, aumento delle lipoproteine ricche in trigliceridi in fase postprandiale (1-5). L'insieme di queste alterazioni costituisce la cosiddetta "dislipidemia diabetica aterogena", che contribuisce all'aumentato rischio cardiovascolare caratteristico dei diabetici. Tra le sopra descritte alterazioni lipidiche, al contrario delle altre, l'aumento del colesterolo LDL non è strettamente dipendente dalla presenza del diabete; ciononostante esso costituisce il principale fattore lipidico di rischio cardiovascolare del paziente diabetico.

Nel tentativo di tener conto sia del colesterolo LDL sia delle altre alterazioni lipidiche più tipiche del diabete, al fine di meglio definire il rischio cardiovascolare della malattia, sono stati proposti altri indici, quali il colesterolo non HDL e, più recentemente, il rapporto apo B/apoA1 (6-8). La standardizzazione delle metodiche di determinazione delle apolipoproteine rendono a tutt'oggi ancora difficile l'utilizzo su larga scala di questi potenziali markers lipidici intermedi.

Evidenze scientifiche sull'efficacia del trattamento ipolipidemizzante

Numerosi trial clinici hanno fornito evidenze scientifiche molto robuste sull'efficacia del trattamento ipocolesterolemizzante, in particolare con statine, nella popolazione generale (9).

Gli studi effettuati nella popolazione diabetica sono, invece, in numero inferiore. Due metanalisi di tali studi (10,11), hanno dimostrato che l'intervento sul colesterolo LDL induce nei pazienti diabetici effetti almeno pari a quelli ottenuti nei non diabetici: riduzione della mortalità totale (9%), cardiovascolare e degli eventi cardiovascolari (21%). La riduzione sia del rischio relativo sia assoluto è significativa, indipendentemente dal livello di colesterolo LDL iniziale, ed è presente sia in prevenzione primaria che secondaria. Un ulteriore miglioramento del risultato terapeutico può essere ottenuto associando alla statina l'ezetimibe, come suggerito dallo SHARP (Study of Heart and Renal Protection) che ha riportato una riduzione del 17% degli eventi cardiovascolari maggiori in pazienti con insufficienza renale cronica trattati con ezetimibe più simvastatina vs. placebo (12) anche se si rimane dei risultati di altri studi come l'IMPROVE-IT (IMProved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial), che è tutt'ora in corso. Dalla metanalisi più recente risulta anche che il pur piccolo gruppo di pazienti con diabete tipo 1 studiato riceve un beneficio significativo, in termini di diminuzione degli eventi cardiovascolari, dalla riduzione del colesterolo LDL. Pertanto, anche se i dati non sono ancora altrettanto forti, sembra che anche il paziente con diabete tipo 1 debba essere trattato, specie se in presenza di altri fattori di rischio cardiovascolare, allo stesso modo del paziente con diabete tipo 2.

Recentemente, l'AHA ha rilasciato l'up-date per il trattamento dell'ipercolesterolemia (13) e per gli USA questo ha rappresentato il primo importante aggiornamento dopo quello del

NCEP (National Cholesterol Education Program) dell'ATPIII (Adult Treatment Panel III) pubblicato nel 2001-02 (14). La filosofia alla base di queste nuove linee-guida è diversa da quella che ha guidato la stesura di tutte le precedenti e, secondo molti, poco sostenuta dall'"evidence based medicine". La differenza sostanziale è che mentre le precedenti linee-guida individuavano degli specifici obiettivi terapeutici che dipendevano dal livello del rischio ora le linee-guida dell'American College of Cardiology (ACC) e dell'AHA identificano due livelli di intensità terapeutica: elevata intensità volta a ottenere una riduzione del colesterolo LDL basale $>50\%$ e moderata intensità volta a ottenere una riduzione del colesterolo LDL basale del 30-50%. L'elevata intensità terapeutica viene riservata ai pazienti con evidenza clinica di malattia cardiovascolare, nei pazienti con dislipidemie primitive (LDL >190 mg/dl), nei pazienti diabetici (tipo 1 e tipo 2) con rischio $>7,5\%$ (il cui calcolo è basato su un nuovo algoritmo), mentre la moderata intensità terapeutica viene riservata ai pazienti in prevenzione primaria con rischio $>7,5\%$. Per le due categorie vengono individuate due strategie terapeutiche che prevedono nel primo caso atorvastatina e rosuvastatina ai dosaggi più elevati e nel secondo caso tutte le altre statine comprese atorvastatina e rosuvastatina ai dosaggi più bassi proprio sulla base della loro capacità di ridurre percentualmente le LDL basali. I pazienti in trattamento devono essere monitorati per intolleranza epatica, muscolare e per insorgenza di nuovi casi di diabete, ma non necessariamente per valori di colesterolo LDL. Sulla base delle evidenze scientifiche attuali, si ritiene che tale impostazione non sia, al momento, condivisibile e che le nostre raccomandazioni, in linea con quelle europee (15), siano non solo più strettamente basate sull'evidenza scientifica ma anche più realizzabili.

Sicurezza della terapia con statina

Le statine sono sicure e ben tollerate (16). Eccetto che per i sintomi muscolari gli eventi avversi sono molto rari. La maggioranza di casi di miopatia o rhabdmiolisi è dovuta a interazioni tra farmaci con statine utilizzate a dosaggi superiori alle dosi standard (15). In particolare l'associazione con gemfibrozil deve essere evitata mentre non ci sono segnali significativi per l'associazione fenofibrato e statina (17).

Una metanalisi che ha incluso 91.140 pazienti ha riportato che l'utilizzo di statina è associato a un rischio più elevato di insorgenza di diabete tipo 2 (OR 1,09; IC 95% 1,0-1,2) specialmente nei più anziani e in coloro con manifesti fattori di rischio (18). Diversi autori e la Food and Drug Administration considerano tale aumento del rischio largamente superato dal beneficio della riduzione degli eventi cardiovascolari (19).

Rischio residuo nei pazienti con diabete tipo 2 con colesterolo LDL a target

I pazienti diabetici che raggiungono l'obiettivo terapeutico relativo al colesterolo LDL rimangono a rischio cardiovascolare elevato (20) probabilmente in relazione agli elevati livelli di trigliceridi a digiuno e postprandiali, ai bassi livelli di colesterolo HDL e alle caratteristiche chimico fisiche delle particelle LDL. Nello studio FIELD l'uso della terapia con fenofibrato non ha ridotto l'endpoint primario (morte cardiovascolare e infarto del miocardio), ma gli eventi cardiovascolari sono stati significativamente ridotti (HR 0,9; IC 95% 0,80-0,99; $p = 0,035$) (21). Nello studio ACCORD LIPID, più di 5000 pazienti sono stati allocati a ricevere fenofibrato più simvastatina (20-40 mg/die) o placebo senza benefici sull'endpoint primario cardiovascolare (22) anche se un piccolo beneficio è stato osservato in coloro che avevano contemporaneamente trigliceridi >200 mg/dl e colesterolo HDL <35 mg/dl.

Il colesterolo HDL è inversamente associato alla malattia cardiovascolare in studi epidemiologici; ciononostante la riduzione del colesterolo HDL ottenuta con l'utilizzo di due inibitori della colesterilester transfer protein (CEPT) (torcetrapib e dalcetrapib) (23,24) non ha portato a dimostrare una riduzione degli eventi cardiovascolari a dispetto di un effettivo aumento della colesterolemia HDL.

Anche la niacina ha, potenzialmente, proprietà utili per ridurre il sovra descritto rischio residuo; aumenta il colesterolo HDL del (15-30%) riducendo i trigliceridi del 35% e il

colesterolo LDL del 20% (25). Sebbene la niacina abbia dimostrato effetti favorevoli misurabili morfologicamente dopo brevi periodi di somministrazione di terapia (1 anno) (26) due studi recenti non hanno dimostrato efficacia sugli eventi cardiovascolari. Lo studio AIM-HIGH (Atherothrombosis Intervention in Metabolic syndrome with Low HDL/High Triglycerides: Impact on Global Health Outcomes non ha dimostrato effetti benefici addizionali in pazienti con la sindrome metabolica (27). Lo studio HPS-2 THRIVE (Heart Protection Study 2 Treatment of HDL to Reduce the Incidence of Vascular Events), che ha reclutato 25673 pazienti con malattia cardiovascolare nota randomizzandoli a placebo o a niacina (extended release)/laropirant (per minimizzare il rush cutaneo) aggiunta a statina o statina più ezetimibe è stato interrotto prematuramente dopo una mediana di osservazione di 3,9 anni perché l'endpoint cardiovascolare era simile ma in presenza di eccesso di rischio di complicanze del diabete e di insorgenza di nuovi casi di diabete nonché rischio più elevato di infezioni e sanguinamenti (28). Sulla base dei risultati di questo studio, l'associazione niacina a lento rilascio e laropirant è stata ritirata dal commercio.

Obiettivi terapeutici

Sulla base dei risultati ottenuti negli studi di intervento le principali linee-guida sull'argomento sono concordi nell'indicare come obiettivo ottimale, per quanto riguarda il colesterolo LDL, un valore <100 mg/dl per tutti i diabetici (27-28). Nei pazienti in prevenzione secondaria o con molteplici fattori di rischio cardiovascolare e, pertanto, a rischio cardiovascolare molto elevato i livelli di colesterolo LDL ancora più bassi (<70 mg/dl) potrebbero rappresentare un'opzione terapeutica aggiuntiva. Sulla base di numerosi studi epidemiologici sia l'ipertrigliceridemia che i bassi livelli di colesterolo HDL sono da considerarsi fattori di rischio cardiovascolare indipendenti e vengono definiti anche per loro degli obiettivi terapeutici (Tabella 18).

Tabella 18. Obiettivi terapeutici per il trattamento della dislipidemia in pazienti con diabete

Parametro	Obiettivo	
Colesterolo LDL	<100 mg/dl	<70 mg/dl in pazienti con pregressi eventi CV o fattori di rischio multipli
Trigliceridi	<150 mg/dl	
Colesterolo HDL	<40 M >50 F	

M, maschi; F, femmine; CV, cardiovascolari.

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, et al. Diabetes, other risk factors and 12 yr mortality for men 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. Ginsberg HN. Insulin resistance and cardiovascular disease. *J Clin Invest* 2000;106:453-458
6. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, et al.; INTERHEART Study Investigators. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the Interheart Study): case-control study. *Lancet* 2004;364:937-952
7. Sniderman AD, Junger T, Holme I, et al. Errors that results from using Tc/HDLc ratio rather than the apo B/apo A1 ratio to identify the lipoprotein-related risk of cardiovascular disease. *J Intern Med* 2006;259:455-461
8. Bruno G, Merletti F, Biggeri A, et al. Effect of age on the association of non high density lipoprotein cholesterol and apo B with cardiovascular mortality in a Mediterranean population with type 2 diabetes. The Casale Monferrato Study. *Diabetologia* 2006;49:937-944
9. Baigent C, Keech A, Kearney PM, et al. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet* 2005;366:1267-1278
10. Costa J, Borges M, David C, et al. Efficacy of lipid lowering drug treatment for diabetic and non-diabetic patients: meta-analysis of randomized controlled trials. *BMJ* 2006;332:1115-24
11. Kearney PM, Blackwell L, Collins R, et al.; for Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. Efficacy of cholesterol-lowering therapy in 18686 people with diabetes in 14 randomized trials of statins: a meta-analysis.

Lancet 2008;371:117-125

12. Baigent C, Landray MJ, Reith C, et al. The effects of lowering LDL cholesterol with simvastatin plus ezetimibe in patients with chronic kidney disease (Study of Heart and Renal Protection): a randomised placebo-controlled trial. Lancet 2011;377:2181-2192

13. Stone NJ, Robinson J, Lichtenstein AH, et al. ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Circulation 2013, Nov 12 (Epub ahead of print)

14. National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. Circulation 2002;106:3143-421

15. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). Atherosclerosis 2011;217S:S1-S44

16. Armitage J. The safety of statins in clinical practice. Lancet 2007;370:1781-1790

17. Ginsberg HN, Elam MB, Lovato LC, et al. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. N Engl J Med 2010;362:1563-1574

18. Sattar N, Preiss D, Murray HM, et al. Statins and risk of incident Diabetes: a collaborative meta-analysis of randomized statin trials. Lancet 2010;375:735-742

19. Preiss D, Seshasai SR, Welsh P, et al. Risk of incident diabetes with intensive-dose compared with moderate-dose statin therapy: a meta-analysis. JAMA 2011;305:2556-2564

20. Chapman MJ, Ginsberg HN, Amarenco P, Andreotti F, Boren J, Catapano AL, Descamps OS, Fisher E, Kovanen PT, Kuivenhoven JA, Lesnik P, Masana L, Nordestgaard BG, Ray KK, Reiner Z, Taskinen MR, Tokgozoglu L, Tybjaerg-Hansen A, Watts GF. Triglyceride-rich lipoproteins and high-density lipoprotein cholesterol in patients at high risk of cardiovascular disease: evidence and guidance for management. Eur Heart J 2011;32:1345-1361

21. Keech A, Simes RJ, Barter P, et al. The FIELD Study investigators. Effect of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD Study). Lancet 2006;366:1849-1861

22. Ginsberg HN, Elam MB, Lovato LC, et al. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. N Engl J Med 2010;362:1563-1574

23. Barter PJ, Caulfield M, Eriksson M, et al. Effects of torcetrapib in patients at high risk for coronary events. N Engl J Med 2007;357:2109-2122

24. Schwartz GG, Olsson AG, Abt M, et al. Effects of dalcetrapib in patients with a recent acute coronary syndrome. N Engl J Med 2012;367:2089-2099

25. Chapman MJ, Redfern JS, McGovern ME, et al. Niacin and fibrates in atherogenic dyslipidemia: pharmacotherapy to reduce cardiovascular risk. Pharmacol Ther 2010;126:314-345

26. Lee JM, Robson MD, Yu LM, et al. Effects of high-dose modified-release nicotinic acid on atherosclerosis and vascular function: a randomized, placebo-controlled, magnetic resonance imaging study. J Am Coll Cardiol 2009;54:1787-1794

27. Boden WE, Probstfield JL, Anderson T, et al. Niacin in patients with low HDL cholesterol levels receiving intensive statin therapy. N Engl J Med 2011;365:2255-2267

28. HPS2-THRIVE. www.thrivestudy.org (visitato il 21/08/2013)

29. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes 2013. Diabetes Care 2013;36:S4-S10

4. IPERTENSIONE E SUO TRATTAMENTO

RACCOMANDAZIONI

Screening, diagnosi e monitoraggio

Lo screening e la diagnosi di ipertensione arteriosa devono essere fatti mediante misurazione ambulatoriale e confermata in almeno due occasioni diverse.

(Livello della prova II, Forza della raccomandazione A)

L'autocontrollo domiciliare della pressione deve essere raccomandato, per la sua utilità nella definizione dell'efficacia della terapia e per il monitoraggio a lungo termine. La persona va istruita al corretto uso dell'apparecchio e alla frequenza delle misurazioni.

(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 a rischio di mancato dipping (neuropatia, nefropatia e sindrome delle apnee ostruttive notturne).

(Livello della prova III, Forza raccomandazione B)

Obiettivi

Il trattamento antipertensivo nei pazienti con diabete ha come obiettivo il raggiungimento di valori di pressione sistolica <140 mmHg.

(Livello della prova I, Forza della raccomandazione A)

Il trattamento antipertensivo in alcune categorie di pazienti (recente diagnosi di ipertensione, giovani, elevato rischio di ictus) ha come obiettivo il raggiungimento di valori di pressione sistolica <130 mmHg.

(Livello della prova IV, Forza della raccomandazione C)

Il trattamento antipertensivo nei pazienti con diabete ha come obiettivo il raggiungimento di valori di pressione diastolica <80 mmHg.

(Livello della prova II, Forza della raccomandazione B)

Un obiettivo pressorio <130/80 mmHg è raccomandato nei soggetti diabetici con micro- e macroalbuminuria.

(Livello della prova III, Forza della raccomandazione B)

Nei diabetici anziani che necessitano di terapia farmacologica antiipertensiva, l'obiettivo del trattamento deve prevedere il raggiungimento di valori pressori <150/90 mmHg, se ben tollerati.

(Livello della prova I, Forza della raccomandazione A)

Nelle donne diabetiche ipertese durante la gravidanza sono indicati obiettivi pressori <150/90 mmHg, in assenza di danno d'organo, <140/90 se vi è danno d'organo.

(Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B)

Terapia

I pazienti con una pressione sistolica di 130-139 mmHg o una diastolica di 80-89 mmHg devono modificare lo stile di vita e seguire una terapia comportamentale.

(Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B)

I pazienti che alla diagnosi o al follow-up hanno una pressione sistolica $\geq$ 140 mmHg o una diastolica $\geq$ 90 mmHg devono, in aggiunta alla terapia comportamentale, iniziare subito un trattamento farmacologico, tuttavia finalizzato a ottenere un obiettivo pressorio <140/90 mmHg.

(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 o ipotensione ortostatica), il trattamento dovrebbe essere instaurato e titolato gradualmente.

(Livello della prova IV, Forza della raccomandazione B)

Terapia farmacologica

L'obiettivo primario è raggiungere il target terapeutico a prescindere dal farmaco antipertensivo utilizzato.

(Livello della prova I, Forza della raccomandazione A)

In assenza di comorbidità, i farmaci di prima scelta sono: ACE-inibitori, ARB (antagonisti del recettore dell'angiotensina II), beta-bloccanti, calcioantagonisti e diuretici (ordine alfabetico) per la loro provata efficacia nel ridurre gli eventi vascolari nel paziente diabetico.

(Livello della prova I, Forza della raccomandazione A)

Una terapia d'associazione (due o più agenti a dosi massimali) si rende spesso necessaria per raggiungere gli obiettivi terapeutici.

(Livello della prova III, Forza della raccomandazione B)

Se il filtrato glomerulare stimato è $<30 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1,73 \text{ m}^{-2}$ il diuretico tiazidico va sostituito con un diuretico dell'ansa.

(Livello della prova III, Forza della raccomandazione B)

Se si utilizzano ACE-inibitori, ARB o diuretici è necessario monitorare periodicamente la funzione renale (mediante stima del GFR) e i livelli sierici di potassio.

(Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B)

Nei pazienti con nefropatia diabetica (micro/macroalbuminuria o riduzione del GFR stimato) il farmaco di prima scelta deve essere un farmaco attivo sul RAS (vedi **B. Screening e trattamento della nefropatia diabetica**).

(Livello della prova I, Forza della raccomandazione A)

Il doppio blocco del RAS non è raccomandato. Può essere considerato nei pazienti con proteinuria franca.

(Livello della prova II, Forza della raccomandazione B)

Il trattamento con ACE-inibitori e ARB è controindicato in gravidanza.

(Livello della prova VI, Forza della raccomandazione E)

Alfa-metildopa, calcioantagonisti *long-acting* e beta-bloccanti selettivi sono i farmaci consigliati in gravidanza.

(Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B)

Gli alfa-litici sono tra i farmaci di ultima scelta nel trattamento dell'ipertensione nel diabete.

(Livello della prova I, Forza della raccomandazione D)

COMMENTO

Introduzione

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

Gli studi italiani DAI e RIACE riportano una prevalenza di ipertensione arteriosa nel diabete tipo 2 pari all'80-85% (1,2). 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 $<130/85 \text{ mmHg}$ e il 52% aveva valori $>160/90 \text{ mmHg}$. Inoltre, solo il 12% dei soggetti era trattato con più di un farmaco antipertensivo. Lo studio ha evidenziato che la qualità complessiva della cura è fortemente influenzata da fattori organizzativi e strutturali, ad esempio la frequenza con cui il paziente viene visto dal medico, il sesso e la specifica specializzazione del medico sembrano avere un importante impatto sulla qualità della cura (3).

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.

Una recente analisi dello studio RIACE riporta che lo spostamento dei target pressori da $<130/80 \text{ mmHg}$ (JNC-7) a $<140/90 \text{ mmHg}$ (JNC-8) muove la percentuale dei pazienti con diabete tipo 2 a target per la pressione arteriosa dal 39,8 al 65,7%.

Screening e diagnosi

La misurazione ambulatoriale della pressione arteriosa deve essere eseguita da personale esperto e essere conforme alle linee-guida generali redatte per i soggetti non diabetici. La misurazione della pressione dovrebbe essere effettuata con apparecchi auscultatori od oscillometrici semiautomatici, purché adeguatamente calibrati. Possibili cause secondarie di ipertensione arteriosa devono sempre essere escluse. L'uso del monitoraggio pressorio domiciliare o dell'Holter pressorio è di grande supporto sia nella fase diagnostica che nel monitoraggio dell'efficacia della terapia. L'Holter pressorio, in particolare, aggiunge informazioni riguardanti la variabilità pressoria (4) e la misurazione del fisiologico calo notturno; dovrebbe pertanto essere effettuato in pazienti con neuropatia autonoma, malattia renale cronica e sindrome delle apnee notturne.

Il follow-up del paziente iperteso dovrebbe essere eseguito almeno annualmente e comprendere anche una valutazione del rischio cardiovascolare globale. Controlli più ravvicinati possono essere necessari nella fase di ottimizzazione dei valori pressori o in presenza di marcato danno d'organo. L'osservazione di una variabilità pressoria in diverse misurazioni ambulatoriali deve essere considerata come possibile fattore di rischio cardiovascolare (5,6).

Obiettivi

Studi clinici randomizzati hanno dimostrato nei soggetti diabetici gli effetti positivi (riduzione degli eventi coronarici, ictus e nefropatia) della riduzione dei valori pressori (7-10). Tuttavia, le evidenze a favore di un effetto cardiovascolare benefico per valori di pressione sistolica <130 mmHg sono scarse e derivano da studi prospettici di coorte (11) e dagli studi ABCD. Una pressione sistolica di 132 mmHg riduce la mortalità totale nello studio ABCD-HT (12) e una pressione sistolica di 128 mmHg riduce l'ictus nello studio ABCD-NT (13). Anche i risultati dello studio PROGRESS (14) hanno dimostrato in pazienti sopravvissuti all'ictus una progressiva riduzione della recidiva di ictus ischemici ed emorragici, per PA sistolica <115 mmHg, in assenza di curva J. I risultati dello studio ACCORD (15) non supportano tuttavia la raccomandazione di ridurre la pressione sistolica a livelli inferiori a 130 mmHg e lo studio INVEST (16) ha evidenziato un aumento della mortalità per tutte le cause nel gruppo di pazienti con una pressione sistolica inferiore a 110 mmHg. Queste osservazioni permettono di considerare ragionevole la raccomandazione di un goal pressorio inferiore a 140 mmHg, per la sistolica.

Per quanto riguarda la diastolica, i dati della letteratura sono ancora meno concordi. Il target diastolico di 80 mmHg è soltanto parzialmente supportato dai risultati degli studi UKPDS-38 (7) e HOT (9), in quanto entrambi gli studi hanno dimostrato una riduzione delle complicazioni micro- e macrovascolari e della mortalità cardiovascolare, non raggiungendo tuttavia valori pressori diastolici inferiori a 80 mmHg. Sulla base di queste considerazioni, le recenti linee-guida ESC/ESH (17) raccomandano un goal pressorio inferiore a 85 e non 80 mmHg. Tuttavia, il tema dell'obiettivo pressorio diastolico nel diabete è ancora largamente dibattuto, come dimostrato dal fatto che le principali linee-guida presentano pareri discordanti (18-21). La ragione di tale difficoltà risiede in due principali ordini di problemi: il primo, relativo al fatto che per la pressione diastolica, fino a 70 mmHg non viene descritta una curva J per gli eventi cardiovascolari (22). Il secondo problema è rappresentato dalla difficoltà pratica di raggiungere l'obiettivo sistolico separatamente da quello diastolico. Pertanto, riteniamo che sia ragionevole una raccomandazione con massimo livello di evidenza e forza per un obiettivo sistolico inferiore a 140 mmHg e una raccomandazione con livello di evidenza e forza inferiori, per un obiettivo diastolico di 80 mmHg.

Per i pazienti con nefropatia diabetica, si rimanda al capitolo relativo (**B. Screening e trattamento della nefropatia diabetica**).

In conclusione, l'analisi dei dati più recenti della letteratura suggerisce che in pazienti con diabete mellito tipo 2, i benefici ottenuti dalla riduzione della pressione arteriosa a valori inferiori a 130/80 mmHg sono pochi e poco convincenti. Al contrario, poiché una riduzione troppo aggressiva e rapida della pressione arteriosa potrebbe essere pericolosa per il paziente, è necessario cominciare a definire non soltanto l'obiettivo pressorio da raggiungere, ma anche quello sotto il quale non scendere; in altre parole, l'intervallo pressorio ottimale, per ridurre il rischio cardiovascolare. In pazienti selezionati (giovani, a rischio aumentato d'ictus), possono essere consigliati livelli più bassi di pressione arteriosa.

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 ponderale nei soggetti sovrappeso, esercizio fisico aerobico regolare, moderata restrizione dell'apporto alcolico, riduzione dell'apporto di caffeina, abolizione del fumo, aumento dell'assunzione di frutta e vegetali) si sono dimostrate efficaci nel ridurre i valori pressori nei soggetti non diabetici (23). Inoltre, queste strategie non farmacologiche possono modificare positivamente la glicemia e l'assetto lipidico. L'efficacia dell'applicazione di queste singole norme igienico-comportamentali sugli eventi cardiovascolari non è, peraltro, ben documentata.

Terapia farmacologica

L'obiettivo primario è il raggiungimento del target pressorio indipendentemente dalla classe di farmaci utilizzata. Infatti, numerosi studi hanno dimostrato che la riduzione dei livelli di pressione arteriosa ha, di per sé, un importante effetto cardioprotettivo a prescindere dalla classe di farmaci utilizzata per raggiungerlo (24).

Nella scelta della terapia antipertensiva è opportuno preferire classi di farmaci di dimostrata efficacia nel ridurre gli eventi cardiovascolari: ACE-inibitori, ARB, diuretici, calcioantagonisti e beta-bloccanti. In assenza di comorbidità, al momento non vi sono trial clinici randomizzati che supportino la scelta di una particolare classe di farmaci, rispetto a un'altra. Tuttavia, la maggior parte delle linee-guida consiglia di utilizzare i farmaci che bloccano il sistema renina-angiotensina (ACE-inibitori o ARB) come farmaci di prima scelta (17,18). Tali raccomandazioni si basano principalmente sui risultati degli studi MICRO-HOPE e LIFE (8,25).

L'utilizzo degli ACE-inibitori come farmaci di prima scelta nel diabetico con ipertensione arteriosa deve essere valutato, anche alla luce della loro potenziale efficacia nella prevenzione primaria della nefropatia diabetica (26,27).

La discussione relativa al farmaco di prima scelta è in parte accademica in considerazione del fatto che nel soggetto diabetico il raggiungimento del target terapeutico è arduo e richiede quasi sempre una terapia d'associazione (28). Una terapia di combinazione deve sempre comprendere, in assenza di controindicazioni, un farmaco attivo sul RAS. La scelta della combinazione dei farmaci dovrebbe essere guidata dalla presenza delle comorbidità (infarto, stroke, scompenso, malattia renale) e delle eventuali controindicazioni (es. neuropatia autonoma per l'uso dell'alfa-litico).

La maggior parte delle linee-guida inserisce gli alfa-litici tra i farmaci di ultima scelta in quanto nello studio ALLHAT (Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial) la doxazosina aumentava il rischio di ictus e scompenso cardiaco (28).

Lo studio ADVANCE (Action in diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron-MR Controlled Evaluation), che ha valutato la combinazione fissa di un ACE-inibitore e un diuretico (indapamide) vs. placebo in 11.140 diabetici tipo 2, ha dimostrato una significativa riduzione della mortalità cardiovascolare e delle complicanze micro/macrovaskolari nei

soggetti in terapia con ACE-inibitore e diuretico (10). Sebbene parte di tale effetto benefico possa essere dovuta ai minori livelli pressori nel gruppo trattato con ACE-inibitore e indapamide, tali risultati supportano la raccomandazione all'utilizzo della terapia di associazione ACE-inibitore/diuretico. Lo studio ASCOT-BPLA (Aglo-Scandinavian Cardiac Outcome Trial-Blood Pressure Lowering Arm) e più recentemente lo studio ACCOMPLISH hanno dimostrato in pazienti ipertesi con moderato rischio cardiovascolare la superiorità dell'associazione calcioantagonista/ACE-inibitore sulla riduzione di mortalità ed eventi cardiovascolari (29,30).

Il doppio blocco del RAS non ha mostrato alcun vantaggio, né in termini di protezione renale, né cardiovascolare, essendo al contrario gravato da numerosi effetti collaterali (31-33). Può pertanto essere preso in considerazione soltanto nei pazienti con proteinuria franca, ma comunque monitorando strettamente potassiemia e filtrato glomerulare.

Qualora la triplice terapia con ACE-inibitore/ARB, diuretico e calcioantagonista non sia sufficiente al raggiungimento dell'obiettivo terapeutico sarà necessario aggiungere altri farmaci antipertensivi, come beta-bloccanti, alfa-bloccanti e risparmiatori di potassio. Questi ultimi vanno utilizzati con cautela nei pazienti in trattamento con farmaci che bloccano il sistema renina-angiotensina per il rischio di iperpotassiemia. I beta-bloccanti possono essere utilizzati nella terapia di combinazione, specialmente nei pazienti con cardiopatia ischemica.

L'uso di una terapia di combinazione, sfruttando la sinergia dei diversi meccanismi d'azione, permette di raggiungere più rapidamente ed efficacemente gli obiettivi pressori, senza dover utilizzare dosaggi massimali dei singoli farmaci, con conseguente riduzione degli effetti collaterali.

Monitoraggio

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

Donne in gravidanza

Per le donne diabetiche con ipertensione arteriosa cronica in gravidanza, le linee-guida ADA 2008 auspicano 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. Più recentemente, le linee-guida NICE del 2011 suggeriscono obiettivi pressori diversi, in base alla presenza o assenza di danno d'organo (34). Tuttavia, deve essere sottolineato che quest'ultime non sono specificamente rivolte alla donna diabetica. Il trattamento con ACE-inibitori e ARB è controindicato durante la gravidanza, poiché può causare danno fetale. In gravidanza l'uso cronico dei diuretici è stato associato a una riduzione del volume plasmatico materno, che potrebbe ridurre la perfusione uteroplacentare. Gli antipertensivi noti per essere efficaci e sicuri in gravidanza sono: metildopa, labetalolo, diltiazem, clonidina e prazosina. Le linee-guida NICE/BHS suggeriscono di utilizzare i calcioantagonisti come farmaci di prima scelta nelle donne diabetiche in gravidanza, mentre alfa-metildopa, calcioantagonisti *long-acting* e beta-bloccanti selettivi sono indicati come farmaci di prima scelta dalle linee-guida dell'ADA.

Bibliografia

1. Bruno G, De Micheli A, Frontoni S, et al. Highlights from "Italian Standards of care for Diabetes Mellitus 2009-

2010". *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2011;21:302-14

2. Penno G, Solini A, Bonora E, et al.; for the Renal Insufficiency And Cardiovascular Events (RIACE) Study Group. HbA1c variability as an independent of nephropathy, but not retinopathy, in patients with type 2 diabetes: the Renal Insufficiency and Cardiovascular Events (RIACE) Italian Multicenter Study. *Diabetes Care* 2013;36:2301-10
3. Pellegrini F, Belfiglio M, De Berardis G, et al.; 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
4. Mancia G. Short- and long-term blood pressure variability: present and future. *Hypertension* 2012;60:512-517
5. Hastie CE, Jeemon P, Coleman H, et al. Long-term and ultra long-term blood pressure variability during follow-up and mortality in 14,522 patients with hypertension. *Hypertension* 2013;62:698-705
6. Noshad S, Mousavizadeh M, Mozafari M, et al. Visit-to-visit blood pressure variability is related to albuminuria variability and progression in patients with type 2 diabetes. *J Hum Hypertens* 2014;28:37-43
7. 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
8. 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
9. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, et al. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. HOT Study Group. *Lancet* 1998;351:1755-1762
10. Patel A, MacMahon S, Chalmers J, et al.; ADVANCE Collaborative Group. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial. *Lancet* 2007;370:829-840
11. Orchard TJ, Forrest KY, Kuller LH, et al.; 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
12. 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
13. Schrier RW, Estacio RO, Esler A, et al. Effects of aggressive blood pressure control in normotensive type 2 diabetic patients on albuminuria, retinopathy and strokes. *Kidney Int* 2002;61:1086-97
14. Arima H, Chalmers J, Woodward M, et al.; PROGRESS Collaborative Group. Lower target blood pressures are safe and effective for the prevention of recurrent stroke: the PROGRESS trial. *J Hypertens* 2006;24:1201-8
15. Cushman WC, Evans GW, Byington RP, et al.; ACCORD Study Group. Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2010;62:1575-1585
16. Cooper-DeHoff RM, Gong Y, Handberg EM, et al. Tight blood pressure control and cardiovascular outcomes among hypertensive patients with diabetes and coronary artery disease. *JAMA* 2010;304:61-68
17. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J* 2013;34:2159-219. Accessibile al: <http://eurheartj.oxfordjournals.org/content/34/28/2159.full.pdf>
18. ADA. Standards of Medical Care in Diabetes 2014. *Diabetes Care* 2014;37(Suppl 1)
19. 2014 Evidence-based Guideline for the management of High Blood Pressure in Adults - Report from the Panel Members Appointed to the Eighth National Committee (JNC 8). *JAMA* 2014;311:507-20. Accessibile al: <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?articleid=1791497>
20. KDIGO Clinical Practice Guideline for the Management of Blood Pressure in Chronic Kidney Disease. *Kidney International* 2012, Suppl 2. Accessibile al: www.nature.com/kisup/journal/v2/n5/index.html
21. International Diabetes Federation. Managing older people with type 2 diabetes. Accessibile al: www.idf.org/guidelines/managing-older-people-type-2-Diabetes
22. Anderson RJ, Bahn GD, Moritz TE, et al.; VADT Study Group. Blood pressure and cardiovascular disease risk in the Veterans Affairs Diabetes Trial. *Diabetes Care* 2011;34:34-38
23. Sacks FM, Svetkey LP, Vollmer WM, et al.; 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
24. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of different blood pressure-lowering regimens on major cardiovascular events in individuals with and without diabetes mellitus: results of prospectively designed overviews of randomized trials. *Arch Intern Med* 2005;165:1410-1419
25. Lindholm LH, Ibsen H, Dahlöf B, et al. 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
26. Haller H, Ito S, Izzo JL Jr., et al. ROADMAP Trial Investigators. Olmesartan for the delay or prevention of microalbuminuria in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2011;364:907-917
27. Ruggenenti P, Fassi A, Ilieva AP, et al.; Bergamo Nephrologic diabetes. Complications Trial (BENEDICT) Investigators. Preventing microalbuminuria in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2004;351:1941-51
28. 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
29. Dahlöf B, Sever PS, Poulter NR, et al.; 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

30. Jamerson K, Weber MA, Bakris GL, et al. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. *N Engl J Med* 2008;359:2417-2428

31. Mann J, Schmieder RE, McQueen M, et al.; on behalf of the ONTARGET investigators: Renal outcomes with telmisartan, ramipril, or both, in people at high vascular risk (the ONTARGET study): a multicentre, randomised, double-blind, controlled trial. *Lancet* 2008;372:547-553

32. Parving HH, Brenner BM, McMurray JJV, et al. Cardiorenal endpoint in a trial of aliskiren for type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2012;367,2204-2213

33. Fried LF, Emanuele N, Zhang JH, et al.; VA NEPHRON-D Investigators. *N Engl J Med* 2013;369:1892-903

34. NICE clinical guidelines 107. Hypertension in pregnancy. The management of hypertensive disorders during pregnancy. Accessibile al: www.guidance.nice.org.uk/cg107

5. ABOLIZIONE DEL FUMO

RACCOMANDAZIONI

Gli operatori sanitari devono consigliare a tutte le persone con diabete la sospensione del fumo di sigaretta.

(Livello della prova I, Forza della raccomandazione A)

Il *counselling* alla sospensione del fumo, la terapia sostitutiva nicotinica o altre terapie farmacologiche possono essere considerate componenti terapeutiche della cura del diabete.

(Livello della prova III, Forza della raccomandazione B)

L'utilizzo di sigaretta elettronica non deve essere raccomandato come strumento terapeutico funzionale all'abolizione dell'abitudine al fumo di sigaretta

(Livello della prova VI, Forza della raccomandazione D)

COMMENTO

Fumo di sigaretta e stato di salute

Dati epidemiologici, studi caso-controllo e studi di coorte documentano un'associazione causale tra abitudine al fumo di sigaretta e stato di salute. Non sono molti i dati a disposizione che abbiano preso specificamente in considerazione il ruolo del fumo di sigaretta nella popolazione di individui diabetici ma è ragionevole che i rischi associati al fumo di sigaretta possano esprimersi nei pazienti diabetici almeno in maniera equivalente a quanto possano farlo nella popolazione di individui non diabetici. La prevalenza di abitudine al fumo nella popolazione diabetica italiana può essere desunta dallo studio DAI, condotto su 19.570 soggetti diabetici fine anni 90 (1); sono risultati fumatori il 19% dei maschi e il 6% delle femmine. Inoltre, i dati degli *Annali* AMD 2010 indicano che il 29% dei diabetici tipo 1 e il 17% dei pazienti diabetici tipo 2 sono fumatori (2).

Fumo di sigaretta e rischio cardiovascolare

Il fumo di sigaretta induce noti effetti sfavorevoli emodinamici, reologici e procoagulativi (3-6). Il suo coinvolgimento nel processo aterogeno è verosimilmente dovuto a un danno intinale legato all'accumulo locale di carbosiemoglobina e di monossido di carbonio (3). I soggetti fumatori inoltre presentano un profilo lipidico pro-aterogeno con aumento di colesterolo totale, trigliceridi e VLDL e diminuzione delle HDL (7).

Lo studio Framingham, tra gli altri, ha dimostrato una relazione tra fumo e coronaropatia, claudicatio intermittens e arteriopatia obliterante (7-8). Nei diabetici fumatori vi è un rischio aumentato di morbidità e di morte prematura associate alle complicanze macroangiopatiche; inoltre il fumo di sigaretta svolge anche un ruolo nella patogenesi delle complicanze microvascolari (9-10).

Fumo di sigaretta e diabete

Una revisione della letteratura e conseguente metanalisi ha suggerito che i fumatori attivi sono a rischio più elevato di sviluppare il diabete tipo 2 e che questo effetto è dose-dipendente; più elevato nei soggetti fumatori di >20 sigarette/die (11). Uno studio prospettico recente ha suggerito che anche il fumo passivo in una popolazione che comprende giovani adolescenti e adulte di sesso femminile si associa a un'incidenza futura più elevata di diabete tipo 2 (12). In parallelo l'abolizione all'abitudine del fumo di sigaretta in soggetti con recente insorgenza di diabete tipo 2 si associa a un miglioramento dei parametri metabolici, pressione arteriosa e albuminuria a 1 anno (13).

Terapia

Smettere di fumare è un processo complesso e difficoltoso data l'esistenza di una dipendenza fisica e psicologica. Il semplice invito a smettere di fumare da parte del medico ha un effetto modesto, con un tasso di sospensione compreso tra 2, 5 e 14,7% e un NNT pari a 35 (14-15). Molti studi clinici randomizzati hanno dimostrato l'efficacia del counselling sulla modificazione dell'abitudine al fumo (16-17).

Per i pazienti motivati a smettere di fumare l'associazione al counselling della terapia farmacologica può essere più efficace del solo counselling (18). L'utilizzo della terapia nicotinic sostitutiva è efficace nell'aumentare il tasso di sospensione di 1,5-2 volte (19), ma non ci sono evidenze sulla sua efficacia in coloro che fumano meno di 15 sigarette al giorno. Il trattamento con bupropione, clonidina o con amitriptilina può aumentare il tasso di sospensione del fumo, ma non è scevro da effetti collaterali (20-21).

L'agopuntura si è rivelato un intervento non efficace nella sospensione del fumo (22).

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

La vareniclina aumenta le probabilità di successo a lungo termine nella cessazione del fumo tra le 2 e 3 volte paragonata a tentativi non farmacologici e inoltre, più soggetti smettono di fumare con vareniclina rispetto a bupropione (23). L'evento avverso principale di vareniclina è la nausea che tende a cessare con il tempo. Possibili eventi avversi gravi quali depressione, agitazione e pensieri di suicidio sono sotto osservazione. Nel periodo di osservazione postmarketing sono stati inoltre descritti casi di infarto del miocardio associati all'uso di vareniclina.

La sigaretta elettronica

I dati 2013, presentati in occasione della Giornata mondiale senza tabacco 2013, rilevano che il 91,2% degli italiani conosce la sigaretta elettronica, il 10,1% intende provarla e che il 74,2% non intende provarla. Utilizza la e-cig regolarmente (mediamente 9 volte al giorno) l'1,0% degli italiani equivalente a circa 500 mila persone e il 3,2% occasionalmente. Tra i consumatori di e-cig il 10,6% ha smesso di fumare le sigarette tradizionali, mentre il 44,4% ha diminuito leggermente il numero, il 22,9% ha diminuito drasticamente il numero e il 22,1% non ha modificato le abitudini tabagiche. Quindi, l'89,4% dei consumatori di e-cig sono ancora fumatori, tanto che il 95,6% di essi utilizzano i devices con nicotina.

Il 4/06/2013 il Consiglio Superiore di Sanità ha reso al ministro un parere in merito alla eventuale collocazione delle sigarette elettroniche contenenti nicotina tra i medicinali, pur in assenza di una esplicita destinazione d'uso in tal senso (medicinali "per funzione"), nonché

su una metodologia per la valutazione della pericolosità di tali articoli messa a punto dall'ISS nella relazione del 20/12/2012 (24). Non ci sono, allo stato delle conoscenze, sufficienti evidenze per far rientrare le sigarette elettroniche tra i medicinali "per funzione". L'ISS ha raccomandato al Ministero della Salute di costituire un tavolo permanente ove far convogliare le diverse fonti di dati e osservatori e di progettare iniziative informative sui potenziali pericoli legati all'uso di questi strumenti e di promuovere attività di ricerca e studio sui vari aspetti della problematica. Ha inoltre raccomandato di mantenere il divieto di vendita ai minori di anni 18 di sigarette elettroniche con presenza di nicotina previsto dall'ordinanza del ministro della salute del 2/04/2013. Ha poi indicato alcune prescrizioni relative all'etichettatura e alle informazioni da fornire al cittadino, sia per le sigarette elettroniche sia per le cartucce di ricarica, e il monitoraggio di possibili sovradosaggi da nicotina. Il Consiglio si è riservato di riesaminare la questione non appena si renderanno disponibili a livello nazionale e internazionale nuovi e rilevanti elementi.

Bibliografia

1. Maggini M, Spila Alegiani S, Raschetti R. Complicanze macroangiopatiche nei pazienti diabetici di tipo 2 afferenti ai Servizi di Diabetologia italiani. *Ann Ist Sup Sanità* 2003;39:165-171
2. *Annali AMD 2010*. Indicatori di qualità dell'assistenza diabetologica in Italia
3. Belch JJ, McArdle BM, Burns P, et al. The effects of acute smoking on platelet behaviour, fibrinolysis and haemorheology in habitual smokers. *Thromb Haemostas* 1984;51:6-8
4. Wald N, Howard S, Smith PG, et al. Association between atherosclerotic disease and carboxy-hemoglobin level in tobacco smokers. *Br Med J* 1973;1:761-765
5. Nadler JL, Velasco JS, Horton R. Cigarette smoking inhibits prostacyclin formation. *Lancet* 1983;1:1248-1250
6. Levin PH. An acute effect of cigarette smoking on platelet function: a possible link between smoking and arterial thrombosis. *Circulation* 1973;48:619-623
7. Brischetto CS, Connor WE, Connor SL, et al. Plasma lipid and lipoprotein profile of cigarette smokers from randomly selected family: enhancement of hyperlipidemia and depression of high density lipoprotein. *Am J Cardiol* 1983;52:675-680
8. Kannel WB, McGee DL. diabetes and cardiovascular risk factors: the Framingham study. *Circulation* 1979;59:8-13
9. Kannel WB, McGee DL. diabetes and disease: the Framingham study. *JAMA* 1979;241:2035-2038
10. Haire-Joshu D, Glasgow RE, Tibbs TL. Smoking and diabetes. *Diabetes Care* 1999;22:1887-1898
11. Willi C, Bodenmann P, Ghali WA, et al. Active smoking and the risk of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2007 12;298:2654-64
12. Lajous M, Tondeur L, Fagherazzi G, et al. Childhood and adult secondhand smoke and type 2 diabetes in women. *Diabetes Care* 2013;36:2720-2725
13. Voulgari C, Katsilambros N, Tentolouris N. Smoking cessation predicts amelioration of microalbuminuria in newly diagnosed type 2 diabetes mellitus: a 1-year prospective study. *Metabolism* 2011;60:1456-1464
14. Canga N, De Irala J, Vera E, et al. Intervention study for smoking cessation in diabetic patients: a randomized controlled trial in both clinical and primary care settings. *Diabetes Care* 2000;23:1455-1460
15. Silagy C, Stead LF. Physician advice for smoking cessation (Cochrane Review). *Cochrane Database Syst Rev* 2001;(2):CD000165
16. Kottke TE, Battista RN, De Fries GH. Attributes of successful smoking cessation interventions in medical practice: metanalysis of 39 controlled trial. *JAMA* 1998;259:2883-2889
17. Law M, Tang JL. An analysis of effectiveness of interventions intended to help people stop smoking. *Arch Int Med* 1995;155:1933-1941
18. Ranney L, Melvin C, Lux L, et al. Systematic review: smoking cessation intervention strategies for adults and adults in special populations. *Ann Intern Med* 2006;145:845-856
19. 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
20. Hughes JR, Stead LF, Lancaster T. Anxiolytics and antidepressant for smoking cessation. (Cochrane Review). *Cochrane Database Syst Rev* 2000;(4):CD000031
21. Gourlay SG, Stead LF, Benowitz NL. Clonidine for smoking cessation. (Cochrane Review). *Cochrane Database Syst Rev* 2000;(2):CD000058
22. White AR, Rampes H, Ernst E. Acupuncture and related interventions for smoking cessation. (Cochrane Review). *Cochrane Database Syst Rev* 2006 Jan 25;(1):CD000009
23. Cahill K, Stead LF, Lancaster T. Nicotine receptor partial agonists for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;(2):CD006103
24. Istituto Superiore di Sanità. Richiesta di aggiornamento scientifico in merito alla pericolosità delle sigarette elettroniche contenenti nicotina. Prot 20/12/2012-0046571

6. FARMACI ANTIAGGREGANTI PIASTRINICI

RACCOMANDAZIONI

La terapia antiaggregante con acido acetilsalicilico (75-160 mg/die) è indicata nei diabetici con pregresso evento cardiovascolare, cerebrovascolare o con arteriopatia obliterante periferica.

(Livello della prova I, Forza della raccomandazione A)

Un inibitore del recettore di P2Y₁₂ (clopidogrel o prasugrel o ticagrelor) è indicato in pazienti con diabete e SCA e in coloro che sono andati incontro a procedure di rivascolarizzazione trans-vascolare per almeno 1 anno dopo l'evento.

(Livello della prova I, Forza della raccomandazione A)

La terapia antiaggregante non è raccomandata nei diabetici a rischio cardiovascolare basso/moderato.

(Livello della prova III, Forza della raccomandazione A)

In alternativa all'acido acetilsalicilico, nei soggetti intolleranti può essere preso in considerazione l'utilizzo del clopidogrel **(Livello della prova I, Forza della raccomandazione B)** oppure in seconda scelta della ticlopidina **(Livello della prova II, Forza della raccomandazione B)**

La terapia antiaggregante con acido acetilsalicilico può essere considerata nei diabetici in prevenzione cardiovascolare primaria con elevato rischio cardiovascolare (con multipli fattori di rischio).

(Livello della prova III, Forza della raccomandazione C)

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)

COMMENTO

Funzione piastrinica, aterosclerosi e diabete

L'attivazione piastrinica gioca un ruolo fondamentale nella patogenesi e nella progressione dei processi di aterotrombosi (1). Alterazioni dell'emostasi sono state dimostrate da lungo tempo nel paziente con diabete (2) ma più recentemente anche in condizioni di "pre-diabete" caratterizzate da insulino-resistenza (3).

Acido acetil salicilico

L'aspirina inibisce l'attivazione e aggregazione piastrinica trombociti dipendente grazie all'inibizione della ciclo ossigenasi (COX-1) piastrinica (4). A dispetto del fatto che non siano stati eseguiti studi di comparazione tra soggetti con e senza diabete, è stato suggerito che la somministrazione di basse dosi di aspirina potrebbe inibire in modo incompleto l'attività COX-1, e quindi la funzione trombociti-dipendente nel paziente diabetico (5-7) forse a causa di un aumentato turnover piastrinico (8).

Prevenzione secondaria

E' stato osservato già a partire dal primo report del Collaborative overview of the Antiplatelet Trialists' Collaboration che la terapia antiaggregante ha effetti comparabili tra i pazienti con e senza diabete in prevenzione cardiovascolare secondaria (9). Non esistono quindi attualmente ragioni evidenti per trattare diversamente pazienti con diabete rispetto a quelli senza malattia e la terapia con bassa dose di aspirina è raccomandata sia per il trattamento delle sindromi coronariche acute che per la gestione del paziente in prevenzione secondaria con nota malattia cronica.

Prevenzione primaria

A dispetto dei presupposti sopra citati e a dispetto di diverse raccomandazioni nordamericane (10-12), mancano evidenze dirette dell'efficacia della terapia antiaggregante, o per lo meno il vantaggio del suo utilizzo è reso dubbio dal rapporto vantaggi/svantaggi – come indicato dalla metanalisi dell'Istituto Mario Negri Sud che ha valutato 10117 pazienti e i cui risultati dimostrano come un chiaro beneficio dato dall'utilizzo dell'aspirina in prevenzione primaria in pazienti con diabete rimanga ancora poco definito, a fronte di un possibile incremento di eventi emorragici (13). Il Primary Prevention Project (PPP) che ha valutato l'efficacia della terapia con ASA 100 mg (14) (10) nell'analisi del sottogruppo dei soggetti con diabetici (n = 1031) non ha dimostrato efficacia né per gli eventi né per la mortalità cardiovascolare. Nello studio ETDRS, effettuato su 3711 diabetici seguiti per 7 anni, la somministrazione di ASA 650 mg ha determinato una riduzione di mortalità generale e di infarto fatale e non fatale (15) in assenza di maggior rischio di emorragie retiniche, vitreali e gastrointestinali, ma quando questi dati sono stati inclusi nella metanalisi dell'Antithrombotic Trialists' Collaboration, nei nove studi esaminati relativi a pazienti diabetici (n = 4961, inclusi i 3711 dello studio ETDRS) la riduzione del rischio cardiovascolare pari al 7%, non è risultata significativa (16). Gli studi più recenti eseguiti selettivamente in una popolazione di pazienti diabetici non hanno però chiarito l'impatto della terapia con ASA in prevenzione primaria sia per problemi tecnici di reclutamento che di interpretazione e allargamento delle conclusioni alla popolazione diabetica in generale (17,18). Questi risultati suggeriscono che l'aspirina è probabilmente in grado di ridurre il rischio di eventi cardiovascolari ma al momento i dati a disposizione ne precludono la stima precisa. I dati degli studi suggeriscono che la terapia con l'aspirina si è associata a un rischio aumentato del 55% di sanguinamenti extracranici (gastrointestinali) sia nei pazienti con che senza diabete tenendo conto che inoltre, in questi studi, i soggetti potenzialmente più a rischio di sanguinamento erano stati esclusi in base ai criteri di reclutamento.

Sono al momento in corso ulteriori trial, incluso uno, italiano – l'ACCEPT-D – supportato dall'AIFA (Agenzia italiana del farmaco) che dovrebbero essere in grado di superare questi limiti e definire quindi in modo univoco il rapporto rischio beneficio del trattamento antiaggregante nei diabetici (19,20).

Altri farmaci antiaggreganti

Non esistono al momento studi specificamente disegnati in soggetti diabetici trattati con ticlopidina.

Il clopidogrel, un antagonista irreversibile del recettore P2Y₁₂ dell'adenosina difosfato costituisce una valida alternativa all'uso di Aspirina per i pazienti che a quest'ultima sono intolleranti, perché il suo uso per periodi di tempo prolungati in prevenzione secondaria garantisce outcomes simili a quelli dell'aspirina (21,22). In particolare nell'analisi post-hoc del sottogruppo dei pazienti con diabete (n = 3866) dello studio CAPRIE (Clopidogrel Versus Aspirin in Patients with Risk of Ischemic Events) (21) è stata documentata una più bassa incidenza di stroke ischemico, IMA, morte vascolare o re-ospedalizzazione per ischemia o sanguinamento (endpoint primario composito) nei pazienti randomizzati al trattamento con 75 mg/die di clopidogrel rispetto a quelli che assumevano 325 mg di ASA. L'effetto dell'aggiunta di clopidogrel a una bassa dose di ASA è stato invece studiato nel trial CHARISMA (Clopidogrel and Aspirin Versus Aspirin Alone for the Prevention of Atherothrombotic Events) (23). In questo studio, in cui il 42% dei pazienti inclusi era diabetico, non è stato documentato un beneficio significativo sull'endpoint primario (IMA, stroke o morte cardiovascolare) nei pazienti che assumevano clopidogrel e aspirina; un moderato beneficio è emerso invece nell'endpoint composito secondario, che comprendeva anche l'ospedalizzazione per angina instabile, l'attacco ischemico transitorio o la rivascolarizzazione. Ci sono però evidenze che suggeriscono che l'associazione clopidogrel add-on all'aspirina può avere effetti deleteri nei pazienti con insufficienza renale cronica (24).

Sono ora disponibili antagonisti del recettore dell'adenosi difosfato più efficaci: si tratta di prasugrel e ticagrelor, un antagonista reversibile (25). Nello studio TRITON-TIMI 38 il prasugrel (bolo di 60 mg seguito dalla dose di 10 mg/die) ha dimostrato superiorità rispetto al clopidogrel (bolo di 300 mg seguito dalla dose di 75 mg/die) nella prevenzione di eventi ischemici ricorrenti che recidivano una sindrome coronarica acuta; nell'intera corte questo beneficio era accompagnato da sanguinamenti maggiori (26) ma non nel sottogruppo dei pazienti con diabete (27). Anche ticagrelor (bolo di 180 mg seguito dalla dose di 90 mg 2 volte al giorno) si è rivelato più efficace di clopidogrel (bolo di 300-600 mg seguito dalla dose di 75 mg/die) nel ridurre la morte cardiovascolare a 12 mesi in una coorte di pazienti con sindrome coronarica acuta (28) e ha ridotto gli eventi ischemici nei pazienti diabetici senza causare eccesso di sanguinamenti (29). Tale superiorità nei confronti di clopidogrel si è osservata anche nei pazienti con insufficienza renale (30).

In riferimento a questi farmaci di più recente introduzione (clopidogrel, prasugrel, ticagrelor) non esistono evidenze che possano essere più o meno efficaci nei pazienti con diabete rispetto ai pazienti nondiabetici.

Bibliografia

1. Davi G, Patrono C. Platelet activation and atherothrombosis. *N Engl J Med* 2007;357:2482-2494
2. Davi G, Catalano I, Averna M, et al. Thromboxane biosynthesis and platelet function in type II diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1990;322:1769-1774
3. Santilli F, Formoso G, Sbraccia P, et al. Postprandial hyperglycemia is a determinant of platelet activation in early type 2 diabetes mellitus. *J Thromb Haemost* 2010;8:828-837
4. Patrono C, Garcia Rodriguez LA, Landolfi R, et al. Low-dose aspirin for the prevention of atherothrombosis. *N Engl J Med* 2005;353:2373-2383
5. DiChiara J, Bliden KP, Tantry US, et al. The effect of aspirin dosing on platelet function in diabetic and nondiabetic patients: an analysis from the aspirin-induced platelet effect (ASPECT) study. *Diabetes* 2007;56:3014-3019
6. Pulcinelli FM, Biasucci LM, Riondino S, et al. COX-1 sensitivity and thromboxane A2 production in type 1 and type 2 diabetic patients under chronic aspirin treatment. *Eur Heart J* 2009;30:1279-1286
7. Evangelista V, de Berardis G, Totani L, et al. Persistent platelet activation in patients with type 2 diabetes treated with low doses of aspirin. *J Thromb Haemost* 2007;5:2197-2203
8. Rocca B, Santilli F, Pitocco D, Mucci L, et al. The Recovery of Platelet Cyclooxygenase Activity Explains Interindividual Variability in Responsiveness to Low-Dose Aspirin in Patients With and Without Diabetes. *J Thromb Haemost* 2012;10:1220-1230
9. Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy: I: Prevention of death, myocardial infarction and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. Antiplatelet Trialists' Collaboration. *BMJ* 1994;308:81-106
10. Pignone M, Alberts MJ, Colwell JA, et al. Aspirin for primary prevention of cardiovascular events in people with Diabetes: a position statement of the American Diabetes Association, a scientific statement of the American Heart Association and an expert consensus document of the American College of Cardiology Foundation. *Circulation* 2010;121:2694-2701
11. Rosenzweig JL, Ferrannini E, Grundy SM, et al. Primary prevention of cardiovascular disease and type 2 diabetes in patients at metabolic risk: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:3671-3689
12. American Diabetes Association. Executive Summary: Standards of Medical Care in Diabetes. *Diabetes Care* 2013;36(Suppl 1):S7
13. De Berardis G, Sacco M, Strippoli GF, et al. Aspirin for primary prevention of cardiovascular events in people with diabetes: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2009 Nov 6;339:b4531
14. Sacco M, Pellegrini F, Roncaglioni MC, et al. PPP Collaborative Group. Primary prevention of cardiovascular events with low dose of aspirin and vitamin E in type 2 diabetes patients: results of the Primary Prevention Project (PPP) trial. *Diabetes Care* 2003;26:3264-3272
15. 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
16. 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
17. Belch J, MacCuish A, Campbell I, et al.; Prevention of Progression of Arterial Disease and Diabetes Study Group; Diabetes Registry Group; Royal College of Physicians Edinburgh. The prevention of progression of arterial disease and diabetes (POPADAD) trial: factorial randomised placebo controlled trial of aspirin and antioxidants in patients with diabetes and asymptomatic peripheral arterial disease. *BMJ* 2008;337:a1840
18. Ogawa H, Nakayama M, Morimoto T, et al. Low-dose aspirin for primary prevention of atherosclerotic events in patients with type 2 diabetes: A randomized controlled trial. *JAMA* 2008;300:2134-2141
19. De Berardis G, Sacco M, Evangelista V, et al.; ACCEPT-D Study Group. Aspirin and Simvastatin Combination for Cardiovascular Events Prevention Trial in Diabetes (ACCEPT-D): design of a randomized study of the efficacy

- of low-dose aspirin in the prevention of cardiovascular events in subjects with diabetes mellitus treated with statins. *Trials* 2007;28:8-21
20. Nicolucci A. Aspirin for primary prevention of cardiovascular events in diabetes: still an open question. *JAMA* 2008;300:2180-2181
21. CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). *Lancet* 1996;348:1329-1339
22. Patrono C, Andreotti F, Arnesen H, et al. Antiplatelet agents for the treatment and prevention of atherothrombosis. *Eur Heart J* 2011;32:2922-2932
23. Bhatt DL, Fox KA, Hacke W, et al.; CHARISMA Investigators. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. *N Engl J Med* 2006;354:1706-1717
24. Dasgupta A, Steinhubl SR, Bhatt DL, et al. Clinical outcomes of patients with diabetic nephropathy randomized to clopidogrel plus aspirin versus aspirin alone (a post hoc analysis of the clopidogrel for high atherothrombotic risk and ischemic stabilization, management and avoidance [CHARISMA] trial). *Am J Cardiol* 2009;103:1359-1363
25. Patrono C, Andreotti F, Arnesen H, et al. Antiplatelet agents for the treatment and prevention of atherothrombosis. *Eur Heart J* 2011;32:2922-2932
26. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, et al. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2007;357:2001-2015
27. Wiviott SD, Braunwald E, Angiolillo DJ, et al. Greater clinical benefit of more intensive oral antiplatelet therapy with prasugrel in patients with diabetes mellitus in the trial to assess improvement in therapeutic outcomes by optimizing platelet inhibition with prasugrel-Thrombolysis in Myocardial Infarction 38. *Circulation* 2008;118:1626-1636
28. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2009;361:1045-1057
29. James S, Angiolillo DJ, Cornel JH, et al. Ticagrelor vs. clopidogrel in patients with acute coronary syndromes and diabetes: a substudy from the PLATELET inhibition and patient Outcomes (PLATO) trial. *Eur Heart J* 2010;31:3006-3016
30. James S, Budaj A, Aylward P, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in acute coronary syndromes in relation to renal function: results from the Platelet Inhibition and Patient Outcomes (PLATO) trial. *Circulation* 2010;122:1056-1067

7. SCREENING E TRATTAMENTO DELLA MALATTIA CARDIOVASCOLARE

RACCOMANDAZIONI

Screening

E' consigliabile che sia effettuato annualmente in tutte le persone con diabete a partire dalla diagnosi della malattia.

(Livello della prova III, Forza della raccomandazione B)

Tutte le persone con diabete, indipendentemente dal livello di rischio, devono eseguire annualmente:

- esame dei polsi periferici e ricerca di soffi vascolari;
- ECG basale;
- determinazione dell'indice di Winsor (se normale può essere rivalutato a distanza di 3-5 anni; se <0,9 deve essere eseguito un ecodoppler degli arti inferiori).

(Livello della prova III, Forza della raccomandazione B)

Lo screening per l'eventuale presenza di cardiopatia ischemica (IC) silente deve essere effettuato solo in pazienti con ragionevole aspettativa e qualità di vita, in particolare se potenzialmente eleggibili per una eventuale rivascolarizzazione e con elevata probabilità pre-test di IC silente.

(Livello della prova VI, Forza della Raccomandazione B)

L'identificazione dei pazienti diabetici con elevata probabilità di IC silente in atto può essere fatta sulla base di alterazioni elettrocardiografiche a riposo suggestive di ischemia e/o della copresenza dei fattori di rischio e delle condizioni cliniche evidenziate nella [Tabella 19](#).

(Livello della prova VI, Forza della Raccomandazione B)

Tabella 19. Condizioni cliniche per l'identificazione dei pazienti ad alto rischio di cardiopatia ischemica silente

Macroangiopatia non coronarica avanzata/molto avanzata Sintomatica • Precedenti eventi aterotrombotici • Interventi di rivascolarizzazione Non sintomatica • Arteriopatia periferica con ABI <0,9	Score di rischio coronarico (UKPDS) >20% a 10 anni + almeno uno dei seguenti: • Placche ateromasiche determinanti stenosi $\geq 20\%$ • GFR <30 ml/min per 1,73 m² • Neuropatia autonoma cardiaca • Disfunzione erettile • Familiarità di 1° grado positiva per cardiopatia ischemica in giovane età (<55 anni maschi; <65 anni femmine) Score di rischio coronarico (UKPDS) >20% a 10 anni + almeno due dei seguenti: • GFR <30 ml/min per 1,73 m²
Score di rischio coronarico (UKPDS) >30% a 10 anni	

* Da ref. 1.

La ricerca della cardiopatia ischemica asintomatica va effettuata dopo una attenta anamnesi ed esame obiettivo che escludano la presenza di sintomi (anche equivalenti coronarici come la dispnea da sforzo) o segni di cardiopatia.

(Livello della prova VI, Forza della Raccomandazione B)

La diagnostica strumentale iniziale si deve basare su esami semplici poco costosi e facilmente accessibili (ECG) (Figura 3).

(Livello della prova VI, Forza della Raccomandazione B)

Gli esami di secondo livello devono essere esami funzionali, atti a ricercare un difetto di perfusione miocardica sotto stress (Figura 1).

(Livello della prova I, Forza della Raccomandazione A)

Il primo esame da eseguire, se possibile e in assenza di controindicazioni, è l'ECG da sforzo (Figura 3).

(Livello della prova VI, Forza della Raccomandazione B)

Nel caso il paziente non sia eleggibile per l'ECG da sforzo o esegua un ECG da sforzo non diagnostico o non valutabile andrà sottoposto a ecocardiografia (preferibile per l'assenza di esposizione a radiazioni ionizzanti) o a scintigrafia miocardica con stress farmacologico (Figura 3).

(Livello della prova VI, Forza della Raccomandazione B)

Il riscontro di una condizione ad alto rischio di mortalità cardiaca (Tabella 19), evidenziata mediante esami funzionali, pone l'indicazione all'esecuzione di una coronarografia.

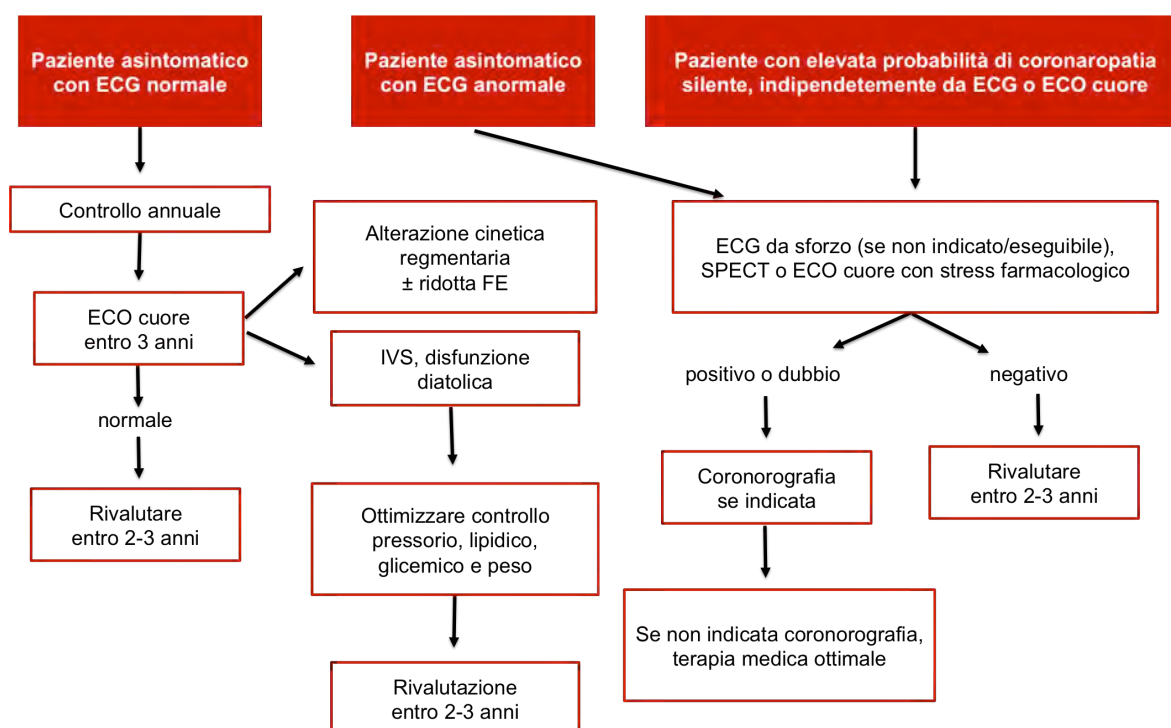
(Livello della prova VI, Forza della Raccomandazione B)

E' necessario ricercare la cardiopatia ischemica silente nei pazienti diabetici per identificare i soggetti con alto rischio di morte cardiaca (>3% annuo) (Tabella 19), in quanto possono trarre beneficio dalla rivascolarizzazione coronarica.

(Livello della prova VI, Forza della Raccomandazione B)

In tutti i pazienti diabetici a elevato rischio di IC silente è opportuno eseguire un ecodoppler dei tronchi sovraaortici e degli arti inferiori da ripetere ogni 1-3 anni a seconda del risultato

(Livello della prova VI, Forza della Raccomandazione B)

Figura 3. Algoritmo per lo screening diagnostico della cardiopatia ischemica*.

* Da ref. 1.

Trattamento

I diabetici con malattia cardiovascolare devono essere sottoposti a idoneo trattamento fino al raggiungimento dei valori ottimali di tutti i fattori di rischio cardiovascolare e a terapia antiaggregante come riportato nelle sezioni del capitolo sui fattori di rischio.

(Livello della prova I, Forza della raccomandazione A)

Nei diabetici con malattia cardiovascolare è indicato il trattamento con un beta-bloccante e/o ACE inibitore o ARB, indipendentemente dai valori pressori, se non controindicati.

(Livello della prova I, Forza della raccomandazione A)

Nei diabetici classe funzionale NYHA 1 è controindicato l'impiego dei tiazolidinedioni.

(Livello della prova III, Forza della raccomandazione B)

COMMENTO

L'identificazione del paziente da indirizzare allo screening per la eventuale presenza di IC silente o di altra complicanza cardiovascolare rappresenta il primo livello dell'algoritmo diagnostico. Questa problematica, almeno per quanto riguarda l'IC, è stata oggetto di una *consensus* specifica elaborata da esperti delle diverse società medico-scientifiche interessate e alla quale si rimanda per una trattazione più completa (1,2) (**Consensus: Screening e terapia della cardiopatia ischemica nel paziente diabetico**) (www.aemmedi.it/files/Linee-guida_Raccomandazioni/2010/2010-consensus-completo.pdf).

Per ottimizzare lo screening, aumentando la possibilità di individuare pazienti con cardiopatia ischemica silente è necessario che la probabilità a priori (prevalenza) di coronaropatia sia elevata, con un valore almeno pari al 20% (3).

Le linee-guida finora pubblicate dalle società medico-scientifiche hanno suggerito vari

approcci per identificare il paziente ad alto rischio, basati sia sulla valutazione dei fattori di rischio clinici e bioumorali che sull'identificazione di aterosclerosi subclinica (4,5). E' interessante osservare come i classici fattori di rischio cardiovascolare forniscano uno scadente potere predittivo positivo per un esame funzionale cardiaco alterato. Ciò può essere spiegato dal fatto che i fattori di rischio coronarici e gli scores di rischio cardiovascolare proiettano il rischio su una lunga traiettoria temporale, generalmente dieci anni. Pertanto, se il paziente presenta un rischio coronarico a 10 anni pari al 15%, tale rischio si riduce a un anno al 1,5% e a distanza di trenta giorni dal calcolo del rischio, allo 0,125%. Così, in un soggetto con tale rischio coronarico la possibilità di identificare un'ischemia miocardica importante è certamente minima nel breve periodo. Al contrario, la presenza di un'ateromasia importante in altri distretti vascolari dimostra che l'albero arterioso del paziente ha già subito danni che, con ogni probabilità, sono presenti anche a livello coronarico. Questo spiega la più forte associazione osservata tra la presenza di difetti di perfusione coronarica e di vasculopatia periferica rispetto alla presenza di fattori di rischio bioumorali (6).

Non esistendo algoritmi diagnostici della cardiopatia ischemica asintomatica adeguatamente valutati in studi controllati, ogni suggerimento al riguardo si basa sull'opinione di esperti maturata da inferenze di studi che stratificano il rischio coronarico e di *consensus*.

Nella *consensus* a cui si è fatto già riferimento si è convenuto che i requisiti pre-test sufficientemente potenti per identificare una popolazione con elevata prevalenza di cardiopatia ischemica silente siano quelli riportati nella **Tabella 20**.

Tabella 20. Criteri per la definizione del rischio del paziente in base ai test cardiologici*

Pazienti a rischio elevato (mortalità annua >3%)	
1.	Frazione di eiezione a riposo del ventricolo sinistro <35%.
2.	Test da sforzo ad alto rischio (score di Duke $\leq$ -11).
3.	Importante disfunzione ventricolare sinistra in corso di esercizio (FE <35%).
4.	Difetti di perfusione ampi, soprattutto se anteriori, allo stress test.
5.	Difetti di perfusione multipli di dimensioni medie.
6.	Difetti di perfusione estesi che non si modificano in corso di stress test, con dilatazione del ventricolo sinistro o captazione polmonare del tallio-201.
7.	Difetti di perfusione di entità media in corso di stress test, con dilatazione del ventricolo sinistro o captazione polmonare del tallio-201.
8.	Alterazioni della cinetica in più di due segmenti in corso di eco-stress a basse dosi di dobutamina ($\leq$ 10 mg/kg/min) o con frequenza cardiaca <120 b/m.
9.	Evidenza di ischemia estesa all'eco-stress.

* Da ref. 1.

La scelta di includere nello screening pazienti con aterosclerosi non coronarica sintomatica o asintomatica è giustificata dall'osservazione che la compromissione ateromasi di un distretto vascolare è spesso spia di una diffusione più ampia, che coinvolge più distretti vascolari (6,7). L'utilizzo di uno score di rischio coronarico consente non solo di considerare i classici fattori cardiovascolari come variabili continue ma anche di integrare il loro valore prognostico. La scelta dello **UKPDS RISK ENGINE** (www.dtu.ox.ac.uk/riskengine/) è basata sul fatto che è stato calcolato su una popolazione affetta da diabete mellito tipo 2 ed è l'unico algoritmo che prenda in considerazione, nel calcolo del rischio, il controllo glicemico espresso come emoglobina glicata e la durata del diabete. D'altra parte, il suo potere predittivo può essere sovrastimato in una popolazione come quella italiana a minor rischio coronarico rispetto a quella britannica anche se, calcolando il rischio coronarico mediante l'utilizzo del risk engine dell'UKPDS, nella popolazione dello studio DAI (8) si ottengono risultati del tutto simili a quelli osservati. La proposta di suggerire probabilità di rischio coronarico elevate, calcolate con il risk engine, consente implicitamente di escludere dallo

screening gran parte dei pazienti con un profilo di rischio cardiovascolare ben controllato farmacologicamente, lasciando, come potenzialmente eleggibili, pazienti con fattori di rischio coronarico non ben controllati, in accordo con il suggerimento proposto dall'ADA (4).

Va precisato che la presenza di possibili equivalenti ischemici (dispnea, affaticabilità, questionario di Rose positivo, ECG diagnostico per ischemia probabile o certa, ecocardiografia positiva) pone il paziente al di fuori della cardiopatia asintomatica e richiede sempre un approfondimento diagnostico.

L'obiettivo dello screening della cardiopatia ischemica asintomatica è l'identificazione di soggetti con ischemia miocardica attualmente presente. Ciò significa che non è sufficiente identificare un soggetto a rischio coronarico potenzialmente molto elevato utilizzando algoritmi clinico-biumorali o tecniche d'immagine morfologiche, anche le più avanzate, quali lo score del calcio coronarico o l'angiografia coronarica mediante tomografia computerizzata, ma è necessario documentare la presenza d'ischemia miocardica inducibile sotto stress utilizzando metodiche funzionali (5). In quest'ottica gli esami disponibili sono l'ECG sotto sforzo, l'ecocardiografia con test da sforzo o stress farmacologico, la SPECT con test da sforzo o stress farmacologico, la PET con test da sforzo o stress farmacologico, la stress Cine-RMN (l'algoritmo consigliato è schematizzato nella [Figura 3](#)).

Il riscontro con uno di questi test funzionali di una condizione di alto rischio di mortalità cardiaca ([Tabella 20](#)) pone l'indicazione all'esecuzione di una coronarografia.

Bibliografia

1. Piatti PM, et al. Consensus: screening e terapia della cardiopatia ischemica nel paziente diabetico. *Il Diabete* 2010;22:167-213
2. Rivellese AA, Piatti PM; Italian Intersociety Consensus Group. Consensus on: Screening and therapy of coronary heart disease in diabetic patients. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2011;21:757-64
3. Wackers FJT. Asymptomatic patients with diabetes mellitus should be screened for coronary artery disease. *J Nucl Cardiol* 2006;13:609-615
4. Bax JJ, Young LH, Frye RL, et al. ADA Screening for coronary artery disease in patients with diabetes. *Diabetes Care* 2007;30:2729-2736
5. ACCF/SCAI/STS/AATS/AHA/ASNC 2009 Appropriateness Criteria for Coronary Revascularization A Report of the American College of Cardiology Foundation Appropriateness Criteria Task Force, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Thoracic Surgeons, American Association for Thoracic Surgery, American Heart Association, and the American Society of Nuclear Cardiology. *Circulation* 2009;119:1330-1352
6. Rajagopalan N, Miller TD, Hodge DO, et al. Identifying high-risk asymptomatic diabetic patients who are candidates for screening stress single-photon emission computed tomography imaging. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:43-49
7. Aronow WS, Ahn C. Prevalence of coexistence of coronary artery disease, peripheral arterial disease, and atherothrombotic brain infarction in men and women <62 years of age. *Am J Cardiol* 1994;74:64-65
8. Avogaro A, Giorda CB, Maggini M, et al. Incidence of coronary heart disease in type 2 diabetic men and women. *Diabetes Care* 2007;30:1241-1247

B. SCREENING E TRATTAMENTO DELLA NEFROPATIA DIABETICA

RACCOMANDAZIONI

Raccomandazioni generali

Tutti gli individui con nefropatia diabetica devono essere considerati a elevato rischio di eventi cardiovascolari e dovrebbero essere trattati per ridurre tale rischio, attraverso un intervento mirato a correggere tutti i fattori di rischio.

(Livello della prova I, Forza della raccomandazione A)

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)

Ottimizzare il controllo degli altri fattori di rischio (lipidi, fumo) per rallentare la progressione della nefropatia.

(Livello della prova I, Forza della raccomandazione B)

Nei pazienti con nefropatia conclamata l'apporto proteico con la dieta dovrebbe essere pari a 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 che mostrano una tendenza alla progressione del danno 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)

Screening e stadiazione

Eseguire annualmente un test per valutare l'escrezione renale di albumina ed escludere la presenza di microalbuminuria: nei diabetici tipo 1 con durata del diabete >5 anni, in tutti i diabetici tipo 2 iniziando alla diagnosi di diabete e nelle donne diabetiche in gravidanza.

(Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B)

La creatinina sierica dovrebbe essere misurata annualmente in tutti gli adulti con diabete indipendentemente dal grado d'escrezione urinaria di albumina. La creatinina sierica da sola non dovrebbe essere usata come misura della funzionalità renale, ma piuttosto essere utilizzata per stimare la velocità di filtrazione glomerulare per eseguire una stadiazione della malattia.

(Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B)

La valutazione della velocità di filtrazione glomerulare va eseguita almeno una volta l'anno nei pazienti normoalbuminurici; più spesso nei pazienti microalbuminurici o portatori di nefropatia conclamata.

(Livello della prova VI; Forza della raccomandazione B)

Dosaggio della albuminuria e stima del filtrato glomerulare dovrebbero essere integrati nello screening, diagnosi e monitoraggio dei soggetti con nefropatia diabetica.

(Livello della prova VI, Forza della raccomandazione A)

Terapia

I pazienti con micro- o macroalbuminuria devono essere trattati con ACE-inibitori o ARB a prescindere dai loro livelli pressori. Tali farmaci sono controindicati in gravidanza.

(Livello della prova I, Forza della raccomandazione A)

Sebbene non esistano adeguati confronti diretti tra ACE-inibitori e ARB, vi sono trial a supporto di ognuna delle seguenti affermazioni:

- Nei pazienti con diabete tipo 1, ipertensione e qualsiasi grado di albuminuria gli ACE-inibitori rallentano la progressione della nefropatia.

(Livello della prova I, Forza della raccomandazione A)

- Nei pazienti con diabete tipo 2, ipertensione e normoalbuminuria gli ACE-inibitori riducono il rischio di sviluppare microalbuminuria.

(Livello della prova I, Forza della raccomandazione A)

- Nei pazienti con diabete tipo 2, normotesi e microalbuminurici, gli ACE-inibitori riducono il rischio cardiovascolare.

(Livello della prova I, Forza della raccomandazione A)

- Nei pazienti con diabete tipo 2, ipertensione e microalbuminuria sia gli ACE-inibitori che gli ARB rallentano la progressione a macroalbuminuria.
(Livello della prova I, Forza della raccomandazione A)
- Nei pazienti con diabete tipo 2, ipertensione, macroalbuminuria e insufficienza renale (creatininemia >1,5 mg/dl), gli ARB rallentano la progressione della nefropatia.
(Livello della prova I, Forza della raccomandazione A)
- Se una delle due classi non è tollerata dovrebbe essere sostituita con l'altra.
(Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B)
- Se si utilizzano un ACE-inibitore o un ARB è opportuno controllare la funzione renale e la potassiemia 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)
- Il doppio blocco del RAS può essere considerato soltanto nei pazienti con proteinuria franca. Tuttavia, in questo caso, deve essere eseguito uno stretto monitoraggio della funzione renale e della potassiemia.
(Livello della prova V, Forza della raccomandazione C)
- Per valutare sia la risposta alla terapia sia la progressione della malattia si raccomanda una sorveglianza semestrale della microalbuminuria/proteinuria.
(Livello della prova V, 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 delle comorbidità (ipertensione, alterazioni bilancio idro-elettrolitico, metabolismo fosfo-calcico, anemia) o quando vi sia il sospetto di una nefropatia non diabetica. E' necessaria la consulenza nefrologica quando il GFR è $<30 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1,73 \text{ m}^{-2}$.
(Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B)

COMMENTO

Introduzione

La nefropatia diabetica si manifesta nel 20-40% dei pazienti diabetici). La microalbuminuria (**Tabella 21**) 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; l'aumentata escrezione urinaria di albumina, già nel range alto-normale è, inoltre, un marcatore di rischio di patologia cardiovascolare nel diabete e nella popolazione generale (1,2). I pazienti con alterata escrezione urinaria di albumina 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. Studi osservazionali recenti condotti in Italia (5,6) su soggetti con diabete tipo 2 riportano una prevalenza di micro-macroalbuminuria del 27-34%.

Tra le cause primarie di ESRD incidente in Italia, attualmente il diabete è presente in più del 20% dei casi ed è tra le 3 cause più frequenti, insieme alle patologie vascolari e alle cause ignote, che nel nostro paese sono indicate in un'elevata percentuale di casi. Tuttavia, indipendentemente da problemi di codifica, il contributo del diabete alla ESRD in Italia è in aumento, come mostrato dall'andamento degli ultimi anni (7).

Tabella 21. Escrezione urinaria di albumina

Categoria	Raccolta spot (mg/g o µg/mg creatinina)	Raccolta minutata (µg/min)	Raccolta nelle 24 ore (mg/24 ore)
Albuminuria normale	<10 (uomini); <15 (donne)	<10	<10
Albuminuria alta-normale	<25 (uomini); <35 (donne)	10-19	10-29
Microalbuminuria	30-299	20-199	30-299
Macroalbuminuria	≥300	≥200	≥300

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 di microalbuminuria a quello di macroalbuminuria nei pazienti con diabete tipo 1 (8,9) e tipo 2 (10,11). E' interessante notare come il beneficio di un controllo glicemico prolungato perduri anche quando i pazienti non sono più sotto stretto controllo glicemico. Infatti, lo studio EDIC (follow-up del DCCT) e il follow-up dell'UKPDS hanno dimostrato che i pazienti in stretto controllo glicemico durante lo studio avevano un minor rischio di sviluppare sia micro- sia macroalbuminuria (12-14).

Una recente analisi post-hoc dello studio ADVANCE documenta un impatto significativo dello stretto controllo glicemico anche sull'endpoint renale composito (15). Nel tipo 1, lo studio FinnDiane, ha dimostrato che l'emoglobina glicata predice l'incidenza di ESRD nei macroalbuminurici (16).

Controllo pressorio

L'UKPDS ha dimostrato che il controllo della pressione arteriosa può ridurre l'insorgenza della nefropatia diabetica (17). L'obiettivo pressorio di <130/80 mmHg, precedentemente raccomandato dalla maggior parte delle linee-guida in tutti i pazienti diabetici, è attualmente in fase di revisione; le linee-guida KDIGO lo confermano come target ideale in tutti i pazienti con micro-macroalbuminuria (18).

La riduzione pressoria, ottenuta nella maggior parte degli studi clinici mediante inibizione del sistema renina-angiotensina-aldosterone, è in grado di prevenire/ritardare la nefropatia diabetica nei pazienti microalbuminurici/proteinurici, sia con diabete tipo 1 sia con diabete tipo 2 (19-22). L'effetto memoria, che si osserva per il controllo glicemico, non è applicabile al controllo pressorio (23).

Ampi studi prospettici randomizzati in pazienti diabetici tipo 1 hanno dimostrato che il raggiungimento di livelli pressori sistolici <140 mmHg, utilizzando la terapia con ACE-inibitori, fornisce un beneficio selettivo rispetto alle altre classi di antipertensivi, ritarda la progressione dallo stato microalbuminurico a quello della macroalbuminuria e può rallentare il declino della filtrazione glomerulare (GFR) nei pazienti con macroalbuminuria (19,20). Nei pazienti con diabete tipo 2 gli ARB hanno anch'essi dimostrato di ridurre la progressione dalla microalbuminuria alla macroalbuminuria come pure quella verso la insufficienza renale cronica terminale (24,25). Inoltre, lo studio BENEDICT ha dimostrato che nei soggetti con diabete tipo 2, normoalbuminurici e ipertesi l'ACE-inibitore tralandopril riduce l'incidenza di microalbuminuria, mentre l'effetto del verapamil è paragonabile a quello della terapia antipertensiva convenzionale (26). Mauer *et al* non hanno confermato in una coorte di

pazienti con diabete tipo 1, normotesi e normoalbuminurici effetti benefici del trattamento con farmaci bloccanti il RAS per quanto riguarda la comparsa di microalbuminuria (27).

Gli ACE-inibitori e gli ARB vanno utilizzati al massimo dosaggio tollerato dal paziente al fine di ritardare la progressione verso l'insufficienza renale terminale. Riguardo all'utilizzo di una terapia di associazione ACE-inibitore più ARB, lo studio ONTARGET, condotto su soggetti a elevato rischio cardiovascolare trattati con ramipril e/o telmisartan, ha mostrato effetti negativi sulla funzionalità renale e sul rischio di ESRD e mortalità (28), pur in presenza di un maggior effetto antiproteinurico. Lo studio VA NEPHRON-D, di recente pubblicazione, ha dimostrato un incremento di eventi avversi, in assenza di alcun vantaggio in termini renali o cardiovascolari, in pazienti con nefropatia diabetica trattati con doppio blocco (29). Questo approccio terapeutico è comunque tuttora utilizzato da diversi autori (30). Va inoltre precisato come i recenti dati dello studio ALTITUDE abbiano portato alla controindicazione all'uso dell'inibitore della renina in pazienti già trattati con inibitore del RAS (31).

Gli altri farmaci antipertensivi, quali diuretici, calcioantagonisti e beta-bloccanti, dovrebbe essere utilizzati come terapia addizionale per ottenere il raggiungimento del target pressorio in pazienti già trattati con ACE-inibitori o ARB, o come farmaco di prima scelta negli individui che non tollerano i farmaci attivi sul RAS. Qualunque combinazione efficace può essere utilizzata; tuttavia, lo studio ACCOMPLISH ha documentato una migliore protezione cardiorenale, esercitata dall'associazione ACE-inibitore/calcioantagonista in pazienti a elevato rischio cardiovascolare normo o microalbuminurici (32).

Nei pazienti in trattamento con ACE-inibitori o ARB occorre monitorare la potassiemia e la creatininemia 1-2 settimane dopo l'inizio della terapia o dopo un aumento del dosaggio, e successivamente con cadenza annuale. Un incremento dei livelli di creatinina maggiore del 30% rispetto ai valori di partenza richiederebbe un approfondimento diagnostico per escludere la presenza di stenosi dell'arteria renale. Una dieta povera in potassio e/o diuretici non risparmiatori di potassio possono aiutare a prevenire/controllare l'iperpotassiemia.

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

Dati epidemiologici recentemente raccolti in Italia documentano una prevalenza di pazienti diabetici tipo 2 trattati con ACE-inibitori o AT1 bloccanti del 62% (5); purtroppo, ben il 34,3% dei pazienti micro-macroalbuminurici non è in trattamento con un farmaco attivo sul RAS (6).

Trattamento dislipidemia

Non sono disponibili studi randomizzati, che abbiano documentato effetti protettivi delle statine sulla progressione della nefropatia diabetica. Lo studio FIELD (33) ha documentato una riduzione dell'albuminuria e un rallentamento della curva di perdita del filtrato glomerulare associata all'uso del fibrato.

L'associazione statina-ezetimibe ha dimostrato un effetto benefico sulla progressione delle nefropatie croniche (34).

Abolizione del fumo

Il fumo è un fattore di rischio indipendente per la comparsa di microalbuminuria e per la sua progressione, nonché per lo sviluppo di ESRD (35,36).

Trattamento multifattoriale

Lo studio DCCT-EDIC nel tipo 1 (37) e lo Steno-2 e l'ADVANCE nel tipo 2 (38,39) hanno dimostrato come un trattamento farmacologico intensivo finalizzato alla ottimizzazione non

solo del compenso glicemico e pressorio, ma anche di quello lipidico, sia efficace nel ridurre il rischio di progressione da nefropatia incipiente a nefropatia conclamata.

Restrizione proteica

Alcuni studi clinici randomizzati hanno dimostrato un effetto benefico della restrizione dell'introito proteico sulla progressione della nefropatia (40).

Screening, stadiazione e monitoraggio

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

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

La valutazione dell'AER può essere effettuata con tre modalità: 1) misurazione del rapporto albumina/creatinina (A/C, mg/g; µg/mg o mg/mmol) su un campione di urina del mattino (metodo preferito per lo screening; **Livello della prova VI; Forza della raccomandazione A**); 2) raccolta delle 24 ore (mg/24 ore); 3) raccolta temporizzata (preferibilmente notturna, µg/min); gli intervalli di normalità sono riportati nella [Tabella 21](#). La misurazione della sola albuminuria 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. La misurazione sulla raccolta temporizzata è talora preferita, come test di conferma, per la sua maggiore accuratezza.

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

A causa della variabilità dell'escrezione urinaria di albumina (AER), prima di considerare un soggetto come micro/macroalbuminurico è necessario riscontrare valori anormali in almeno due su tre test effettuati nell'arco temporale di 6 mesi.

La maggior parte degli esperti concorda nel raccomandare una sorveglianza semestrale della micro/macroalbuminuria, sia per valutare la risposta alla terapia antipertensiva sia per monitorare la progressione della malattia. Alcuni autori, inoltre, ritengono che riportare i valori di microalbuminuria nella o vicino alla normalità possa migliorare la prognosi renale e cardiovascolare (41,42), sebbene ciò non sia stato formalmente dimostrato in studi prospettici. Gli *Annali* AMD hanno recentemente documentato come la determinazione della escrezione urinaria di albumina venga eseguita annualmente solo nel 41,3% dei pazienti diabetici (5).

La creatinina sierica dovrebbe essere misurata annualmente e utilizzata per la stima del GFR e la stadiazione della malattia renale cronica in tutti gli adulti con diabete, indipendentemente dal livello di escrezione urinaria di albumina, poiché la prevalenza di pazienti con CKD e normoalbuminuria è elevata (43-45). La creatinina sierica da sola non dovrebbe mai essere usata come indicatore della funzionalità renale. Qualora non riportato nel referto di laboratorio, il GFR può essere calcolato con la formula di Cockcroft-Gault, l'equazione MDRD o con la equazione *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration* (CKD-EPI), che utilizza gli stessi parametri della formula semplificata dello studio MDRD, ma

è più precisa di quest'ultima e più accurata nel definire il rischio cardiovascolare in relazione alla malattia renale cronica sia nella popolazione non diabetica sia in quella con diabete tipo 2 (46,47). La stima del GFR può essere facilmente calcolata andando all'indirizzo web: www.kidney.org/professionals/KDOQI/gfr_calculator.cfm.

La malattia renale cronica viene tuttora classificata secondo le indicazioni della National Kidney Foundation (**Tabella 22**); va però sottolineato come recentemente siano state proposte classificazioni alternative che si basano su una stratificazione più dettagliata per livelli di albuminuria e range di GFR permettendo una stadiazione più precisa della malattia (a fini prevalentemente prognostici) ed espandendo il concetto del "continuum" del danno renale in corso di diabete (48,49).

In presenza di malattia renale cronica di stadio 3, è importante valutare la presenza di complicanze della malattia renale cronica (anemia, malnutrizione, iperparatiroidismo, deficit di vitamina D). Inoltre, la consulenza di un medico esperto di nefropatia diabetica va considerata quando il GFR è $<60 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1,73 \text{ m}^{-2}$ o se vi sono difficoltà nella gestione dell'ipertensione o dell'iperpotassiemia. E' necessaria la consulenza nefrologica quando il GFR è $<30 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1,73 \text{ m}^{-2}$; una consulenza precoce in questi pazienti ha infatti dimostrato di ridurre i costi, migliorare la qualità della cura e ritardare l'ingresso in dialisi (50).

Tabella 22. Stadi della malattia renale cronica

Stadio	Descrizione	GFR (ml/min per $1,73 \text{ m}^2$)
1	Danno renale* con GFR normale o aumentato	≥ 90
2	Danno renale* con GFR lievemente ridotto	60-89
3a	Riduzione del GFR lieve-moderata	45-59
3b	Riduzione del GFR moderata-severa	30-45
4	Severa riduzione del GFR	15-29
5	Insufficienza renale terminale	<15 o dialisi

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

Bibliografia

1. Klausen K, Borch-Johnsen K, Feldt-Rasmussen B, et al. 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
2. Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium, Matsushita K, van der Velde M, Astor BC, et al. Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality in general population cohorts: a collaborative meta-analysis. *Lancet* 2010;375:2073-2081
3. Gall MA, Hougaard P, Borch-Johnsen K, et al. Risk factors for development of incipient and overt diabetic nephropathy in patients with non-insulin dependent diabetes mellitus: prospective, observational study. *Br Med J* 1997;314:783-788
4. Ninomiya T, Perkovic V, de Galan BE, et al.; ADVANCE Collaborative Group: Albuminuria and kidney function independently predict cardiovascular and renal outcomes in diabetes. *J Am Soc Nephrol* 2009;20:1813-1821
5. Penno G, Solini A, Bonora E, et al.; Renal Insufficiency And Cardiovascular Events (RIACE) study, group. Gender differences in cardiovascular disease risk factors, treatments and complications in patients with type 2 diabetes: the RIACE Italian multicentre study. *J Intern Med* 2013;274:176-191
6. Annali AMD 2011. Focus su: pattern assistenziali in base al livello di funzionalità renale
7. Registro Italiano di Dialisi e Trapianto. www.sin-italy.org
8. Reichard P, Nilsson BY, Rosenqvist U. The effect of long-term intensified insulin treatment on the development of microvascular complications of diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993;329:304-309
9. The Diabetes Control and Complications (DCCT) Research Group: Effect of intensive therapy on the development and progression of diabetic nephropathy in the Diabetes Control and Complications Trial. *Kidney Int* 1995;47:1703-1720
10. 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

11. ADVANCE Collaborative Group, Patel A, MacMahon S, Chalmers J, et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:2560-2572
12. 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
13. Writing Team for the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group: Sustained effect of intensive treatment of type 1 diabetes mellitus on development and progression of diabetic nephropathy: the Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC) study. *JAMA* 2003;290:2159-2167
14. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, et al. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;359:1577-1589
15. Perkovic V, Heerspink HL, Chalmers J, et al.; ADVANCE Collaborative Group: Intensive glucose control improves kidney outcomes in patients with type 2 diabetes. *Kidney Int* 2013;83:517-523
16. Forsblom C, Harjutsalo V, Thorn LM, et al.; FinnDiane Study Group. Competing-risk analysis of ESRD and death among patients with type 1 diabetes and macroalbuminuria. *J Am Soc Nephrol* 2011;22:537-544
17. UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *Br Med J* 1998;317:703-713
18. KDIGO Clinical Practice Guideline for the management of Blood Pressure in CKD. *Kidney Int* 2012(Suppl);2:363-369
19. Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP, et al. The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy: the Collaborative Study Group. *N Engl J Med* 1993;329:1456-1462
20. Laffel LM, McGill JB, Gans DJ. The beneficial effect of angiotensin-converting enzyme inhibition with captopril on diabetic nephropathy in normotensive IDDM patients with microalbuminuria: North American Microalbuminuria Study Group. *Am J Med* 1995;99:497-504
21. 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
22. Patel A; ADVANCE Collaborative Group, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, et al. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial. *Lancet* 2007;370(9590):829-840
23. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, et al. Long-term follow-up after tight control of blood pressure in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;359:1565-1576
24. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, et al. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001;345:861-869
25. Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2001;345:861-869
26. Ruggenenti P, Fassi A, Ilieva AP, et al.; Bergamo Nephrologic Diabetes Complications Trial (BENEDICT) Investigators: Preventing microalbuminuria in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2004;351:1941-1951
27. Mauer M, Zinman B, Gardiner R, et al. Renal and retinal effects of enalapril and losartan in type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2009;361:40-51
28. Mann J, Schmieder RE, McQueen M, et al.; on behalf of the ONTARGET investigators. Renal outcomes with telmisartan, ramipril, or both, in people at high vascular risk (the ONTARGET study): a multicentre, randomised, double-blind, controlled trial. *Lancet* 2008;372:547-553
29. Fried LF, Emanuele N, Zhang JH, et al.; VA NEPHRON-D Investigators. Combined Angiotensin inhibition for the treatment of diabetic nephropathy. *N Engl J Med* 2013;369:1892-1903
30. Remission Clinic Task Force: Clinical Research Center "Aldo e Cele Daccò". The remission clinic approach to halt the progression of kidney disease. *J Nephrol* 2011;24:274-281
31. Parving HH, Brenner BM, McMurray JJ, et al.; ALTITUDE Investigators. Cardiorenal end points in a trial of aliskiren for type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2012;367:2204-2213
32. Bakris GL, Sarafidis PA, Weir MR, et al.; ACCOMPLISH Trial investigators. Renal outcomes with different fixed-dose combination therapies in patients with hypertension at high risk for cardiovascular events (ACCOMPLISH): a prespecified secondary analysis of a randomised controlled trial. *Lancet* 2010;375:1173-1181
33. Davis TM, Ting R, Best JD, et al.; Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes Study investigators. Effects of fenofibrate on renal function in patients with type 2 diabetes mellitus: the Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes (FIELD) Study. *Diabetologia* 2011;54:280-290
34. Baigent C, Landray MJ, Reith C, et al. The effects of lowering LDL cholesterol with simvastatin plus ezetimibe in patients with chronic kidney disease (Study of Heart and Renal Protection): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2011;377(9784):2181-2192
35. Scott LJ, Warram JH, Hanna LS, et al. A nonlinear effect of hyperglycemia and current cigarette smoking are major determinants of the onset of microalbuminuria in type 1 diabetes. *Diabetes* 2001;50:2842-2849
36. Chuahirun T, Simoni J, Hudson C, et al. Cigarette smoking exacerbates and its cessation ameliorates renal injury in type 2 diabetes. *Am J Med Sci* 2004;327:57-67
37. de Boer IH, Rue TC, Cleary PA, et al.; Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Study Research Group, White NH, Danis RP, Davis MD, et al. Long-term renal outcomes of patients with type 1 diabetes mellitus and microalbuminuria: an analysis of the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications cohort. *Arch Intern Med* 2011;171:412-420

38. Gaede P, Vedel P, Parving HH, et al. Intensified multifactorial intervention in patients with type 2 diabetes mellitus and microalbuminuria: the Steno type 2 randomised study. *Lancet* 1999;353:617-622
39. Zoungas S, de Galan BE, Ninomiya T, et al. Combined effects of routine blood pressure lowering and intensive glucose control on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes: New results from the ADVANCE trial. *Diabetes Care* 2009;32:2068-2074
40. Nezu U, Kamiyama H, Kondo Y, et al. Effect of low-protein diet on kidney function in diabetic nephropathy: metanalysis of randomised controlled trials. *BMJ Open* 2013;3(5). pii: e00293
41. Parving HH, Lehnert H, Brochner-Mortensen J, et al.; Irbesartan in patients with type 2 diabetes and Microalbuminuria Study Group. The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001;345:870-878
42. Asselbergs FW, Diercks GFH, Hillege H, et al.; Prevention of Renal and Vascular Endstage Disease Intervention Trial (PREVEND IT) Investigators. Effects of fosinopril and pravastatin on cardiovascular events in subjects with microalbuminuria. *Circulation* 2004;110:2809-2816
43. MacIsaac RJ, Tsalamandris C, Panagiotopoulos S, et al. Nonalbuminuric renal insufficiency in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2004;27:195-200
44. Retnakaran R, Cull CA, Thorne KI, et al.; UKPDS Study Group. Risk factors for renal dysfunction in type 2 diabetes: UK Prospective Diabetes Study 74. *Diabetes* 2006;55:1832-1839
45. Penno G, Solini A, Bonora E, et al.; Renal Insufficiency And Cardiovascular Events (RIACE) Study Group. Clinical significance of nonalbuminuric renal impairment in type 2 diabetes. *J Hypertens* 2011;29:1802-1809
46. Earley A, Miskulin D, Lamb EJ, et al. Estimating equations for glomerular filtration rate in the era of creatinine standardization: a systematic review. *Ann Intern Med* 2012;156:785-795, W-270-W-278
47. Hsu CY. CKD-EPI eGFR categories were better than MDRD categories for predicting mortality in a range of populations. *Ann Intern Med* 2012;157:JC5-12
48. Levey AS, de Jong PE, Coresh J, et al. The definition, classification, and prognosis of chronic kidney disease: a KDIGO Controversies Conference report. *Kidney Int* 2011;80:17-28
49. KDIGO 2012 Clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int* 2013;3:1-150
50. Levinsky NG. Specialist evaluation in chronic kidney disease: too little, too late. *Ann Intern Med* 2002;137:542-543

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)

Screening

I pazienti con diabete tipo 1 dovrebbero avere una prima valutazione del fundus oculi in dilatazione, eseguita da un oculista o da un operatore addestrato, alla diagnosi, dopo 5 anni dalla diagnosi del diabete o alla pubertà.

(Livello della prova VI, Forza della raccomandazione A)

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, alla diagnosi di diabete.

(Livello della prova VI, Forza della raccomandazione A)

I successivi esami, in entrambi i tipi di diabete, dovrebbero essere ripetuti almeno ogni 2 anni da un oculista o da un operatore addestrato specializzati ed esperti nel diagnosticare la presenza di retinopatia diabetica e capaci di curarne la gestione. Se la retinopatia è in progressione, l'esame dovrà essere effettuato più frequentemente.

(Livello della prova VI, Forza della raccomandazione A)

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 VI, Forza della raccomandazione A)

Le donne diabetiche in gravidanza dovrebbero essere sottoposte a un esame completo alla conferma della gravidanza e seguite fino al parto (in assenza di lesioni, almeno ogni 3 mesi; in presenza di retinopatia di qualsiasi gravità, a giudizio dell'oculista).

(Livello della prova VI, Forza della raccomandazione A)

Lo screening della retinopatia diabetica può essere eseguito mediante una o più delle seguenti metodiche: oftalmoscopia (diretta e/o indiretta), biomicroscopia (lampada a fessura con lenti sia a contatto che non) 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 per chiarire la patogenesi delle lesioni, impossibile sulla base del solo esame clinico. In particolare:

- interpretazione patogenetica dell'edema maculare;
- individuazione di neovascolarizzazioni dubbie;
- esatta definizione delle zone retiniche ischemiche;
- studio della macula nei casi di perdita visiva non giustificata clinicamente.

La fluoroangiografia è sconsigliata in gravidanza.

(Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B)

Screening della retinopatia diabetica (RD): classificazione delle lesioni e urgenza della consulenza oculistica

Vedi [Tabella 23](#).

(Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B)

Trattamento

La panfotocoagulazione retinica deve essere eseguita con urgenza in tutti i casi di retinopatia diabetica proliferante ad alto rischio e/o neovascolarizzazioni papillari o retiniche, associate a emorragie preretiniche o vitreali.

(Livello della prova I, Forza della raccomandazione A)

La panfotocoagulazione retinica è indicata nei pazienti che presentano una retinopatia diabetica proliferante non ad alto rischio oppure una retinopatia non proliferante grave se il monitoraggio è reso problematico dalla scarsa collaborazione del paziente o da difficoltà logistiche.

(Livello della prova I, Forza della raccomandazione A)

In presenza di una retinopatia diabetica proliferante ad alto rischio, il trattamento dell'edema maculare deve essere eseguito in concomitanza con l'inizio della panfotocoagulazione.

(Livello della prova I, Forza della raccomandazione A)

Tabella 23. Screening della retinopatia diabetica (RD): classificazione delle lesioni e urgenza della consulenza oculistica

Sintomi e segni	Diagnosi presuntiva	Azione
- Assenza di disturbi visivi - Nessuna lesione	Assenza di RD	<i>Rivedere in sede di screening a 24 mesi</i>
- Assenza di disturbi visivi - Microaneurismi isolati	RD non proliferante lieve	<i>Rivedere in sede di screening a 12 mesi</i>
- Assenza di disturbi visivi - Emorragie isolate e/o microaneurismi e/o essudati duri isolati e a più di un terzo di diametro papillare dal centro della macula - Noduli cotonosi non associati ad altri segni di retinopatia non proliferante grave	RD non proliferante moderata	<i>Rivedere in sede di screening a 6-12 mesi</i>
- Assenza o presenza di disturbi visivi - Essudati duri a circinnata o a placca, all'interno delle arcate vascolari temporali - Qualsiasi altro reperto che l'osservatore non si senta in grado di interpretare con sicurezza - Segni di pregressa fotocoagulazione se il paziente non risulta seguito regolarmente da un oculista	RD non proliferante moderata con possibile DME	<i>Approfondire entro 3-6 mesi in ambiente specialistico</i>
- Assenza o presenza di disturbi visivi - Irregolarità venose (a corona di rosario, formazione di anse, sdoppiamenti) e/o - Emorragie multiple e/o - noduli cotonosi multipli e/o - Anomalie microvascolari intraretiniche (IRMA)	RD non proliferante grave (pre-proliferante)	<i>Approfondire entro 3 mesi in ambiente specialistico</i>
- Riduzione dell'acuità visiva non correggibile mediante foro stenopeico - Emorragie e/o essudati duri entro un terzo di diametro papillare dalla macula	Edema maculare clinicamente significativo o Maculopatia ischemica	<i>Approfondire con urgenza in ambiente specialistico</i>
- Neovasi della papilla ottica e/o della retina - Emorragie preretiniche	RD proliferante	<i>Approfondire con urgenza in ambiente specialistico</i>

• Neovasi di grandi dimensioni (>1/3 dell'area papillare) o neovasi associati a emorragie preretiniche	RD proliferante ad alto rischio	<i>Approfondire con urgenza in ambiente specialistico</i>
• Tessuto fibrovascolare retino-vitreale o papillo-vitreale • Distacco di retina • Rubeosi dell'iride	Oftalmopatia diabetica avanzata	<i>Approfondire con urgenza in ambiente specialistico</i>

RD, retinopatia diabetica; DME, edema maculare diabetico.

La vitrectomia associata a fotocoagulazione laser sarà eseguita a giudizio dell'oculista in condizioni particolari legate alla retinopatia diabetica proliferante avanzata.

(Livello della prova I, Forza della raccomandazione A)

In pazienti diabetici con edema maculare clinicamente significativo non centrale, ossia se il centro della macula non è coinvolto, è indicata la fotocoagulazione laser. In pazienti diabetici con edema maculare che coinvolge il centro della macula e determina riduzione dell'acuità visiva, la terapia antiangiogenica è preferibile alla fotocoagulazione laser.

(Livello della prova I, Forza della raccomandazione A)

Analisi per sottogruppi condotte in uno studio randomizzato controllato suggeriscono che, in pazienti diabetici con edema maculare che coinvolge il centro della macula e determina riduzione dell'acuità visiva, la terapia laser può essere considerata in prima linea se lo spessore OCT nel central subfield è inferiore a 400 µm, utilizzando la terapia antiangiogenica come seconda linea nei casi in cui la risposta clinica sia insufficiente. La terapia antiangiogenica è sempre preferibile in prima linea se lo spessore OCT nel central subfield è superiore a 400 µm.

(Livello della prova III, Forza della raccomandazione B)

Follow-up

La frequenza dei controlli deve essere:

- a. in assenza di retinopatia, almeno ogni 2 anni
- b. in presenza di retinopatia non proliferante lieve ogni 12 mesi
- c. in presenza di retinopatia non proliferante moderata, ogni 6-12 mesi
- d. in presenza di retinopatia più avanzata, a giudizio dell'oculista

(Livello della prova VI, Forza della raccomandazione A)

COMMENTO

La retinopatia diabetica è la più importante complicanza oculare del diabete mellito e costituisce nei paesi industrializzati la principale causa di cecità legale tra i soggetti in età lavorativa. I sintomi a essa correlati spesso compaiono tardivamente, quando le lesioni sono già avanzate, e ciò sovente limita l'efficacia del trattamento.

A livello nazionale non esistono dati relativi alla prevalenza e incidenza della cecità legale (residuo visivo non superiore a 1/20 nell'occhio migliore) nei pazienti diabetici, e neppure un registro dei soggetti affetti da diabete mellito. Esistono tuttavia dati epidemiologici da cui emerge che almeno il 30% della popolazione diabetica è affetto da retinopatia e che annualmente l'1% viene colpito dalle forme gravi della stessa. I principali fattori di rischio associati alla comparsa più precoce e a un'evoluzione più rapida della retinopatia sono la durata del diabete, lo scompenso glicemico e l'eventuale ipertensione arteriosa concomitante, sia nei pazienti con diabete tipo 1 sia in quelli tipo 2.

Una recente metanalisi sui più importanti studi internazionali di prevalenza, basati su casistiche di registri, ha dimostrato, su un totale di 35 studi (1980-2008) con dati di 22.896 pazienti diabetici, una prevalenza complessiva di RD del 34,6% (IC 95% 34,5-34,8), di retinopatia proliferante del 6,96% (6,87-7,04), di edema maculare diabetico (DME) del 6,81% (6,74-6,89) e di retinopatia ad alto rischio del 10,2% (10,1-10,3). Pertanto, circa un terzo della popolazione diabetica è affetto da RD in forma più o meno grave. I principali fattori di rischio associati sono rappresentati dalla durata del diabete, dai livelli di emoglobina glicata, dalla pressione arteriosa e dall'essere affetti da diabete tipo 1 piuttosto che tipo 2 (1).

La prevalenza della RD è trascurabile nei giovani con diabete di durata inferiore ai 5 anni e in età prepubere. Quando il diabete è diagnosticato dopo i 30 anni di età, la prevalenza di retinopatia è del 20% dopo 5 anni di malattia, 40-50% dopo 10 anni e oltre il 90% dopo i 20 anni (2,3). L'incidenza cumulativa di retinopatia in un periodo di osservazione di 4 anni varia dal 34 al 59%, a seconda che si tratti rispettivamente di pazienti anziani trattati con sola dieta o di giovani insulino dipendenti (4,5).

Secondo i dati dei 25 anni di follow-up del più importante survey epidemiologico sulla RD, il Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy (WESDR) (6), la progressione cumulativa della RD è 83% e quella di RD proliferante 42% in un campione di 955 pazienti con diabete tipo 1 residenti nel Wisconsin meridionale. Per la prima volta è stata verificata e misurata anche la regressione spontanea della RD, risultata del 18% annuo. I principali fattori di rischio per la progressione della RD si sono confermati essere valori più elevati di emoglobina glicata, la durata complessiva della malattia e, per la progressione a RD proliferante, la presenza di microalbuminuria.

Studi epidemiologici condotti in varie aree geografiche concordano nell'indicare che le complicanze oculari del diabete rappresentano la più comune causa di cecità negli adulti in età lavorativa, in Italia come in altri paesi industrializzati. I pochi dati disponibili per l'Italia mostrano che nella Provincia di Torino, nel 1995, l'incidenza di cecità secondaria al diabete era di circa 2 casi/100.000 abitanti/anno (7) e la RD era causa del 13% dei casi di grave handicap visivo. In provincia di Viterbo, nel 2002-2003, la RD risultava causa del 15% dei casi di cecità, insieme al glaucoma (15%) e dopo la degenerazione maculare senile (19%) (8). Da un'indagine più recente condotta fra 15.725 membri dell'Unione Italiana Ciechi, di cui 6133 (39%) ipovedenti e 9592 (61%) ciechi totali, le cause principali di deficit visivo risultavano la miopia grave (11,78%), la degenerazione maculare senile (11,0%), la cataratta (8,92%), il glaucoma (8,31%), la RD (8,23%) e la retinite pigmentosa (6,96%) (9).

Dal WESDR arrivano peraltro dati incoraggianti riguardo la prognosi visiva dei pazienti con RD. Infatti, in pazienti nei quali il diabete tipo 1 era stato diagnosticato nei periodi <1960, 1960-69, 1970-74 e 1975-79, l'acuità visiva risultava progressivamente migliore nelle coorti con diagnosi avvenuta negli anni più recenti (OR per categoria = 0,91; IC 95% 0,88-0,93) anche dopo correzione per HbA_{1c}, pressione arteriosa e altri fattori di rischio. Gli autori interpretano questo dato come il possibile risultato di una ridotta incidenza di RD proliferante e di DME, a loro volta dovuti al miglioramento del controllo metabolico e al trattamento laser più tempestivo e mirato nei pazienti con diagnosi più recente di diabete tipo 1 (10).

Dati analoghi che suggeriscono una ridotta incidenza di RD proliferante nel diabete tipo 1 sono stati pubblicati in Danimarca (11) e in Finlandia (12). Una metanalisi condotta su 28 studi e 27.120 pazienti complessivi conferma tassi di incidenza in riduzione per la RD proliferante e per il deficit visivo grave: 11,0 e 7,2%, rispettivamente dopo 4 anni, con valori più bassi nelle coorti seguite negli anni 1986-2008 che in quelle esaminate nel 1975-1985 (13). La tendenza potrebbe tuttavia essere di un ritardo nello sviluppo della RD proliferante, piuttosto che di una sua riduzione in termini assoluti (14).

Per il futuro, pur se l'incidenza di RD grave sembra rallentare, la situazione in termini assoluti

potrebbe peggiorare in virtù del numero di persone che ammaleranno di diabete. Un'estrapolazione basata sui dati di prevalenza della RD lieve-moderata e ad alto rischio raccolti dal National Health Interview Survey e dal US Census Bureau suggerisce che il numero di cittadini statunitensi di età uguale o superiore ai 40 anni con RD è destinato a triplicare dai 5,5 milioni del 2005 a 16 milioni nel 2050, e quello dei pazienti con RD ad alto rischio da 1,2 a 3,4 milioni nello stesso periodo. Anche i casi di cataratta sono destinati a crescere del 235% nello stesso periodo (15).

Il controllo glicemico rimane il più importante dei fattori di rischio modificabili. E' stato dimostrato, mediante studi di intervento, che ottimizzare il controllo glicemico (modificazione dello stile di vita con interventi di educazione sanitaria strutturata, intensificazione del trattamento farmacologico, supporto polispecialistico) ritarda la comparsa e rallenta il peggioramento della retinopatia, sia nei pazienti con diabete tipo 1 (16) che in quelli tipo 2, indipendentemente dal tipo di trattamento ipoglicemizzante seguito (17). Inoltre, gli effetti di qualunque periodo di buon controllo metabolico sembrano persistere nel tempo grazie a un non meglio caratterizzato effetto di "memoria metabolica" (18). Tuttavia, due recenti metaanalisi condotte sui più importanti trial clinici relativi al diabete tipo 2 concludono che il controllo ottimizzato della glicemia è efficace nel ridurre l'incidenza di nuova retinopatia e la progressione delle sole forme lievi, ma non previene l'utilizzo della fotocoagulazione e l'incidenza del danno visivo grave e della cecità. Questi dati rafforzano il concetto che il controllo ottimizzato della glicemia deve essere impostato precocemente e a scopo preventivo, quando la retinopatia non è ancora comparsa o al più presente in forma lieve, in quanto inefficace negli stadi moderati o più avanzati della complicanza (19,20).

La sensazione clinica che l'ipertensione arteriosa possa peggiorare l'evoluzione della retinopatia ha trovato conferma definitiva nello studio UKPDS (21). In base a tale studio, ridurre i valori pressori da 154/87 a 144/82, mantenendoli su livelli più bassi di quelli ritenuti accettabili fino a pochi anni addietro, ha ridotto la frequenza e la gravità delle lesioni retiniche. Peraltro, i dati più recenti degli studi ADVANCE (22) e ACCORD (23) indicano come non sia utile perseguire valori pressori molto più bassi degli obiettivi indicati dalle linee-guida internazionali.

L'utilità della cessazione del fumo di sigaretta e del controllo dei lipidi circolanti, benché utile per la prevenzione di altre patologie vascolari, non è dimostrata nel caso della retinopatia diabetica.

Oltre alla retinopatia, il diabete è associato ad altre alterazioni oculari. La cataratta non solo è più frequente ma tende a manifestarsi più precocemente e la sua asportazione chirurgica può avere esiti meno favorevoli per il recupero visivo rispetto alla popolazione non diabetica.

Le evidenze scientifiche oggi disponibili hanno dimostrato che, mediante programmi di screening e trattamento della retinopatia diabetica (RD), 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 importanti risparmi in termini di economia sociosanitaria. La RD è infatti una patologia la cui prevenzione comporta un ottimo rapporto costo-beneficio; cioè a fronte di un costo ridotto dell'intervento medico vi è un ottimo risultato per quanto attiene alla qualità di vita del paziente.

In Italia, dove solo raramente tali programmi sono applicati sul territorio, sono ancora molti i pazienti diabetici nei quali si riscontrano le complicanze più gravi della retinopatia. I dati dello studio ARNO al riguardo sono sconcertanti, dimostrando che, nel 2010, solo il 10% di un'ampia popolazione italiana di pazienti diabetici ambulatoriali aveva eseguito un controllo del fondo dell'occhio nel corso dell'anno precedente (24). Per modificare questa situazione è indispensabile da un lato realizzare programmi di informazione rivolti sia ai pazienti che alle varie categorie del personale sanitario coinvolte a vario titolo nella loro assistenza e dall'altro

convincere i decisori che la prevenzione attraverso screening è irrinunciabile dai punti di vista etico ed economico.

Per ulteriori approfondimenti, sulla retinopatia diabetica, si rimanda al recente documento di *consensus*, elaborato dal gruppo di lavoro sulle “Complicanze oculari del diabete” della SID.

Bibliografia

1. Yau JW, Rogers SL, Kawasaki R, et al., on behalf of the Meta-Analysis for Eye Disease (META-EYE) Study Group. Global Prevalence and Major Risk Factors of Diabetic Retinopathy. *Diabetes Care* 2012;35:556-564
2. Klein R, Klein BEK, Moss SE, et al. The Wisconsin Epidemiologic Study of diabetic retinopathy II Prevalence and risk of diabetic retinopathy when age at diagnosis is less than 30 years. *Arch Ophthalmol* 1984;102:520-526
3. Klein R, Klein BEK, Moss SE, et al. The Wisconsin Epidemiologic Study of diabetic retinopathy III Prevalence and risk of diabetic retinopathy when age at diagnosis is 30 or more years. *Arch Ophthalmol* 1984;102:527-533
4. Klein R, Klein BEK, Moss SE, et al. The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy. IX. Four-year incidence and progression of diabetic retinopathy when age at diagnosis is less than 30 years. *Arch Ophthalmol* 1989;107:237-243
5. Klein R, Klein BEK, Moss SE, et al. The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy. X. Four-year incidence and progression of diabetic retinopathy when age at diagnosis is 30 years or more. *Arch Ophthalmol* 1989;107:244-249
6. Klein R, Knudtson MD, Lee KE, et al. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy: XXII the twenty-five-year progression of retinopathy in persons with type 1 diabetes. *Ophthalmology* 2008;115:1859-68
7. Porta M, Tomalino MG, Santoro F, et al. Diabetic retinopathy as a cause of blindness in the province of Turin, North-West Italy, in 1967-1991. *Diabetic Medicine* 12, 355-361, 1995
8. Cruciani F, Abdolrahimzadeh S, Vicari A, et al. Causes of blind certification in an Italian province and comparison with other European countries. *Clin Ter* 2010;161:e11-6
9. Cruciani F, Amore F, Albanese G, et al. Investigation about causes of blindness and low vision among members of Blind and Visually Impaired Italian Union (UICI). *Clin Ter* 2011;162:e35-42
10. Klein R, Lee KE, Knudtson MD, et al. Changes in visual impairment prevalence by period of diagnosis of diabetes: the Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. *Ophthalmology* 2009;116:1937-42
11. Hovind P, Tarnow L, Rossing K, et al. Decreasing incidence of severe diabetic microangiopathy in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2003;26:1258-1264
12. Kytö JP, Harjutsalo V, Forsblom C, et al. FinnDiane Study Group. Decline in the cumulative incidence of severe diabetic retinopathy in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2011;34:2005-7
13. Wong TY, Mwamburi M, Klein R, et al. Rates of progression in diabetic retinopathy during different time periods: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Care* 32, 2307-13, 2009
14. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. Lifetime benefits and costs of intensive therapy as practiced in the Diabetes Control and Complications Trial. *JAMA* 1996;276:1409-1415
15. Saaddine JB, Honeycutt AA, Narayan KM, et al. Projection of diabetic retinopathy and other major eye diseases among people with diabetes mellitus: United States, 2005-2050. *Arch Ophthalmol* 2008;126:1740-7
16. 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
17. UK Prospective Diabetes Study 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
18. The Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Research Group. Modern-day clinical course of type 1 diabetes mellitus after 30 years' duration. The Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications and Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications Experience (1983-2005). *Arch Intern Med* 2009;169:1307-1316
19. Boussageon R, Bejan-Angoulvant T, Saadatian-Elahi M, et al. Effect of intensive glucose lowering treatment on all cause mortality, cardiovascular death, and microvascular events in type 2 diabetes: meta-analysis of randomised controlled trials. *Br Med J* 2011;343:d4169
20. Hemmingsen B, Lund SS, Gluud C, et al. Intensive glycaemic control for patients with type 2 diabetes: systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis of randomised clinical trials. *BMJ* 2011;343:d6898
21. UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *Br Med J* 317, 703-713, 1998
22. ADVANCE Collaborative Group. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial. *Lancet* 2007;370:829-840
23. The ACCORD Study Group and ACCORD Eye Study Group. Effects of medical therapies on retinopathy progression in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2010;363:233-244
24. Bruno G, Bonora E, Miccoli R, et al.; SID-CINECA ARNO Working Group. Quality of diabetes care in Italy: information from a large population-based multiregional observatory (ARNO Diabetes). *Diabetes Care* 2012;35:e64

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, per il diabete tipo 1; Livello della prova II, Forza della raccomandazione B, per il diabete tipo 2)

Lo screening della neuropatia deve essere eseguito in tutti i diabetici tipo 2 alla diagnosi e nei diabetici tipo 1 dopo 5 anni di durata della malattia. Le successive valutazioni devono avere cadenza annuale.

(Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B)

Polineuropatia simmetrica distale (DPN)

Lo screening della polineuropatia sensitivo-motoria simmetrica distale cronica deve essere effettuato utilizzando semplici test clinici, quali la valutazione della perdita della sensibilità pressoria al monofilamento di 10 g e della sensibilità vibratoria mediante diapason sul dorso dell'alluce, 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 diabetica mentre sono indispensabili per la diagnosi differenziale qualora le caratteristiche cliniche siano atipiche.

(Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B)

Qualora sia diagnosticata la polineuropatia diabetica, è utile che il diabetico sia inserito in un programma di prevenzione delle ulcerazioni che includa l'educazione.

(Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B)

Neuropatia vegetativa

Lo screening per la neuropatia vegetativa deve essere eseguito attraverso un'accurata anamnesi, integrata dalla ricerca dei segni clinici e dai test dei riflessi cardiovascolari, in quanto i sintomi sono aspecifici e non consentono da soli di porre diagnosi di disfunzione vegetativa.

(Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B)

I test cardiovascolari sono particolarmente utili: in presenza di sintomi e segni 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)

Trattamento

Il trattamento farmacologico è indicato per il dolore neuropatico della DPN e per le forme cliniche della neuropatia autonoma per ridurre i sintomi e migliorare la qualità della vita.

(Livello della prova I, Forza della raccomandazione A, per il dolore neuropatico; Livello della prova II, Forza della raccomandazione B, per le forme cliniche di neuropatia autonoma).

COMMENTO

Polineuropatia diabetica (DPN)

La neuropatia diabetica è una patologia eterogenea con diverse forme cliniche. Negli ultimi anni sono state proposte numerose classificazioni; una delle più utilizzate distingue le

polineuropatie simmetriche, suddivise in sensitivo-motoria cronica, dolorosa acuta e vegetativa, e le neuropatie focali e multifocali, comprendenti le mononeuropatie, le radiculopatie toracoaddominali e la amiotrofia (1).

La polineuropatia diabetica (DPN) è stata di recente ridefinita come una polineuropatia simmetrica sensitivo-motoria lunghezza-dipendente nei pazienti diabetici attribuibile ad alterazioni metaboliche e microvascolari conseguenti all'esposizione a iperglicemia cronica e a cofattori di rischio cardiovascolare (2).

La DPN è una complicanza comune, con una prevalenza nei diabetici adulti del 20% in casistiche non selezionate e del 30% circa in casistiche da ambulatori specialistici come risulta anche da studi epidemiologici Italiani (3). Uno studio multicentrico italiano condotto su pazienti diabetici tipo 1 e 2, che ha coinvolto 109 centri diabetologici per un totale di 8757 pazienti reclutati, riporta una prevalenza di DPN del 32,3% e dimostra come la severità della malattia aumenti con l'aumentare dell'età e della durata di malattia (4). Uno studio condotto in Piemonte in una coorte di 379 diabetici tipo 1 ha mostrato una prevalenza di DPN del 28,5% (5). La DPN è documentabile anche in pazienti in età giovanile con una maggiore prevalenza nel diabete tipo 2 rispetto al tipo 1 (25,7 vs. 8,2%), come emerge dallo studio SEARCH for Diabetes in the Youth (6).

Tra i fattori di rischio vi sono il compenso metabolico, la pressione arteriosa, i lipidi plasmatici, la durata del diabete, l'indice di massa corporea, il fumo di sigaretta e il consumo di alcol (1,5).

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 24**) (4,7,9). Sono disponibili diversi sistemi di valutazione dei sintomi e dei segni mediante questionari a punteggio o *checklist*. Questi dispositivi, validati per la diagnosi di DPN, sono utili nel guidare il clinico nel percorso diagnostico favorendo un approccio accurato, efficace, rapido, e quantitativo. Il gruppo di studio "Neuropatia" della SID ha messo a punto una cartella elettronica che incorpora alcuni di questi sistemi in un percorso guidato alla diagnosi di DPN.

Tabella 24. Diabetic Neuropathy Index (DNI)*

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

Test positivo: >2 punti. Da ref. 4

La valutazione dei segni della DPN è necessaria in quanto in più della metà dei casi è asintomatica, esponendo il paziente al rischio di lesioni ai piedi (9-10).

L'esame neurologico raccomandato è finalizzato alla ispezione dei piedi e all'identificazione della perdita della sensibilità protettiva (LOPS: Loss Of Protective Sensation) (10), che se presente rende opportuni l'inserimento del paziente in un programma di prevenzione delle ulcerazioni che includa l'educazione e la formazione strutturata degli operatori sanitari (10,11).

L'esame clinico iniziale è semplice e non richiede dispositivi costosi. Può essere condotto utilizzando le modalità della **Tabella 25** (1,8,9).

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 (1,8-10).

Secondo un approccio basato sulla gradazione della certezza diagnostica (2,12), una diagnosi di DPN che si basi sulla presenza di tipici sintomi o di segni neuropatici è una diagnosi di possibilità. La compresenza di sintomi e segni consente una diagnosi di probabilità, accettabile nella pratica clinica, mentre una diagnosi confermata richiede la presenza di anomalie dello studio della conduzione nervosa in aggiunta ai sintomi e/o segni, necessaria invece nella ricerca clinica (2,12).

Tabella 25. Modalità di valutazione dei segni di deficit neuropatico agli arti inferiori

Funzione nervosa	Dispositivi e/o modalità
<i>Sensibilità pressoria</i>	Monofilamento 10 g sul dorso dell'alluce
<i>Sensazione vibratoria</i>	Diapason 128 Hz sul dorso dell'alluce
<i>Sensibilità dolorifica</i>	Puntura di spillo sul dorso dell'alluce (su cute integra)
<i>Sensibilità tattile</i>	Batuffolo di cotone sul dorso del piede
<i>Riflessi</i>	Riflessi rotuleo e achilleo
<i>Forza muscolare</i>	Estensione dell'alluce, dorsiflessione della caviglia

La diagnosi di DPN è di esclusione, anche se raramente sono necessari esami strumentali (1,9).

Una forma pura di polineuropatia delle piccole fibre può essere presente anche precocemente e si caratterizza per la presenza di sintomi e segni di danno delle piccole fibre (dolore, insensibilità dolorifica e termica, allodinia) in assenza di anomalie dello studio di conduzione del nervo surale e richiede per la conferma lo studio delle piccole fibre con biopsia di cute o delle soglie termiche (2,13).

Inoltre nei diabetici può essere presente una neuropatia non diabetica, che può essere efficacemente trattata.

Altre forme di neuropatia quali la polineuropatia demielinizzante infiammatoria cronica (CIDP), o cause di polineuropatia come la carenza di vitamina B12, le gammopatie monoclonali, 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 di vitamina B12 (in particolare in presenza di uso prolungato di metformina), protidogramma elettroforetico, creatinina e TSH. Deficit di sensibilità a distribuzione simmetrica e distale con o senza sintomi neuropatici tipici sono altamente suggestivi di DPN; nei casi atipici e dubbi, è necessario richiedere una consulenza neurologica e l'esecuzione di esami elettrofisiologici (1,2,8,9).

La valutazione del dolore neuropatico è fondamentale per la diagnosi della forma dolorosa di

DPN e anche per il follow-up della risposta al trattamento (14). Il dolore neuropatico si definisce come un dolore che nasce come diretta conseguenza di una lesione o malattia del sistema somatosensitivo (2,15). Per la diagnosi di neuropatia diabetica dolorosa occorre che sia presente dolore neuropatico riferibile alla DPN, quindi con la stessa localizzazione dei deficit sensitivi (15). Sono in uso crescente dispositivi di screening per discriminare il dolore neuropatico da quello nocicettivo, come il DN4 (16,17), un questionario con un breve esame obiettivo nell'area del dolore, che, di facile uso anche da parte di non specialisti, dimostra (al *cut-off* di 4) una sensibilità dell'80% e specificità del 91% per la diagnosi di dolore neuropatico (16) e di neuropatia diabetica dolorosa (17) (**Tabella 26**).

Tabella 26. Versione italiana del questionario di screening del dolore neuropatico DN4

Questionario DN4		
Compilare il questionario scegliendo una risposta per ciascuno dei punti proposti nelle domande riportate sotto:		
INTERVISTA AL PAZIENTE	SI'	NO
Domanda 1. Il dolore ha una o più delle seguenti caratteristiche?	SI'	NO
1. BRUCIANTE/URENTE	SI'	NO
2. SENSAZIONE DI FREDDO DOLOROSO		
3. SCOSSE ELETTRICHE		
Domanda 2. il dolore è associato a uno o più dei seguenti sintomi nell'area del dolore stesso?	SI'	NO
4. IPOESTESIA AL TATTO		
ESAME DEL PAZIENTE	SI'	NO
Domanda 3. Il dolore è localizzato nella stessa area dove l'esame fisico può rilevare una o più delle seguenti caratteristiche?	SI'	NO
5. IPOESTESIA AL TATTO		
6. IPOESTESIA ALLA PUNTURA		
Domanda 4. Nell'area dolente il dolore può essere causato o peggiorato dallo:	SI'	NO
7. SFIORAMENTO DELLA PELLE		
PUNTEGGIO DEL PAZIENTE: / 10		

Mentre vi è evidenza netta che il controllo glicemico ottimale prevenga lo sviluppo della DPN e riduca le anomalie della conduzione nervosa e della sensibilità nel diabete tipo 1, come confermato da una recente analisi Cochrane (18), nel diabete tipo 2 non vi è evidenza altrettanto robusta e univoca che il controllo glicemico intensivo determini una riduzione significativa di sviluppo o progressione di DPN (18). Gli studi clinici nel diabete tipo 2 sugli effetti dell'intensificazione del controllo glicemico su vari *outcome* (essendo la neuropatia quasi sempre un *outcome* secondario) non hanno documentato costantemente efficacia protettiva sulla DPN (risultati positivi negli studi UKPDS, ACCORD e BARI 2D, risultati non superiori al trattamento non intensivo nel VADT, Steno-2, ADVANCE, HOME e ADDITION) (18-22). E' possibile che nel diabete tipo 2 per ottenere una migliore protezione sia necessario un intervento terapeutico mirato oltre che all'iperglicemia anche ad altri fattori di rischio cardiovascolare.

Nei casi di neuropatia dolorosa è necessario instaurare un trattamento farmacologico (1,8,9,14). 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 specificamente autorizzato per il trattamento del dolore da DPN (23-27). E' da sottolineare, inoltre, come il trattamento della neuropatia dolorosa sia spesso problematico a causa dell'efficacia limitata dei farmaci disponibili e dei frequenti eventi avversi, che rendono

necessari per molti dei farmaci la titolazione e il monitoraggio dell'efficacia e della sicurezza del trattamento; in caso di inefficacia o di eventi avversi è infatti necessario il passaggio da una classe di farmaci a un'altra.

Nella **Tabella 27** sono riassunti i farmaci di prima linea per il trattamento della neuropatia diabetica dolorosa (23-29).

Tabella 27. Farmaci di prima linea per il trattamento della neuropatia diabetica dolorosa da scegliere in base alle comorbidità e controindicazioni

Classe	Molecola	Dose usuale
Triciclici	Amitriptilina	10-75 mg/die
	Imipramina	25-75 mg/die
Alfa2-delta ligandi	Gabapentin	300-3600 mg/die
	Pregabalin	150-600 mg/die
Antidepressivi serotoninergici noradrenergici (SNRI)	Duloxetina	60-120 mg/die

Le dosi indicate si riferiscono a pazienti adulti. E' preferibile iniziare con i dosaggi minori e aumentare lentamente la dose.

La dose ottimale è la dose più bassa richiesta per il massimo di efficacia senza significativi effetti avversi.

Quali farmaci di seconda linea, possono essere presi in considerazione gli oppioidi (tramadolo da 50 a 400 mg/die, ossicodone RP da 10 a 60 mg/die, tapentadolo RP da 100 a 200 mg/die) (23-29). Altre possibili opzioni sono le terapie topiche con capsaicina per forme localizzate di dolore e fisiche con la TENS con buon profilo di sicurezza (24,29).

Per i limiti sia di efficacia sia di tollerabilità dei farmaci disponibili si sono sperimentate terapie di combinazione con farmaci di diverse classi, in particolare gabapentin o pregabalin con oppioidi, con quasi costante guadagno in efficacia e sicurezza. Il recente studio COMBO-DN, pur non confermando una superiorità significativa della combinazione pregabalin-duloxetina sulla monoterapia ad alte dosi dei due farmaci, ha mostrato un trend di migliore efficacia su endpoint secondari e migliore tollerabilità (30).

Neuropatia vegetativa (DAN)

La DAN (*diabetic autonomic neuropathy*) è una complicanza frequente del diabete mellito e si associa a un'aumentata mortalità (31). Si ritiene che interessi circa il 20% dei pazienti: la prevalenza oscilla dal 17 al 21% nel diabete tipo 1 e dal 16 al 22% nel diabete tipo 2, in rapporto alle metodiche diagnostiche utilizzate e alle caratteristiche della popolazione esaminata. Età, durata della malattia, tipo di diabete, compenso metabolico e fattori di rischio cardiovascolare sono fattori associati alla comparsa della complicanza (31,32).

Uno studio prospettico di coorte clinica, condotto nel 2000, ha valutato la relazione esistente tra il prolungamento dell'intervallo QT (indice specifico di neuropatia autonoma cardiovascolare) e la mortalità in diabetici tipo 1. In un follow-up di 5 anni, l'allungamento del QT corretto (>440 msec) era l'unico predittore indipendente di mortalità in analisi multivariata (odds ratio 24,6) (33). Altri studi hanno confermato anche nel diabete tipo 2 la predittività sulla mortalità per tutte le cause e per cause cardiache di alcuni indici di funzione autonoma (alta frequenza cardiaca, ridotta variabilità della frequenza cardiaca, allungamento dell'intervallo QT, ipotensione ortostatica e reverse dipping), indipendentemente da altri fattori di rischio cardiovascolare e da fattori correlati al diabete

(32,34). Queste importanti osservazioni sottolineano la necessità di una maggiore attenzione allo screening per la DAN, che potrebbe permettere il trattamento delle forme cliniche, una stratificazione del rischio cardiovascolare e la modulazione degli interventi preventivi nei diabetici affetti da tale complicanza (32,34).

Le manifestazioni cliniche della DAN sono numerose e possono interessare tutti gli apparati. La neuropatia autonoma cardiovascolare (CAN *cardiovascular autonomic neuropathy*), fattore di rischio per morbidità e mortalità cardiovascolare (odds ratio per mortalità per tutte le cause di 3,65 in una metaanalisi di 15 studi per 2900 pazienti seguiti per 1-16 anni) (31,32), è la forma clinicamente più importante di neuropatia autonoma (9,31,32). Vedere, a tale proposito, le raccomandazioni sull'uso dei test cardiovascolari del gruppo di studio SID "Neuropatia diabetica" (35,36).

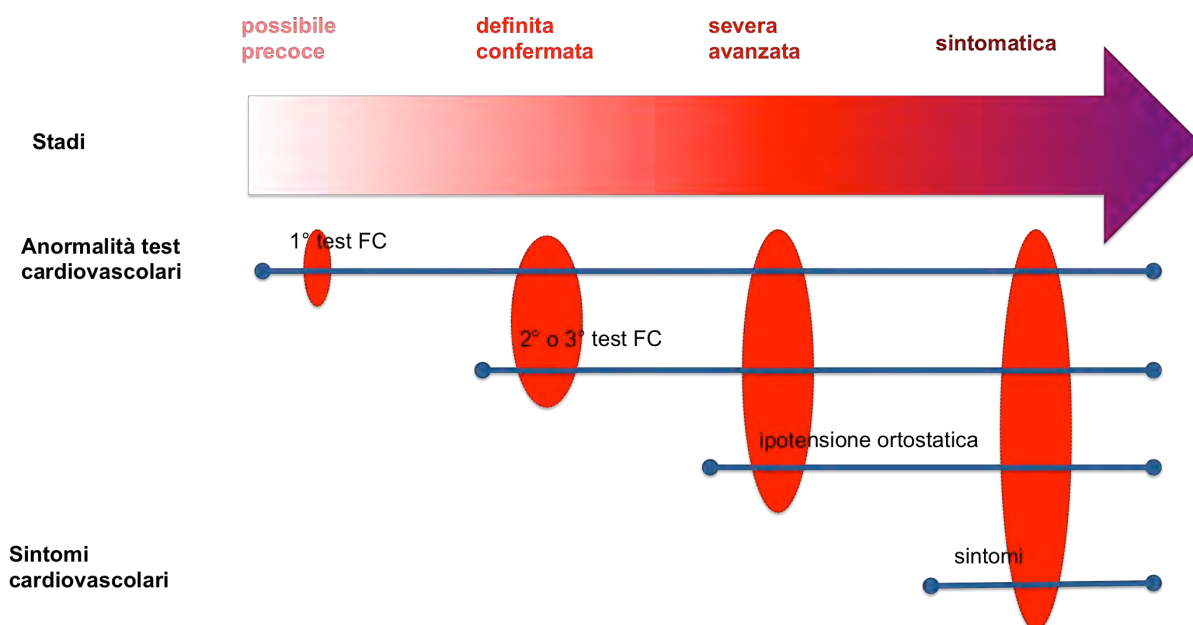
I segni clinici di CAN sono tachicardia a riposo, intolleranza all'esercizio fisico e ipotensione ortostatica. Molte altre anomalie sono associate alla CAN oltre a quelle già citate (allungamento dell'intervallo QT e *reverse dipping*), tra cui la perdita delle variazioni riflesse della frequenza cardiaca, una ridotta sensibilità del baroriflesso, uno squilibrio simpatovagale con predominanza simpatica, l'ischemia miocardica silente, e l'instabilità perioperatoria cardiovascolare e cardiaca (37). Queste alterazioni sono ipotetici meccanismi sottostanti l'eccesso di mortalità associato alla CAN (31,32,34).

Lo screening può essere effettuato con l'ausilio di una batteria di semplici e riproducibili test cardiovascolari, proposti da Ewing negli anni '70 del secolo scorso, che si basano sulle modificazioni riflesse della frequenza cardiaca o della pressione arteriosa; mentre i primi esplorano prevalentemente la funzione cardiaca vagale, il test dell'ipotensione ortostatica valuta la funzione simpatica (32,35). 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 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.

E' 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 per quelli basati sulla frequenza cardiaca, nonché cautela nell'interpretazione dei risultati in presenza di condizioni quali insufficienza respiratoria, scompenso cardiaco, uso di farmaci quali diuretici, alfa-litici, psicofarmaci (35,36).

Per uno screening ambulatoriale possono essere utilizzati il test dell'ipotensione ortostatica più due test della frequenza cardiaca (*deep breathing* più manovra di Valsalva o *lying-to-standing*).

La stadiazione della CAN include una compromissione precoce (un solo test alterato), confermata (due test di frequenza cardiaca alterati) e avanzata (presenza di ipotensione ortostatica oltre ad anomalie dei test di frequenza cardiaca) (32) (**Figura 4**).

Figura 4. Stadi della neuropatia autonómica cardiovascolare*.

* Da ref. 32.

La neuropatia gastrointestinale è comune e può colpire qualsiasi tratto, provocando disfagia, gastroparesi, stipsi, diarrea, incontinenza fecale. La gastroparesi deve essere sospettata in pazienti con controllo glicemico irregolare, o con significativi sintomi gastrici senza altre cause apparenti. In adulti con gastroparesi può essere effettuato un tentativo terapeutico con gastrocinetici come metoclopramide, domperidone o eritromicina (38,39). Come per la DPN questi interventi terapeutici non modificano la storia naturale della neuropatia, ma hanno un impatto positivo sulla qualità della vita.

La localizzazione urogenitale è causa di disfunzione vescicale e disfunzione erettile (38,39). Infine, possono essere compromessi sia la funzionalità delle ghiandole sudoripare (39), sia la capacità di riconoscimento dei segni dell'ipoglicemia, fino alla comparsa di un quadro anemico secondario a inappropriata secrezione di eritropoietina.

Le norme sulla redazione del certificato diabetologico per la patente di guida prevedono l'obbligo di fornire indicazioni sulla presenza e gravità di polineuropatia diabetica e neuropatia autonómica. A tale riguardo si rimanda al documento preparato dal gruppo di studio "Neuropatia" della SID (40).

Bibliografia

1. Boulton AJ, Vinik AI, Arezzo JC, et al. Diabetic neuropathies: a statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2005;28:956-962
2. Tesfaye S, Boulton AJ, Dyck PJ, et al.; Toronto Diabetic Neuropathy Expert Group. Diabetic neuropathies: update on definitions, diagnostic criteria, estimation of severity, and treatments. *Diabetes Care* 2010;33:2285-2293
3. Spallone V. Neuropatia diabetica in Italia. In Bruno G (Ed.). *Il diabete in Italia. Collana Aggiornamenti in Diabetologia* a cura della SID. Ediz. Minerva Medica, Torino 2012, p.119-133. Accessibile al: www.siditalia.it/publicazioni.html
4. Fedele D, Comi G, Coscelli C, et al. A multicenter study on the prevalence of diabetic neuropathy in Italy. Italian Diabetic Neuropathy Committee. *Diabetes Care* 1997;20:836-843
5. 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;16:456-461
6. Jaiswal M, Lauer A, Martin CL, et al.; SEARCH for Diabetes in Youth Study Group. Peripheral neuropathy in adolescents and young adults with type 1 and type 2 diabetes from the SEARCH for Diabetes in Youth follow-up cohort: a pilot study. *Diabetes Care* 2013;36:3903-3908
7. Feldman EL, Stevens MJ, Thomas PK, et al. A practical two step quantitative clinical and electrophysiological

- assessment for the diagnosis and staging of diabetic neuropathy. *Diabetes Care* 1994;17:1281-1289
8. American Diabetes Association. Standards of medical care in Diabetes--2014. *Diabetes Care* 2014;37 Suppl 1:S14-80
 9. Bril V, Perkinf B, Toth C; for the Canadian Diabetes Association Clinical Practice Guidelines Expert Committee. Clinical practice guidelines. Neuropathy. *Can J Diabetes* 2013;37:S142-S144
 10. International Consensus on the Diabetic Foot & Practical guidelines on the management and prevention of the diabetic foot. International Working Group on the Diabetic Foot/Consultative Section of IDF - 2007
 11. Dorresteijn JA, Kriegsman DM, Assendelft WJ, et al. Patient education for preventing diabetic foot ulceration. *Cochrane Database Syst Rev* 2012 Oct 17;10:CD001488
 12. Dyck PJ, Albers JW, Andersen H, et al.; on behalf of the Toronto Expert Panel on Diabetic Neuropathy. Diabetic polyneuropathies: update on research definition, diagnostic criteria and estimation of severity. *Diabetes Metab Res Rev* 2011;27:620-628
 13. Malik R, Veves A, Tesfaye S, et al.; on behalf of the Toronto Consensus Panel on Diabetic Neuropathy. Small fiber neuropathy: role in the diagnosis of diabetic sensorimotor polyneuropathy. *Diabetes Metab Res Rev* 2011;27:678-684
 14. Tesfaye S, Boulton AJ, Dickenson AH. Mechanisms and management of diabetic painful distal symmetrical polyneuropathy. *Diabetes Care* 2013;36:2456-2465
 15. Treede RD, Jensen TS, Campbell JN, et al. Neuropathic pain: redefinition and a grading system for clinical and research purposes. *Neurology* 2008 29;70:1630-1635
 16. Cruccu G, Sommer C, Anand P, et al. EFNS guidelines on neuropathic pain assessment: revised 2009. *Eur J Neurol* 2010;17:1010-1018
 17. Spallone V, Morganti R, D'Amato C, et al. Validation of DN4 as a screening tool for neuropathic pain in painful diabetic polyneuropathy. *Diabet Med* 2012;29:578-585
 18. Callaghan BC, Little AA, Feldman EL, et al. Enhanced glucose control for preventing and treating diabetic neuropathy. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;6:CD007543
 19. Pop-Busui R, Lu J, Brooks MM, et al.; BARI 2D Study Group. Impact of glycemic control strategies on the progression of diabetic peripheral neuropathy in the bypass angioplasty revascularization investigation 2 diabetes (BARI 2D) Cohort. *Diabetes Care* 2013;36:3208-3215
 20. ADVANCE Collaborative Group, Patel A, MacMahon S, Chalmers J, et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:2560-2572
 21. Kooy A, de Jager J, Leher P, et al. Long-term effects of metformin on metabolism and microvascular and macrovascular disease in patients with type 2 diabetes mellitus. *Arch Intern Med* 2009;169:616-625
 22. Charles M, Ejksjaer N, Witte DR, et al. Prevalence of neuropathy and peripheral arterial disease and the impact of treatment in people with screen-detected type 2 diabetes: the ADDITION-Denmark study. *Diabetes Care* 2011;34:2244-2249
 23. Diabetic peripheral neuropathic pain. Consensus guidelines for treatment. American Society of Pain Educators. *J Fam Pract Suppl* 3-19, 2006
 24. Dworkin RH, O'Connor AB, Audette J, et al. Recommendations for the pharmacological management of neuropathic pain: an overview and literature update. *Mayo Clin Proc* 2010;85(Suppl 3):S3-14
 25. National Institute for Health and Clinical Excellence (2010) Neuropathic pain: the pharmacological management of neuropathic pain in adults in non-specialist settings. London: National Institute for Health and Clinical Excellence. Accessibile al: www.nice.org.uk/guidance/CG96
 26. Attal N, Cruccu G, Baron R, et al. EFNS guidelines on the pharmacological treatment of neuropathic pain: 2010 revision. *Eur J Neurol* 2010;17:1113-e88
 27. Tesfaye S, Vileikyte L, Rayman G, et al.; on behalf of the Toronto Expert Panel on Diabetic Neuropathy. Painful diabetic peripheral neuropathy: consensus recommendations on diagnosis, assessment and management. *Diabetes Metab Res Rev* 2011;27:629-638
 28. Handelsman Y, Mechanick JL, Blonde L, et al.; AACE Task Force for Developing Diabetes Comprehensive Care Plan. American Association of Clinical Endocrinologists Medical Guidelines for Clinical Practice for developing a diabetes mellitus comprehensive care plan. *Endocr Pract* 2011;17(Suppl 2):1-53
 29. Bril V, England J, Franklin GM, et al.; American Academy of Neurology; American Association of Neuromuscular and Electrophysiology; American Academy of Physical Medicine and Rehabilitation. Evidence-based guideline: treatment of painful diabetic neuropathy: report of the American Academy of Neurology, the American Association of Neuromuscular and Electrophysiology, and the American Academy of Physical Medicine and Rehabilitation. *Neurology* 2011;76:1758-1765
 30. Tesfaye S, Wilhelm S, Lledo A, et al. Duloxetine and pregabalin: High-dose monotherapy or their combination? The "COMBO-DN study" - a multinational, randomized, double-blind, parallel-group study in patients with diabetic peripheral neuropathic pain. *Pain* 2013 May 31
 31. Vinik AI, Maser RE, Mitchell BD, et al. Diabetic Autonomic Neuropathy. *Diabetes Care* 2003;26:1553-1579
 32. Spallone V, Ziegler D, Freeman R, et al.; on behalf of the Toronto Consensus Panel on Diabetic Neuropathy. Cardiovascular autonomic neuropathy in diabetes: clinical impact, assessment, diagnosis, and management. *Diabetes Metab Res Rev* 2011;27:639-653
 33. Veglio M, Sivieri R, Chinaglia A, et al. 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;23:1381-1383
 34. Bernardi L, Spallone V, Stevens M, et al.; on behalf of the Toronto Consensus Panel on Diabetic Neuropathy. Investigation methods for cardiac autonomic function in human research studies. *Diabetes Metab Res Rev*

2011;27:654-664

35. Spallone V, Bax G, Bellavere F, et al.; per il gruppo di studio SID "Neuropatia diabetica". Raccomandazioni sull'uso dei test cardiovascolari nella diagnosi di neuropatia autonoma diabetica. *Il Diabete* 2007;19:197-223

36. Spallone V, Bellavere F, Scionti L, et al.; Diabetic Neuropathy Study Group of the Italian Society of Diabetology. Recommendations for the use of cardiovascular tests in diagnosing diabetic autonomic neuropathy. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2011;21:69-78

37. Kadoi Y. Perioperative considerations in diabetic patients. *Curr Diabetes Rev* 2010;6:236-246

38. National Institute for Health and Clinical Excellence. NICE Guidelines on types 2 diabetes - Newer agents (partial update of CG66) (CG87), 2009, p 246-250. Accessibile al: www.nice.org.uk/guidance/CG87

39. Kempler P, Amarenco G, Freeman R, et al.; on behalf of the Toronto Consensus Panel on Diabetic Neuropathy. Gastrointestinal autonomic neuropathy, erectile-, bladder- and sudomotor dysfunction in patients with diabetes mellitus: clinical impact, assessment, diagnosis, and management. *Diabetes Metab Res Rev* 2011;27:665-677

40. Bax G, Bellavere F, Boemi M, et al.; per il gruppo di studio "Neuropatia diabetica" della Società Italiana di Diabetologia. Suggestioni per la definizione e l'accertamento della presenza di neuropatia diabetica nella redazione del certificato diabetologico per la patente di guida. Accessibile al: www.siditalia.it/altri-documenti.html

E. DISFUNZIONE ERETTILE

RACCOMANDAZIONI

La disfunzione erettile (DE) ha un valore predittivo per evento cardiovascolare uguale o maggiore di altri fattori di rischio tradizionali quali la familiarità per cardiopatia ischemica, il fumo di sigaretta o la dislipidemia.

(Livello della prova III, Forza della raccomandazione A)

La valutazione della DE deve anche includere il suo grado di severità dal momento che questa si associa a maggior rischio di eventi cardiovascolari maggiori, all'estensione della cardiopatia ischemica e al rischio di arteriopatia obliterante.

(Livello della prova III, 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)

La risposta positiva impone di instaurare un percorso diagnostico composto da:

- International Index of Erectile Function (IIEF-15* o IIEF-5) (1,2);
- Anamnesi;
- Obiettività;
- esami di laboratorio (indice di testosterone libero, prolattina, TSH, PSA).

Una valutazione dei test vegetativi cardiovascolari può essere utile.

(Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B)

* 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).

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)

COMMENTO

La disfunzione erettile (DE) è la significativa o ricorrente inabilità dell'uomo nell'ottenere e/o mantenere l'erezione, fino al termine del rapporto sessuale. L'erezione peniena è un complesso evento neurovascolare che necessita dell'interazione di quattro sistemi:

1. sistema nervoso centrale;
2. sistema nervoso periferico;
3. sistema endocrino;
4. muscolatura liscia delle arterie peniene e delle trabecole.

Dati acquisiti dall'Olmsted County Study suggeriscono che la DE è maggiormente predittiva di cardiopatia ischemica negli uomini di età compresa tra 40 e 49 anni rispetto a quelli più anziani (1). L'incidenza di cardiopatia ischemica negli uomini più giovani di 40 con DE è 7 volte maggiore rispetto a coloro senza DE. La DE ha, nei diabetici, una prevalenza 3 volte superiore di quella riscontrata nei soggetti non diabetici (2). Essa è spesso correlata alla presenza di una neuropatia periferica e/o di una vasculopatia (3). 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 gli algoritmi a disposizione compreso quello proposto dalla Second Princeton Consensus Conference (4). La situazione italiana è stata descritta con studi di popolazione, da Parazzini e coll. (5) nella popolazione generale e da Fedele e coll. (6-8) e De Berardis e coll. (9) nei diabetici. In 2010 maschi, intervistati da 143 medici di medicina generale, Parazzini riporta una prevalenza della DE del 12,8% strettamente correlata opatia, diabete, ipertensione, neuropatia e fumo. In 9868 diabetici, afferenti a 178 Servizi di diabetologia, Fedele e coll. (6) riscontrano una prevalenza media del 35,8%. Un'analisi in rapporto al tipo di diabete (8) 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 (10), 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%) (11). A un'analisi multivariata risultano predittori significativi di DE l'età, la durata del diabete, la nefropatia e l'ipertensione (12). Uno studio successivo coordinato dall'Istituto Mario Negri Sud (11) 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. Più recentemente, lo studio ADVANCE (Action in diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron Modified-Release Controlled Evaluation) ha dimostrato che la presenza di DE al momento dell'arruolamento nello studio si associava a un elevato rischio per tutti gli eventi cardiovascolari (hazard ratio: 1,19; 95% intervallo di confidenza: 1,08 a 1,32), CHD (hazard ratio: 1,35; IC 95%: 1,16 a 1,56), e malattia cerebrovascolare (hazard ratio: 1,36; IC 95%: 1,11 a 1,67) (13). Uno studio epidemiologico recente condotto su 95.000 ricoveri in Australia ha documentato come la gravità del disturbo erettile fosse correlata alla morbidità e alla mortalità in qualsiasi fascia d'età (14). Da ricordare inoltre come la DE si associ anche alla LUTS (*lower urinary tract symptoms*) con meccanismi etiopatogenetici molto simili (15).

Bibliografia

1. Gades NM, Jacobson DJ, McGree ME, et al. Longitudinal evaluation of sexual function in a male cohort: the Olmsted county study of urinary symptoms and health status among men. *J Sex Med* 2009;6:2455-2466
2. Hatzimouratidis K, Amar E, Eardley I, et al.; European Association of Urology. Guidelines on male sexual dysfunction: erectile dysfunction and premature ejaculation. *Eur Urol* 2010;57:804-814
3. Jackson G, Boon N, Eardley I, et al. Erectile dysfunction and coronary artery disease prediction: evidence-based guidance and consensus. *Int J Clin Pract* 2010;64:848-857
4. Rosen RC, Riley A, Wagner G, et al. The international index of erectile function (IIEF): a multi-dimensional scale for assessment of erectile dysfunction. *Urology* 1997;49:822-830
5. Rosen RC, Cappelleri JC, Smith MD, et al. Development and evaluation of an abridged, 5-item version of the International Index of Erectile Function (IIEF-5) as a diagnostic tool for erectile dysfunction. *Int J Impot Res* 1999;11:319-326
6. Kostis JB, Jackson G, Rosen R, et al. Sexual dysfunction and cardiac risk (the Second Princeton Consensus Conference). *Am J Cardiol* 2005;96:313-321
7. Parazzini F, Menchini Fabris F, Bortolotti A, et al. Frequency and determinants of erectile dysfunction in Italy.

Eur Urology 2000;37:43-9

8. Fedele D, Coscelli C, Santeusano F, et al. Erectile dysfunction in diabetic subjects in Italy. Gruppo italiano studio deficit erettile nei diabetici. Diabetes Care 1998;21:1973-1977

9. Fedele D, Bortolotti A, Coscelli C, et al. Erectile dysfunction in type 1 and type 2 diabetics in Italy. Intern J Epidemiol 2000;29:524-531

10. Fedele D, Coscelli C, Cucinotta D, et al.; Diade Study Group. Incidence of erectile dysfunction in Italian men with diabetes. J Urology 2001;166:1368-1371

11. De Berardis G, Franciosi M, Belfiglio M, et al. Quality of care and outcomes in type 2 diabetes (QuED) Study Group. Erectile dysfunction and quality of life in type 2 diabetic patients. Diabetes Care 2002;25:284-291

12. Feldman HA, Goldstein I, Hatzichriston DG, et al. Impotence and its medical and psychosocial correlates: results of the Massachusetts Male Aging Study. J Urol 1994;151:54-61

13. Batty GD, Li Q, Czernichow S, Neal B, et al.; ADVANCE Collaborative Group. Erectile dysfunction and later cardiovascular disease in men with type 2 diabetes: prospective cohort study based on the ADVANCE (Action in diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron Modified-Release Controlled Evaluation) trial. J Am Coll Cardiol 2010;56:1908-1913

14. Banks E, Joshy G, Abhayaratna WP, et al. Erectile dysfunction severity as a risk marker for cardiovascular disease hospitalisation and all-cause mortality: A prospective cohort study. PLOS Medicine 2013;10:1-13

15. Kirby M, Chapple C, Jackson G, et al. Erectile dysfunction and lower urinary tract symptoms: a consensus on the importance of co-diagnosis. Int J Clin Pract 2013;67:606-18

F. CURA DEL PIEDE

RACCOMANDAZIONI

Screening e prevenzione

Tutti i pazienti con diabete mellito devono essere sottoposti a un esame completo del piede almeno una volta all'anno. Nei pazienti a elevato rischio l'ispezione dei piedi deve essere effettuata a ogni visita.

(Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B)

Al momento dello screening devono essere individuati i fattori di rischio per il piede diabetico. Il controllo successivo può essere programmato in base al rischio o alla presenza di lesioni (**Tabella 28**).

(Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B)

Tabella 28. Livello di rischio per l'insorgenza di lesioni al piede in diabetico e azioni preventive

Categoria IWGDF	RISCHIO	CARATTERISTICHE	Frequenza controlli e azioni
1	Basso	Assenza di neuropatia sensitiva	Controllo ogni 12 mesi. Concordare con ciascun paziente un programma di gestione che includa l'educazione alla cura del piede
2	Medio	Neuropatia sensitiva	Controllo ogni 6 mesi. A ciascuna visita: • 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

3	Alto	Neuropatia sensitiva, segni di arteriopatia periferica e/o deformità ai piedi	Controllo ogni 3 mesi. A ciascuna visita: • ispezionare entrambi i piedi; garantire presidi per la cura dei piedi • esaminare le calzature; fornire adeguate raccomandazioni, plantari su misura e calzature specifiche 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
4	Altissimo	Precedente ulcera	Controllo ogni 1-3 mesi. Come al punto precedente, prescrizione e controllo di plantari e calzature specifiche eventualmente su misura

IWGDF, International Working Group on Diabetic Foot.

Un team per la prevenzione e cura del piede diabetico dovrebbe includere medici esperti ma anche 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)

A tutti i diabetici deve essere garantito un programma educativo sul piede diabetico.

(Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B)

E' 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)

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 dei polsi, la valutazione della alterazione delle capacità di protezione e difesa: 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 tibiali e la misurazione dell'indice caviglia/braccio (ABI).

(Livello della prova III, Forza della raccomandazione B)

Trattamento

I diabetici con ulcere in atto o pregresse devono essere trattati da un team multidisciplinare, con esperienza nella gestione delle ulcere al piede, per prevenire la ricomparsa delle ulcere e le amputazioni.

(Livello della prova III, Forza della raccomandazione B)

L'organizzazione dell'assistenza ai pazienti con una lesione del piede dovrebbe essere strutturata su tre livelli: 1° livello (screening e diagnosi); 2° livello (medicazioni, piccola chirurgia, scarico delle lesioni neuropatiche plantari); 3° livello (ricovero per infezioni gravi o ischemia critica, procedure di rivascolarizzazione distali, chirurgiche ed endoluminali, interventi di chirurgia ortopedica, sia di urgenza sia di elezione).

(Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B)

E' 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)

E' utile richiedere la consulenza di un team multidisciplinare esperto nella cura del piede appena possibile, entro le 24 ore, quando si evidenzia un'ulcera o infezione a carico 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)

Vi è indicazione alla rivascolarizzazione in un paziente diabetico con PAD nei seguenti casi:

- presenza di claudicatio invalidante e/o dolore a riposo;
- riscontro di lesione trofica in presenza di una TcPO₂ <30 mmHg o nei casi in cui la lesione trofica adeguatamente trattata per un mese non tenda a guarigione.

(Livello della prova III, Forza della raccomandazione B)

Le tecniche di rivascolarizzazione endovascolari sono di prima scelta per il trattamento di tutte quelle condizioni in cui è possibile raggiungere lo stesso risultato clinico ottenibile con tecniche chirurgiche come il bypass.

(Livello della prova III, Forza della raccomandazione B)

Nel trattamento dell'ulcera neuropatica plantare, in assenza di ischemia critica (TcPO₂ >30 mmHg), è indicato l'uso di un apparecchio deambulatorio di scarico, in gesso o fibra di vetro, a contatto totale (TCC).

(Livello della prova II, Forza della raccomandazione B)

Nella fase acuta del piede di Charcot, in attesa della sua risoluzione e al fine di evitare le deformità, è indicato l'impiego di un tutore rigido associato allo scarico assoluto del piede per un periodo variabile da 3 a 6 mesi.

(Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B)

Non ricorrere all'amputazione maggiore sino a che non sia stata effettuata una dettagliata valutazione vascolare e sia presente una o più delle seguenti condizioni:

- un dolore ischemico a riposo che non possa essere gestito con analgesici o ricorrendo alla rivascolarizzazione;

- un'infezione che metta in pericolo di vita e che non possa essere trattata in altro modo;
- un'ulcera che non tenda a guarire, nonostante corretti interventi terapeutici, e che sia accompagnata da un disagio più grave di quello conseguente a un'amputazione.

(Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B)

La diagnosi di infezione può essere posta in presenza di almeno 2 classici sintomi o segni di infiammazione (rossore, gonfiore, dolore, indurimento/edema o calore) oppure di secrezione purulenta.

(Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B)

Si raccomanda di prescrivere una terapia antibiotica per tutte le ulcere infette ma bisogna tener presente che questo spesso non è sufficiente se non è accompagnato da un appropriato trattamento dell'ulcera.

(Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B)

Si raccomanda di non trattare con antibiotici le ulcere non infette, per evitare le resistenze.

(Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B)

La pressione negativa è indicata come terapia nel trattamento delle ulcere diabetiche non ischemiche.

(Livello della prova II, Forza della raccomandazione B)

Gli innesti autologhi di tessuto o 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)

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%.

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

Il rischio di ulcere e/o amputazioni è aumentato (1,2,3,49) in pazienti che presentano:

- precedenti amputazioni e/o storia di ulcere ai piedi
- neuropatia distale
- deformità e/o callosità ai piedi
- vasculopatia periferica
- visione diminuita
- nefropatia diabetica (specialmente i pazienti dializzati)
- scarso controllo metabolico
- fumo di sigaretta
- uso di scarpe inappropriate.

Sono più frequentemente colpiti i soggetti di sesso maschile, quelli con maggior durata della

malattia, di basso livello socioeconomico (1).

Alcuni studi suggeriscono che una riduzione del 49-85% delle amputazioni è stata ottenuta in paesi che hanno adottato protocolli di intervento che prevedono il trattamento delle ulcere da parte di un team multidisciplinare. Il gruppo di studio intersocietario AMD e SID sul “Piede diabetico” ha organizzato nel 2004 una *consensus* italiana nella quale ha approvato la versione italiana del documento di consenso internazionale sul piede diabetico, proponendo, in molti casi, modifiche e miglioramenti significativi alla versione originale (1), da allora cura la traduzione e la divulgazione degli aggiornamenti.

Inoltre, per garantire un’assistenza omogenea e capillare a tutti i pazienti con lesioni al piede, propone una organizzazione delle strutture diabetologiche basata su tre livelli di complessità (**Tabella 29**).

Tabella 29. Organizzazione dei livelli di assistenza per il piede diabetico

Livello di assistenza	Attività garantite dal centro	Equipe operante
Ambulatorio di I livello presso ambulatori territoriali o CAD	Attività di diagnosi del piede diabetico, attività di prevenzione e terapia educativa	Diabetologo, personale infermieristico dedicato e/o podologo
Ambulatorio di II livello presso ospedali o grandi centri polispecialistici territoriali	Attività di prevenzione, diagnosi e cura della patologia acuta e cronica del piede diabetico: • medicazioni • piccola chirurgia • scarico delle lesioni neuropatiche plantari	Diabetologo, chirurgo generale, ortopedico, personale infermieristico dedicato, podologo e tecnico ortopedico
Ambulatorio di III livello presso grossi ospedali o cliniche universitarie	Attività di ricovero, procedure di rivascolarizzazione distali chirurgiche ed endoluminali, interventi di chirurgia sia di urgenza sia di elezione	Diabetologo, chirurgo generale, chirurgo vascolare, radiologo interventista, chirurgo plastico, ortopedico, nefrologo (per dialisi)

Gli *Annali* AMD dal 2008 a oggi, confermando dati emersi in studi precedenti (6), evidenziano che dall’analisi dell’intero campione solo un quinto dei pazienti, a prescindere dal tipo di diabete, presenta in cartella informazioni relative a una valutazione del piede nel corso dell’anno. Tali dati confermano l’assoluta e imprescindibile necessità di intensificare il monitoraggio di una delle complicanze più invalidanti del diabete (7).

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

Uno studio multicentrico caso-controllo, condotto su 348 pazienti diabetici con complicanze agli arti inferiori e su 1050 controlli, arruolati da 35 centri diabetologici italiani e da 49 medici di medicina generale, ha dimostrato che i soggetti che non avevano ricevuto nessun intervento educativo avevano un rischio 3 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). In Italia dal 2001 al 2010 il numero delle amputazioni maggiori si è ridotto a fronte di un progressivo aumento degli interventi di rivascolarizzazione distale (10).

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% (11). La diagnosi di claudicatio era presente nel 7,3% dei pazienti e la cianosi dei piedi era osservata nel 3,4% della popolazione studiata, mentre nel 33,5% si osservava atrofia degli annessi cutanei.

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

Neuropatia

La neuropatia periferica e vegetativa sono le più frequenti complicanze associate al piede diabetico, poiché non solo danno luogo a una riduzione della sensibilità ma predispongono anche a ripetuti traumi al piede, frequente causa delle lesioni cutanee (1-4,12).

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 (12).

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 (13).

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

Con cadenza almeno annuale tutti i diabetici adulti dovrebbero essere sottoposti a un esame completo del piede per identificare una condizione di rischio: notizie anamnestiche di precedenti ulcere, sintomi di neuro o arteriopatia, diminuzione del visus, uso di tabacco e un esame obiettivo condotto in luogo ben illuminato per valutare l'integrità della cute, la presenza di deformità (14).

L'esame neurologico raccomandato è finalizzato alla identificazione della perdita della sensibilità protettiva (LOPS - Loss Of Protective Sensation) (si veda la sezione **D. Screening e trattamento della neuropatia diabetica**) (15).

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 (16).

Vasculopatia

Tradizionalmente la neuropatia periferica è stata considerata responsabile del piede diabetico, in realtà i dati epidemiologici dimostrano una elevata prevalenza della vasculopatia periferica nei pazienti diabetici (17,18) e in particolare associata o no a neuropatia periferica essa è presente nel 50% dei casi di lesioni agli arti inferiori (19).

La vasculopatia periferica predispone alla comparsa dell'ulcera e si associa a un'incidenza 2-4 volte più elevata di amputazioni (1,2,20,21,22). La visita del piede deve quindi includere anche lo screening per la vasculopatia periferica basato sull'anamnesi e sull'esame clinico dei polsi del piede.

I pazienti con neuropatia possono presentare vasculopatia agli arti inferiori asintomatica, dato che la claudicatio nel diabetico è spesso inesistente o mascherata dalle parestesie e i

dolori neuropatici, rendendo quindi necessario il ricorso ad approfondimenti diagnostici.

Tra questi, il più utilizzato è l'indice pressorio tra caviglia e braccio (ABI) che, tuttavia, può risultare falsamente aumentato nei diabetici a causa dell'indurimento delle arterie, secondario alla calcificazione della media (1,2,4,20).

In presenza di un ABI alterato, è indicato un approfondimento, con altre tecniche non invasive, come l'ecocolordoppler degli arti inferiori, l'ossimetria transcutanea e la pressione sistolica all'alluce (o l'indice alluce/braccio: TBI): esse sono più specifiche e possono meglio definire l'entità della vasculopatia (1,2,4,20).

L'ischemia critica dell'arto inferiore (CLI, *Critical Limb Ischemia*) è una condizione tipica di pazienti con dolore a riposo cronico o pazienti con lesioni ischemiche della cute, ulcere o gangrena. Il termine CLI deve essere usato solo in relazione a pazienti con patologia ischemica cronica, definita dalla presenza di sintomi da più di 2 settimane. La diagnosi di CLI deve essere confermata dalla pressione alla caviglia (inferiore a 50 mmHg), o dalla pressione sistolica all'alluce (inferiore a 30 mmHg) o dall'ossimetria transcutanea (valore limite <30 mmHg) (23).

Ulteriori metodi d'indagine della morfologia dei vasi arteriosi sono l'AngioRM e l'AngioTAC a cui si può ricorrere per decidere il tipo di rivascolarizzazione da attuare se l'Ecocolordoppler non è sufficientemente dirimente.

L'arteriografia, esame invasivo, non va mai considerato come tecnica diagnostica di per se, ma rappresenta la prima fase dell'approccio terapeutico; essa potrà essere proposta a scopo diagnostico esclusivamente nei casi in cui le altre metodiche abbiano fallito nella definizione della topografia della malattia arteriosa steno-ostruttiva.

L'angioplastica periferica per l'elevata applicabilità, la minore invasività, la bassa incidenza di complicazioni e la ripetibilità si è dimostrata una tecnica di prima scelta nel trattamento dell'arteriopatia diabetica (24,25). A conferma di questo dato, il trial BASIL, che ha coinvolto 452 pazienti con severa ischemia agli arti inferiori (42% dei quali affetti da diabete), ha dimostrato come sia l'intervento di bypass sia l'angioplastica ottengano la stessa sopravvivenza libera da amputazione in un follow-up di 5,5 anni (26).

Inoltre, con le attuali tecniche percutanee anche la ricanalizzazione distale delle arterie tibiali e del piede, spesso indispensabile nella AOP del paziente diabetico, risulta attuabile ed efficace nel favorire la guarigione delle ulcere e la prevenzione delle amputazioni (24,25).

Per maggiori dettagli circa le problematiche relative alla PAD e alle tecniche di rivascolarizzazione nel paziente diabetico si rimanda al "Documento di Consenso sul trattamento dell'arteriopatia periferica nel diabetico" messo a punto da AMD-SICVE-SID e SIRM (27). Tale documento è visionabile sul sito del Gruppo interassociativo: www.gruppopiede.it e sulle pagine web delle società sottoscrittrici.

Deformità del piede

Numerosi studi hanno dimostrato l'importanza dell'appoggio plantare e della biomeccanica nella genesi dell'ulcera (1,2,4,21,28).

Le deformità al piede si determinano per una alterazione della struttura e della funzione di tessuti del piede essenziali per il movimento e la postura (ossa, tendini, fasce e muscoli) dovuta principalmente alla neuropatia periferica, alla glicosilazione non enzimatica delle proteine, alla comparsa di neuroartropatia di Charcot, a pregresse amputazioni e all'età. Queste deformità portano a un alterato appoggio plantare con zone di iper carico e zone sottoposte a sfregamenti ripetuti.

Sono segni clinici specifici di alterato carico e sollecitazione della pelle le ipercheratosi che nei diabetici tendono a essere particolarmente spesse e perdono il significato protettivo che hanno nei non diabetici e si comportano quindi come un corpo estraneo. Al di sotto di tali zone di ipercheratosi si sviluppano spesso delle cavità che vengono mascherate dalla callosità e tendono a svilupparsi verso l'interno generando delle ulcere che procedono asintomatiche, a causa della neuropatia sensitiva, finché non si infettano o non si aprono all'esterno con perdita di liquidi siero/ematici.

Vi sono chiare evidenze che la riduzione della pressione plantare è un presidio fondamentale per la prevenzione dell'ulcera e il trattamento delle ipercheratosi. Diverse misure si sono dimostrate efficaci nel ridurre la formazione delle callosità, in particolare l'utilizzo di plantari di scarico e scarpe adatte e la rimozione frequente dell'ipercheratosi. 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%.

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 (29,30,31,32).

Le deformità del piede, che spesso si accompagnano a una grave instabilità articolare, sono quindi un importante fattore di rischio per la formazione di ulcere che possono portare a processi infettivi dei tessuti profondi con elevato rischio di amputazione maggiore specie se a esse si associa la vasculopatia periferica. Una pregressa amputazione conferisce un altissimo rischio di mortalità (68% in 5 anni) e aumenta di 3 volte il rischio di una nuova ulcerazione (33).

Ulceri

Un'ulcerazione del piede è presente nell'85% dei casi di amputazione e la pregressa amputazione predispone a una ulteriore ulcerazione e amputazione (1,4,21,34). Nel caso di ulcere neuropatiche plantari, in assenza di ischemia, è dimostrato che il trattamento con un apparecchio deambulatore 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) (28,35,36).

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 (37).

Tra le misure terapeutiche va annoverata l'ossigeno terapia iperbarica sistemica nel trattamento delle ulcere ischemiche (38). Una metanalisi della Cochrane del 2012 su tale terapia conclude "in pazienti con ulcere diabetiche al piede la terapia iperbarica migliora la guarigione delle ulcere nei tempi brevi ma non nei tempi lunghi; i trial hanno vari difetti nel disegno e/o nelle conclusioni e questo fa sì che non siamo sicuri dei risultati" (39). Inoltre, non vi sono criteri basati sull'evidenza per selezionare con precisione i soggetti da sottoporre alla terapia iperbarica e per predirne il risultato (40); pertanto non è giustificato un suo uso routinario.

Tra le tecniche innovative va segnalata la terapia a pressione negativa (*vacuum-assisted*

closure), che attraverso la creazione di una pressione negativa sulla ferita, si è rivelata un trattamento sicuro ed efficace in grado di accelerare il processo di guarigione e di ridurre, rispetto alle cure standard, la frequenza di reamputazioni (41).

Anche l'utilizzo di innesti e di colture cellulari può aumentare la percentuale di guarigione e ridurre i tempi di riparazione soprattutto delle ulcere dorsali (42).

Infezione

L'infezione dell'ulcera è una grave complicanza che aumenta notevolmente il rischio di amputazione (1,2,4,21,22). La diagnosi clinica di infezione può essere posta in presenza di almeno 2 classici sintomi o segni di infiammazione (rossore, gonfiore, dolore, indurimento/edema o calore) oppure di secrezione purulenta.

E' utile classificare la severità dell'infezione basandosi sulla sua estensione e profondità e la presenza di segni sistemici di infezione (43), questo è importante per le successive decisioni terapeutiche e per la prognosi (vedi [Tabella 30](#)).

Tabella 30. Classificazione clinica delle infezioni del piede diabetico secondo l'IDSA e l'IWGDF (2012)

Manifestazioni cliniche	Gravità infezione IDSA	IWGDF grado
Assenza di segni di infezione o di manifestazioni infiammatorie	<u>Non infetta</u>	1
Presenza di almeno 2 dei seguenti segni: - rossore - gonfiore - dolore - indurimento/edema - calore - secrezione purulenta	Infezione presente	
Infezione limitata a cute e sottocute: Cellulite o eritema >0,5 cm e ≤2 cm intorno all'ulcera	<u>Lieve</u>	2
Coinvolgimento di strutture più profonde (muscoli, fasce, tendini, articolazioni o ossa) o eritema/cellulite ≥2 cm dall'ulcera	<u>Moderata</u>	3
Segni locali di infezione come precedentemente descritti con compromissione sistemica testimoniata da almeno 2 dei seguenti segni: - temperatura >38° C o <36° C - frequenza cardiaca >90 b/min - frequenza respiratoria >20 inspirazioni/min o PaCO ₂ <32 mmHg - leucocitosi (WBC >12.000) o leucopenia (WBC <4000) o forme immature >10%	<u>Grave^a</u>	4

^a L'ischemia può aumentare la severità di ogni infezione; la compromissione sistemica si può manifestare anche con altri segni clinici quali: ipotensione, confusione, vomito, acidosi metabolica, severa iperglicemia o una iperazotemia improvvisa.

IDSA, Infectious Diseases Society of America; IWGDF, International Working Group on the Diabetic Foot.

E' tuttavia necessario considerare la possibile attenuazione dei segni dell'infezione nei soggetti diabetici.

Andrebbero sempre ospedalizzati:

- -tutti i pazienti con una infezione severa,
- -i pazienti che pur avendo una infezione moderata presentano fattori complicanti (arteriopatia severa agli arti inferiori o scarse possibilità di assistenza domiciliare) o sono incapaci di seguire a domicilio le indicazioni terapeutiche per motivi psicologici o per condizione sociale.

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

Osteomielite

Un'osteomielite può essere presente nel 20% delle ulcere con infezione lieve o moderata e nel 50-60% di quelle con infezione severa (45). Ogni ulcera infetta con un test PTB (*Probe To Bone*) positivo o nella quale vi sia osso esposto è molto probabile che sia complicata da una osteomielite (46). E' sempre consigliabile effettuare una radiografia del piede quando si sospetta un interessamento osseo in quanto, pur avendo una bassa sensibilità e specificità per confermare o escludere una osteomielite, è utile per seguirne l'evoluzione nel tempo. Recenti metanalisi (47,48) dimostrano che la risonanza magnetica è l'indagine con la maggiore accuratezza per evidenziare una osteomielite nel piede diabetico.

La conferma definitiva di una osteomielite si ha solo con un esame colturale dell'osso interessato.

Educazione

L'educazione del paziente e la formazione del personale sanitario è parte integrante della strategia preventiva del piede diabetico (15).

I pazienti diabetici ad alto rischio di ulcerazione, soprattutto se con condizioni psicofisiche compromesse, dovrebbero ricevere una educazione finalizzata alla corretta gestione dei fattori di rischio, alla cura complessiva quotidiana del piede e alla sorveglianza della comparsa di alterazioni del trofismo e dell'integrità del piede (14). L'incompleto esame del piede è riportato in oltre il 50% dei pazienti che subiscono un'amputazione.

Obiettivo dell'intervento dovrebbe essere l'autogestione delle persone con diabete, la correzione dei comportamenti scorretti e l'aumento dell'aderenza alle prescrizioni (14).

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

Bibliografia

1. Documento di Consenso Internazionale sul Piede diabetico. II ediz. it. A cura del gruppo di studio interassociativo "Piede diabetico" della Società Italiana di Diabetologia e della Associazione Medici Diabetologi. 2005. Accessibile al: http://www.aemmedi.it/files/Linee-guida_Raccomandazioni/2005/2005-piede-diabetico.pdf
2. American Diabetes Association. Consensus development conference on diabetic foot wound care. Diabetes Care 1999;22:1354-1360
3. Canadian Diabetes Association. Clinical practice guidelines for the prevention and management of diabetes in Canada. Can J Diabetes 2003;27(Suppl 2):S21-S23
4. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes. Diabetes Care 2006;29(Suppl 1):S4-42S
5. IDF: Clinical Guidelines Task Force. Guidelines for diabetes care. Accessibile al: www.staff.newcastle.ac.uk/philip.home/IDF%20GGT2D.pdf (visitato il 09/12/2009)
6. De Berardis G, Pellegrini F, Franciosi M, et al. QuED Study Group-Quality of care and outcomes in type 2 diabetes - Are type 2 diabetic patients offered adequate foot care? The role of physician and patient characteristics. J Diabetes Complications 2005;19:319-327
7. Annali AMD 2008. Accessibile al: http://www.infodiabetes.it/pages/annali_amd/ (visitato il 09/12/2009)
8. el-Shazly M, Abdel-Fattah M, Scorpiglione N, et al. 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, et al. Diabetes-related lower extremity amputations in the community: a study based on hospital discharge diagnoses. Nutr Metab Cardiovasc Dis 2002;12:331-336

10. Anichini R, Lombardo F, Maggini M. Ricoveri per diabete, piede diabetico e amputazioni in Italia. In: Il diabete in Italia, Bruno G (Ed.). Ediz. Minerva Medica, Torino pagg 135-140, 2012
11. Faglia E, Caravaggi C, Marchetti R, et al. SCAR (SCReening for ARteriopathy) Study Group. Screening for peripheral arterial disease by means of the ankle-brachial index in newly diagnosed type 2 diabetic patients. *Diabet Med* 2005;22:1310-1314
12. Boulton AJ, Vinik AI, Arezzo JC, et al. Diabetic neuropathies: a statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2005;28:956-962
13. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet* 1998;352:837-853
14. American Diabetes Association. Standard of Medical Care in Diabetes 2009. *Diabetes Care* 2009;32:S13-S61
15. International Consensus on the Diabetic Foot & Practical Guidelines on the Management and Prevention of the Diabetic Foot - International Working Group on the Diabetic Foot/Consultative Section of IDF - 2007
16. Kamei N, Yamane K, Nakanishi S, et al. Effectiveness of Semmes-Weinstein monofilament examination for diabetic peripheral neuropathy screening. *J Diabetes Complications* 2005;19:47-53
17. Jude EB, Eleftheriadou I, Tentolouris N. Peripheral arterial disease in Diabetes *Diabet Med* 27:4-14, 2010
18. Faglia E, Caravaggi C, Marchetti R, et al. 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* 22:1310-1314, 2005
19. Prompers L, Schaper N, Apelqvist J, et al. Prediction of outcome in individuals with diabetic foot ulcers: focus on the differences between individuals with and without peripheral arterial disease. The EURODIALE Study *Diabetologia* 51:747-755, 2008
20. American Diabetes Association. Peripheral arterial disease in people with diabetes. *Diabetes Care* 2003;26:3333-3340
21. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. SIGN 55: Management of diabetes. Edinburgh; 2001
22. Diabetes Australia: Evidence Based Guidelines for the Management of type 2 diabetes mellitus. Accessibile al: www.diabetesaustralia.com.au (visitato il 14/06/2009)
23. Inter-Society Consensus of Management of PAD - TASC II - Eur J Vasc Endovasc Surg 2007;33(Suppl 1). Accessibile al: <http://vascular.stanford.edu/endovasc/documents/PIIS0741521406022968.pdf> (visitato il 09/12/2009)
24. Faglia E, Dalla Paola L, Clerici G, et al. Peripheral angioplasty as the first-choice revascularization procedure in diabetic patients with critical limb ischemia: prospective study of 993 consecutive patients hospitalized and followed between 1999 and 2003. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2005;29:620-627
25. Faglia E, Mantero M, Caminiti M, et al. Extensive use of peripheral angioplasty, particularly infrapopliteal, in the treatment of ischaemic diabetic foot ulcers: clinical results of a multicentric study of 221 consecutive diabetic subjects. *J Intern Med* 2002;252:225-232
26. Adam DJ, Beard JD, Cleveland T, et al.; BASIL trial participants. Bypass versus angioplasty in severe ischaemia of the leg (BASIL): multicentre, randomised controlled trial. *Lancet* 2005;366:1925-1934
27. Trattamento dell'arteriopatia periferica nel diabetico. Documento di consenso Associazione Medici Diabetologi (AMD), Società Italiana di Chirurgia Vascolare ed Endovascolare (SICVE), Società Italiana di Diabetologia (SID), Società Italiana di Radiologia Medica (SIRM) *Il Diabete* 25:3, set 2013. Accessibile al: www.gruppopiede.it/index.php?option=com_content&view=article&id=113:trattamento-arteriopatia-nel-diabetico-2012&catid=41:linee-guida-generiche&Itemid=60
28. van Schie CH. A Review of the Biomechanics of the Diabetic Foot. *Int J Low Extrem Wounds* 2005;4:160-170
29. Armstrong DG, Lavery LA, Vazquez JR, et al. Clinical efficacy of the first metatarsophalangeal joint arthroplasty as a curative procedure for hallux interphalangeal joint wounds in patients with diabetes. *Diabetes Care* 2003;26:3284-3287
30. Maluf KS, Mueller MJ. 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
31. Piaggese A, Schipani E, Campi F, et al. Conservative surgical approach versus non-surgical management for diabetic neuropathic foot ulcers: a randomized trial. *Diabet Med* 1998;15:412-417
32. Caravaggi C, Cimmino M, Caruso S, et al. 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
33. Adler AI, Bokio EJ, Ahroni JH, et al. Lower-extremity amputation in diabetes. The independent effects of peripheral vascular disease, sensory neuropathy, and foot ulcers. *Diabetes Care* 1999;22:1019-1022
34. Reiber GE. Diabetic foot care. Financial implications and practice guidelines. *Diabetes Care* 1992;15:29-31
35. Caravaggi C, Faglia E, De Giglio R, et al. Effectiveness and safety of a nonremovable fiberglass off-bearing cast versus a therapeutic shoe in the treatment of neuropathic foot ulcers: a randomized study. *Diabetes Care* 2000;23:1746-1751
36. Armstrong DG, Nguyen HC, Lavery LA, et al. Off-loading the diabetic foot wound: a randomized clinical trial. *Diabetes Care* 2001;24:1019-1022
37. Falanga V. Wound healing and its impairment in the diabetic foot. *Lancet* 2005;366:1736-1743
38. Faglia E, Favale F, Aldeghi A, et al. Adjunctive systemic hyperbaric oxygen therapy in treatment of severe prevalently ischemic diabetic foot ulcer. A randomized study. *Diabetes Care* 1996;19:1338-1343
39. Kranke P, et al. Hyperbaric oxygen therapy for chronic wounds. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;4:CD004123

40. Råkel A, Huot C, Ekoé JM. Canadian Diabetes Association Technical Review: The diabetic foot and hyperbaric oxygen therapy. *Can J Diabetes* 2006;30:411-421
41. Armstrong DG, Lavery LA. Negative pressure wound therapy after partial diabetic foot amputation: a multicentre, randomised controlled trial. *Lancet* 2005;366:1704-1710
42. Caravaggi C, De Giglio R, Tritelli C, et al. Hyaff 11-based autologous dermal and epidermal grafts in the treatment of noninfected diabetic plantar and dorsal foot ulcers. *Diabetes Care* 2003;26:2853-2859
43. Lavery LA, Armstrong DG, Murdoch DP, et al. Validation of the Infectious Diseases Society of America's diabetic foot infection classification system. *Clin Infect Dis* 2007;44:562-5
44. Lipsky BA, Berendt AR, Cornia PB, et al. 2012 Infectious Diseases Society of America Clinical practice guideline for the diagnosis and treatment of diabetic foot infections. *Clin Infect Dis* 2012;54:1679-1684
45. Lipsky BA. A report from the international consensus on diagnosing and treating the infected diabetic foot. *Diabetes Metab Res Rev* 2004;20(Suppl 1):S68-77
46. Newman LG, Waller J, Palestro CJ, et al. Unsuspected osteomyelitis in diabetic foot ulcers. Diagnosis and monitoring by leukocyte scanning with indium in 111 oxyquinoline. *JAMA* 1991;266:1246-51
47. Dinh MT, Abad CL, Safdar N. Diagnostic accuracy of the physical examination and imaging tests for osteomyelitis underlying diabetic foot ulcers: meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2008;47:519-27
48. Kapoor A, Page S, Lavalley M, et al. Magnetic resonance imaging for diagnosing foot osteomyelitis: a meta-analysis. *Arch Intern Med* 2007;167:125-32
49. Boulton AJ, Armstrong DG, Albert SF, et al. Comprehensive foot examination and risk assessment: a report of the task force of the foot care interest group of the American Diabetes Association, with endorsement by the American Association of Clinical Endocrinologists. *Diabetes Care* 2008;31:1679-1685

G. DIABETE E SALUTE ORALE

RACCOMANDAZIONI

Spiegare ai pazienti diabetici che sono soggetti a rischio di contrarre parodontite e che questa può influenzare negativamente il controllo metabolico del diabete e le sue complicanze cardiovascolari e renali.

(Livello della prova II, Forza della raccomandazione A)

Nella valutazione del paziente neodiagnosticato, valutare la presenza dei seguenti sintomi/segni clinici di parodontite: sanguinamento gengivale (spontaneo o durante lo spazzolamento dentale), recessione del margine gengivale (denti appaiono più lunghi e le radici sono visibili), mobilità dei denti, migrazione (spostamento) dei denti, perdita di denti, presenza di alitosi. La presenza di uno o più di questi segni/sintomi permette di sospettare la presenza di parodontite.

(Livello della prova I, Forza della raccomandazione A)

Nei pazienti diabetici tipo 1 e 2 la valutazione dei sintomi/segni clinici di parodontite deve far parte del follow-up della malattia annualmente, se non presente parodontite alla diagnosi.

(Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B)

Nel caso fossero presenti sintomi/segni di parodontite, richiedere una valutazione odontoiatrica che deve comprendere l'esecuzione del test PSR (*Periodontal screening and recording*) secondo il protocollo della Società Italiana di Parodontologia. Questo permette di identificare pazienti diabetici con o senza la comorbidità rappresentata dalla parodontite.

(Livello della prova I, Forza della raccomandazione A)

Indagare se la persona con diabete e non affetta da parodontite segue le normali raccomandazioni di igiene orale e se procede a regolari controlli e prevenzione odontoiatrici con un professionista.

(Livello della prova VI, Forza della raccomandazione A)

Suggerire che la parodontite nel soggetto diabetico venga trattata e che il paziente partecipi a un programma di prevenzione secondaria odontoiatrica con l'obiettivo di preservare la salute parodontale e la funzione masticatoria.

(Livello della prova I, Forza della raccomandazione B)

Includere nel programma di educazione del diabetico le informazioni sulle complicazioni della malattia nel cavo orale in particolare per la parodontite.

(Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B)

COMMENTO

Definizione: la parodontite è un'infezione anaerobia mista del sistema di supporto del dente. Il biofilm batterico associato provoca un'inflammatione cronica delle gengive che è responsabile del riassorbimento di osso alveolare e – se non diagnosticata e opportunamente trattata – porta alla perdita dei denti. La Parodontite porta a un aumento dello stato infiammatorio sistemico del paziente (leucocitosi, aumento PCR, IL-6). Una corretta igiene orale permette di mantenere una buona salute dell'apparato masticatorio ed è parte delle normali raccomandazioni per uno stile di vita sano. Una scarsa igiene orale – e il conseguente accumulo di placca dentale – è associata a gengivite. Questa può progredire in parodontite in soggetti suscettibili. I soggetti diabetici sono soggetti ad alto rischio di sviluppare parodontite (1,2,3).

Studi epidemiologici indicano che il 50% di soggetti in tutti i gruppi di età ha una infiammazione gengivale reversibile (gengivite), mentre la parodontite colpisce il 5-15% della popolazione in forma grave (4). La parodontite può essere presente anche in età pediatrica con una prevalenza di circa l'1% (6).

La parodontite può contribuire a rendere più difficile il controllo metabolico del diabete tipo II ed è associata all'insorgenza di complicanze del diabete. Due review del 2013 (7,8) hanno valutato in modo sistematico la relazione esistente tra malattia parodontale e diabete (7) e l'efficacia del trattamento parodontale sugli outcomes del diabete (8).

Un lavoro di revisione della letteratura svolto da Taylor (5) nel 2013 ha valutato e confermato il legame tra la malattia parodontale e il diabete in particolare per il diabete tipo 2 mentre per il tipo 1 sta emergendo ora l'associazione e per il diabete gestazionale i dati sono ancora insufficienti.

Una revisione sistematica di 56 pubblicazioni di cui 9 metanalisi indica che il trattamento della parodontite porta a una riduzione media dell'HbA_{1c} di 0,36% a 3 mesi (IC 95% 0,19, 0,54) (8). Il limite maggiore degli studi condotti finora è dato dal numero limitato dei pazienti coinvolti (8).

In riferimento alle complicanze, e come esempio, lo studio di Shultis e coll. (9) ha esaminato lo sviluppo di macroalbuminuria e insufficienza renale terminale nella stessa popolazione. Sono stati esaminati 529 individui con diabete tipo 2 di età ≥25 anni, separando i soggetti edentuli da quelli con diversi livelli di gravità di parodontite. E' stato documentato che l'incidenza di macroalbuminuria, aggiustata per sesso e per età, aumentava con l'aumentare della gravità della parodontite con la più alta incidenza nel gruppo di soggetti edentuli.

L'associazione del diabete con una patologia – la parodontite – che ha effetti avversi sulla capacità masticatoria e sulla qualità di vita fa ipotizzare che sforzi per prevenirne lo sviluppo, migliorarne la diagnosi e la terapia dovrebbero essere incoraggiati e potrebbero rappresentare un uso efficiente delle risorse se forniti al paziente all'interno di un pacchetto di prestazioni abitualmente erogate per il diabete (10).

Poiché la storia naturale della parodontite porta alla perdita dei denti e all'insorgere di disfunzione masticatoria, è facile comprendere le enormi difficoltà che il paziente avrà nell'alimentazione e come queste lo porteranno ad alimentarsi con cibi generalmente ad alto contenuto glucidico come pasta, riso a scapito di verdure o carne più difficilmente masticabili.

L'argomento è oggetto d'intensa attività di ricerca interdisciplinare; nei prossimi anni ulteriori

studi caratterizzeranno meglio gli aspetti diagnostici, terapeutici e gestionali anche in termini di costi e benefici.

Si precisa che proprio per questo motivo valutando la letteratura internazionale attualmente disponibile e in continua evoluzione, pur facendo riferimento a trial clinici randomizzati e revisioni sistematiche, si è preferito attribuire una valutazione prudentiale alle raccomandazioni in attesa di ulteriori future conferme.

Bibliografia

1. Oral health. Accessibile al: <http://www.idf.org/home/index.cfm?node=1638>
2. IDF Clinical Guidelines Task Force. (2005) Global Guideline for type 2 diabetes. Accessibile al: <http://www.idf.org/node/1283>
3. IDF Clinical Guidelines Task Force. Guide for guidelines. A guide for clinical guideline development. Brussels: International Diabetes Federation, 2003. Accessibile al: <http://www.idf.org/guidelines/guidelines-development>
4. Mealey BL, Rose LF. Diabetes mellitus and inflammatory periodontal disease. Current Opinion in Endocrinology, Diabetes & Obesity 2008;15:135-41
5. Taylor JJ, Preshaw PM, Lalla E. A review of the evidence for pathogenic mechanisms that may link periodontitis and diabetes. Journal of Clinical Periodontology 2013;40(Suppl 14):113-134
6. Lalla E, Cheng B, Lal S, et al. Periodontal changes in children and adolescents with diabetes. Diabetes Care 2006;29:295-9
7. Engebretson S, Kocher T. Evidence that periodontal treatment improves diabetes outcomes: a systematic review and meta-analysis. Journal of Clinical Periodontology and Journal of Periodontology 2013;40(Suppl 14):154-163
8. Borgnakke WS, Ylostalo PW, Taylor GW, et al. Effect of periodontal disease on diabetes: systematic review of epidemiologic observational evidence. Journal of Clinical Periodontology 2013;40(Suppl 14):135-142
9. Shultis WA, Weil EJ, Looker HC, et al. Effect of periodontitis on overt nephropathy and end-stage renal disease in type 2 diabetes. Diabetes Care 2007;30:306-11
10. Eke PI, Genco RJ. CDC periodontal disease surveillance project background, objectives, and progress report. J Periodontal 2007;78(Suppl):1366-71

VII. Cura del diabete in popolazioni specifiche

A. LA CURA DEL DIABETE IN BAMBINI E ADOLESCENTI

1. DIABETE TIPO 1

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. E' indicato un obiettivo di HbA_{1c} compreso fra 48 mmol/mol (6,5%) e 69 mmol/mol (8,5%) in età 0-6 anni; <58 mmol/mol (7,5%) in età 6-12 anni; negli adolescenti (età 13-19 anni) l'obiettivo <58 mmol/mol (7,5%) può essere proposto se raggiungibile senza eccessivi episodi ipoglicemici.

(Livello della prova III, Forza della raccomandazione B)

Terapia

Come per altre fasce di età, anche nei bambini e negli adolescenti lo schema di terapia di prima scelta in età evolutiva è il basal bolus; al di sotto dei 3 anni lo schema terapeutico deve essere individualizzato.

(Livello della prova IV, Forza della raccomandazione B)

Gli analoghi dell'insulina, rapidi e *long-acting*, possono essere significativamente efficaci nel ridurre la frequenza delle ipoglicemie notturne, nel migliorare il controllo glicemico postprandiale con benefici anche sulla qualità di vita.

(Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B)

In soggetti selezionati che, malgrado un regime basal-bolus ottimale, presentino scarso controllo metabolico, marcata instabilità metabolica con ipoglicemie ricorrenti o ridotto fabbisogno insulinico può essere considerata l'indicazione all'uso del microinfusore; l'infusione continua di insulina tramite pompa può migliorare il controllo metabolico e la qualità di vita in tutte le fasce di età.

(Livello della prova I, Forza della raccomandazione B)

Monitoraggio continuo del glucosio

Il monitoraggio continuo del glucosio *real time* può essere usato con efficacia per raggiungere i livelli desiderati di HbA_{1c} senza aumentare il rischio di gravi ipoglicemie, per ridurre le ipoglicemie gravi e per accorciare il tempo trascorso in ipoglicemia. L'efficacia del monitoraggio è correlata al tempo di utilizzo del sensore.

(Livello della prova I, Forza della raccomandazione B)

L'associazione fra monitoraggio continuo del glucosio *real time* e infusione continua di insulina tramite pompa, con sospensione automatica dell'infusione in caso di ipoglicemia notturna (Sensor Augmented Pump) riduce l'incidenza combinata di ipoglicemia grave e moderata, ma non modifica i livelli di HbA_{1c}.

(Livello della prova I, Forza della raccomandazione B)

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

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

(Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B)**Screening e gestione delle complicanze croniche*****Nefropatia***

Lo screening annuale della microalbuminuria deve essere avviato dall'età di 10 anni o dopo 5 anni di durata di malattia.

(Livello della prova III, Forza della raccomandazione B)

Livelli di microalbuminuria persistentemente elevati, una volta confermati, devono essere trattati con un ACE-inibitore titolato, se possibile, sino alla normalizzazione della microalbuminuria.

(Livello della prova IV, Forza della raccomandazione B)***Ipertensione***

Il trattamento dei valori pressori normali-alti (vedi oltre) deve includere, quando appropriato, un intervento sulla dieta e sull'esercizio fisico finalizzati al controllo ponderale e all'aumento dell'attività fisica. Se gli obiettivi pressori non vengono raggiunti dopo 3-6 mesi di intervento sullo stile di vita, dovrebbe essere avviata la terapia farmacologica.

(Livello della prova III, Forza della raccomandazione B)

Gli ACE-inibitori devono essere presi in considerazione come trattamento iniziale dell'ipertensione.

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

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, antinsulina, ZnT8). 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), diabete tipo 2 con obesità di tipo genetico o essenziale.

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

Raramente le raccomandazioni sono sostenute da evidenze derivate da ricerche rigorose, a causa delle limitazioni alla ricerca scientifica in età pediatrica. Quanto qui riportato rappresenta una sintesi delle raccomandazioni e delle linee-guida concernenti in modo specifico la cura e la gestione dei bambini e degli adolescenti contenute nei documenti della Società Italiana di Endocrinologia (SIE) e Diabetologia Pediatrica (SIEDP) (3,4), nello Statement dell'ADA (5) e nelle linee-guida IDF/ISPAD del 2009 (6).

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. E' inoltre noto da molti studi che un controllo glicemico vicino alla normalità è raramente ottenibile nei bambini e negli adolescenti dopo il periodo di remissione del diabete: 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 con maggior frequenza di ipoglicemie, indipendentemente dal tipo di trattamento. Tuttavia la disponibilità dei nuovi analoghi dell'insulina e l'utilizzo dei microinfusori possono consentire il raggiungimento di un miglior controllo metabolico.

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 31**.

Tabella 31. 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} mmol/l (%)	Razionale
Età prescolare (<6)	100-180	140-200	110-200	<69 (8,5) <48 (6,5)	Elevato rischio e vulnerabilità all'ipoglicemia
Età scolare (6-12)	90-180	130-180	100-180	<58 (7,5)	Rischio relativamente basso di complicanze prima della pubertà
Adolescenti (13-19)	90-130	120-160	90-150	<58 (7,5)	Necessità prevenzione delle complicanze ma spesso scarsa compliance

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.
- Un obiettivo più basso è proponibile se può essere raggiunto senza episodi ipoglicemici gravi o troppo frequenti.

Terapia insulinica

Per quanto riguarda le indicazioni generali sulla terapia insulinica si rimanda al capitolo dedicato alla terapia farmacologica del diabete (**F. Terapia farmacologica del diabete**). Con particolare riferimento all'età pediatrica gli studi e le revisioni che hanno confrontato il controllo metabolico tra i soggetti che utilizzavano gli analoghi rapidi rispetto a quelli che

utilizzavano l'insulina regolare, hanno rilevato un miglioramento del controllo metabolico complessivo molto modesto. La revisione Cochrane del 2006 ha infatti affermato che nei pazienti con diabete tipo 1, la differenza media pesata (WMD) di HbA_{1c} è stata -0,1% a favore dell'analogo rapido (7). Anche le recenti linee-guida IDF/ISPAD (6) e altri studi (*livello V*) sono di questo avviso.

Effetti più evidenti sono invece presenti nella riduzione delle ipoglicemie. Sempre nella revisione della Cochrane (7), infatti, la differenza media pesata (WMD) degli episodi di ipoglicemia per paziente per mese era -0,2 (IC 95%: da -1,1 a 0,7) a favore dell'analogo rapido dell'insulina (*livello A*); risultati analoghi erano presenti in altri studi (8,9,10,11,12), che mostravano anche un miglior controllo glicemico postprandiale. I migliori effetti sull'ipoglicemia sono ben evidenti nel pasto serale dove la più breve durata d'azione di lispro somministrata prima di cena ha ridotto la comparsa di episodi ipoglicemici precoci notturni senza compromettere la HbA_{1c} in bambini con diabete tipo 1 (9). In realtà, a conferma delle difficoltà di trovare evidenze omogenee nella terapia insulinica in età pediatrica, in altri studi non è stata trovata alcuna differenza in termini di riduzione degli episodi ipoglicemici in bambini in età prepuberale (13). Inoltre gli analoghi rapidi consentono un più flessibile timing delle iniezioni in relazione ai pasti con benefici anche sulla qualità della vita. Eventuali limiti di utilizzo per l'età sono riportati in scheda tecnica.

Per quanto riguarda gli analoghi ad azione lenta, il profilo di azione più riproducibile senza effetto picco ne suggerisce l'utilizzo in età pediatrica per la terapia basal bolus. Glargine è sicura ed efficace se somministrata prima di colazione, prima di pranzo o all'ora di andare a letto (14). Detemir è caratterizzata da un profilo farmacocinetico più riproducibile rispetto a glargine nei bambini e adolescenti con diabete mellito tipo 1, presentando la minor variabilità intraindividuale (15,16,17). Negli studi pediatrici, sull'utilizzo di detemir, il 70% dei pazienti richiede una duplice somministrazione giornaliera (16).

L'utilizzo di pompe di insulina è in aumento in pediatria e il loro utilizzo si è dimostrato sicuro ed efficace. Una completa meta analisi (18) sui trial randomizzati con gruppi di controllo ha evidenziato che la CSII è più efficace della MDI per ottenere una riduzione dei dell' HbA_{1c} nei bambini con DMT1. La differenza dell' HbA_{1c} è pari allo 0,24%, ma è statisticamente significativa. Una maggior riduzione dell' HbA_{1c} con la CSII era osservata a 3 mesi dall'inizio e si manteneva al termine dello studio. Altri potenziali benefici della CSII includevano un ridotto fabbisogno insulinico in confronto con soggetti in MDI senza tendenza a variazioni del BMI. Nei pazienti in CSII è stata osservata una minor frequenza di ipoglicemie gravi senza significatività statistica, mentre non vi erano differenze significative nella frequenza di chetoacidosi. La prescrizione di questo approccio terapeutico dovrebbe essere limitata a quei Centri che abbiano particolare esperienza nella gestione del diabete in pediatria e che possano garantire un contatto col paziente 24 ore su 24 attraverso una via telefonica preferenziale. Attualmente il costo dell'apparecchio e del materiale di consumo è elevato e può costituire un problema per un'ulteriore estensione dell'uso.

A questo proposito la SIE e la SIEDP hanno formulato nel 2008 un documento di raccomandazione (19) in base al quale l'indicazione principale alla scelta del microinfusore (CSII) è il raggiungimento del buon compenso metabolico nei soggetti che presentano uno scarso controllo glicemico, una marcata instabilità metabolica con ipoglicemie ricorrenti, insulino-resistenza o ridotto fabbisogno insulinico, pur seguendo già un regime MDI ottimale che prevede un'educazione completa anche sull'autocontrollo e sulla alimentazione.

Le tecnologie per il monitoraggio continuo del glucosio interstiziale *real time* hanno raggiunto un buon livello di affidabilità e facilità di utilizzo e possono essere efficaci per raggiungere i livelli desiderati di HbA_{1c} senza aumentare il rischio di gravi ipoglicemie, per ridurre le ipoglicemie gravi e per accorciare il tempo trascorso in ipoglicemia. L'efficacia del monitoraggio è correlata al tempo di utilizzo del sensore (20).

L'associazione fra monitoraggio continuo e infusione continua di insulina tramite pompa, con sospensione automatica dell'infusione in caso di ipoglicemia notturna (Sensor Augmented Pump) è un possibile approccio per ridurre l'incidenza combinata di ipoglicemia grave e moderata, ma non per modificare i livelli di HbA_{1c} (21,22).

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 (23,24). Nei pazienti con patologia autoimmune multipla e/o familiarità per poliendocrinopatie autoimmuni può essere opportuna la ricerca degli anticorpi antisurrene e antimucosa gastrica (PCA).

Screening e gestione delle complicanze croniche

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

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

La gestione della malattia diabetica nel bambino e nell'adolescente

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 consiglia la pubblicazione del National Diabetes Education Program (25).

2. DIABETE TIPO 2

E' noto che, negli USA, l'incidenza del diabete tipo 2 nei bambini e negli adolescenti è in aumento, in particolar modo nelle minoranze etniche (26,27). Dati recenti indicano che il diabete tipo 2 rappresenta circa la metà dei casi di diabete in età adolescenziale e che circa un terzo dei casi di diabete tipo 2 non vengono diagnosticati (28).

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 (29) è stata posta una sola diagnosi di diabete in base all'OGTT, mentre in 33 casi è stata diagnosticata ridotta tolleranza glucidica.

Nella casistica nazionale della SIEDP i casi di diabete tipo 2 non superano le poche decine contro circa 8000 casi tipo 1.

La distinzione tra diabete tipo 1 e tipo 2 nei bambini può essere difficile, poiché la prevalenza del sovrappeso in età infantile è in costante aumento anche in Italia (30), poiché gli autoanticorpi e la chetosi possono essere presenti in alcuni soggetti con le caratteristiche del 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.

La diagnosi di diabete mellito tipo 2 non dovrebbe essere considerata in preadolescenti anche se obesi, mentre adolescenti obesi possono presentare sia diabete tipo 1 sia tipo 2. Sono da considerare a rischio i bambini con BMI compreso fra l'85° e il 95° centile in aggiunta a anamnesi familiare positiva per diabete tipo 2, malattie cardiovascolari precoci oppure alla presenza di acanthosis nigricans, ipertensione, dislipidemia, policistosi ovarica e i bambini con BMI superiore al 95 centile anche in assenza di altri dati.

Inoltre, alla diagnosi di diabete tipo 2, deve essere indagata la presenza di steatosi epatica, dislipidemia, retinopatia, ipertensione, policistosi ovarica.

Il *consensus statement* dell'ADA (31) fornisce una guida per la prevenzione, lo screening e il trattamento del diabete tipo 2, così come delle sue comorbidità, 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 (32,33). La terapia insulinica deve essere iniziata in caso di marcata iperglicemia con chetosi. Non ci sono indicazioni all'utilizzo delle sulfoniluree in età pediatrica. Tali farmaci sono invece la terapia di mantenimento di scelta per il diabete neonatale permanente dovuto a mutazioni di Kir 6,2 (34,35). Sono in corso trial clinici per farmaci utilizzati nell'adulto nella terapia del diabete tipo 2, ma non sono ancora disponibili informazioni al riguardo. Il ricorso alla chirurgia bariatrica può essere considerato solo all'interno di protocolli sperimentali in centri di alta specializzazione.

Bibliografia

1. Lorini R, Alibrandi A, Vitali L, et al. Pediatric Italian Study Group of "pre-diabetes"s. Risk of type 1 diabetes development in children with incidental hyperglycemia: A multicenter Italian study. *Diabetes Care* 2001;24:1210-16
2. Lorini R, Vanelli M. Normal values of first-phase insulin response to intravenous glucose in healthy Italian children and adolescents. *Diabetologia* 1996;39:370-71
3. Scaramuzza A, Cherubini V, Tumini S, et al.; and Diabetes Study Group of the Italian Society for Pediatric Endocrinology and Diabetology. Recommendation for self-monitoring in pediatric Diabetes: a consensus statement by ISPED. *Acta Diabetol* 2014;51:173-84
4. Pinelli L, Rabbone I, Salardi S, et al.; Diabetes Study Group of the Italian Society of Paediatric Endocrinology and Diabetology. Insulin pump therapy in children and adolescents with type 1 diabetes: the Italian viewpoint. *Acta Biomed* 2008;79:57-64
5. American Diabetes Association Standards of Medical Care in Diabetes 2013. *Diabetes Care* January 2013;36:S11-S66
6. Hanas R, Donaghue KC, Klingensmith G, et al. ISPAD clinical practice consensus guidelines 2009 compendium. *Pediatr Diabetes* 2009;10(Suppl)12:1-2
7. Siebenhofer A, Plank J, Berghold A, et al. Short acting insulin analogues versus regular human insulin in patients with diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2006 Apr 19;(2):CD003287
8. Kapellen TM, Wolf J, Rosenbauer J, et al. Changes in the use of analogue insulins in 37 206 children and

- adolescents with type 1 diabetes in 275 German and Austrian centers during the last twelve years. *Experimental and clinical endocrinology & Diabetes (official journal, German Society of Endocrinology [and] German Diabetes Association)* 2009;117:329-35
9. Ford-Adams ME, Murphy NP, Moore EJ, et al. Insulin lispro: a potential role in preventing nocturnal hypoglycaemia in young children with diabetes mellitus. *Diabetic Medicine* 2003;20:656-60
 10. Tupola S, Komulainen J, Jääskeläinen J, et al. Postprandial insulin lispro vs. human regular insulin in prepubertal children with type 1 diabetes mellitus. *Diabetic Medicine* 2001 Aug;18:654-8
 11. Holcombe JH, Zalani S, Arora VK, et al. Comparison of insulin lispro with regular human insulin for the treatment of type 1 diabetes in adolescents. *Clinical therapeutics* 2002 Apr;24:629-38
 12. Heller SR, Colagiuri S, Vaaler S, et al. Hypoglycaemia with insulin aspart: a double-blind, randomised, crossover trial in subjects with type 1 diabetes. *Diabetic Medicine* 2004;21:769-75
 13. Australasian Paediatric Endocrine Group for the Department of Health and Ageing, APECEG: Clinical practice guidelines: type 1 diabetes in children and adolescents. 2005
Accessibile al: <http://www.nhmrc.gov.au/guidelines/publications-subject>
 14. Hamann A, Matthaei S, Rosak C, et al. A randomized clinical trial comparing breakfast, dinner, or bedtime administration of insulin glargine in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2003;26:1738-44
 15. Heise T, Nosek L, Rønn BB, et al. Lower within-subject variability of insulin detemir in comparison to NPH insulin and insulin glargine in people with type 1 diabetes. *Diabetes* 2004;53:1614-20
 16. Robertson KJ, Schoenle E, Gucev Z, Mordhorst L, et al. Insulin detemir compared with NPH insulin in children and adolescents with type 1 diabetes. *Diabetic Medicine* 2007;24:27-34
 17. Danne T, Datz N, Endahl L, et al. Insulin detemir is characterized by a more reproducible pharmacokinetic profile than insulin glargine in children and adolescents with type 1 diabetes: results from a randomized, double-blind, controlled trial. *Pediatric Diabetes* 2008;9:554-60
 18. Pańkowska E, Błazik M, Dziechciarz P, et al. Continuous subcutaneous insulin infusion vs. multiple daily injections in children with type 1 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomized control trials. *Pediatr Diabetes* 2009;10:52-58
 19. Consensus Statement. Use of continuous glucose monitoring in children and adolescents. *Pediatric Diabetes* 2012;13:215-228
 20. Garg S, Brazg RL, Bailey TS, et al. Reduction in duration of hypoglycemia by automatic suspension of insulin delivery: the in-clinic ASPIRE study. *Diabetes technology & therapeutics* 2012;14:205-9
 21. Slover RH, Welsh JB, Criego A, et al. Effectiveness of sensor-augmented pump therapy in children and adolescents with type 1 diabetes in the STAR 3 study. *Pediatric Diabetes* 2012;13:6-11
 22. Ly TT, Nicholas JA, Retterath A, et al. Effect of sensor-augmented insulin pump therapy and automated insulin suspension vs standard insulin pump therapy on hypoglycemia in patients with type 1 diabetes. A randomized clinical trial. *JAMA* 2013;310:1240-7
 23. Cerutti F, Bruno G, Chiarelli F, et al.; 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
 24. Lorini R, d'Annunzio G, Vitali L, et al. IDDM and autoimmune thyroid disease in the pediatric age group. *J Pediatr Endocrinol Metab* 1996;9(suppl 1):89-94
 25. National Diabetes Education Program: Helping the student with Diabetes succeed: a guide for school personnel. Accessibile al: www.ndep.nih.gov/Diabetes/pubs/Youth_NDEPSchoolGuide.pdf
 26. Fagot-Campagna A, Pettitt DJ, Engelgau MM, et al. Type 2 diabetes among North American children and adolescents: an epidemiologic review and a public health perspective. *J Pediatr* 2000;136:664-672
 27. 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
 28. Demmer RT, Zuk AM, Rosenbaum M, et al. Prevalence of diagnosed and undiagnosed type 2 diabetes mellitus among US adolescents: Results from the continuous NHANES, 1999-2010. *Am J Epidemiol* 2013;178:1106-13
 29. Invitti C, Guzzaloni G, Giardini L, et al. Prevalence and concomitants of glucose intolerance in european obese children and adolescents. *Diabetes Care* 2003;26:118-124
 30. Parrino C, Rossetti P, Baratta R, et al. Secular trend in the prevalence of overweight and obesity in sicilian schoolchildren aged 11-13 years during the last decade. *Plos One* 2012;7:e34551
 31. American Diabetes Association. Type 2 diabetes in children and adolescents (Consensus Statement). *Diabetes Care* 2000;23:381-389
 32. 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
 33. Kay JP, Alemzadeh R, Langley G, et al. Beneficial effects of metformin in normoglycemic morbidly obese adolescents. *Metabolism* 2001;50:1457-1461
 34. Tonini G, Bizzarri C, Bonfanti R, et al.; Early-Onset Diabetes Study Group of the Italian Society of Paediatric Endocrinology and Diabetology. Sulfonylurea treatment outweighs insulin therapy in short-term metabolic control of patients with permanent neonatal diabetes mellitus due to activating mutations of the KCNJ11 (KIR 6.2) gene. *Diabetologia* 2006;49:2210-2231
 35. Pearson ER, Flechtner I, Njolstad PR, et al. Neonatal Diabetes International Collaborative Group. Switching from insulin to oral sulfonylureas in patients with Diabetes due to Kir 6.2 mutations. *N Engl J Med* 2006;355:467-477

B. CURA DEL DIABETE PRIMA E DURANTE LA GRAVIDANZA

RACCOMANDAZIONI

Pre-concepimento

Tutte le donne con diabete in età fertile devono essere informate della necessità di ottenere un buon controllo metabolico nella fase precedente il concepimento, del rischio di una gravidanza non programmata e della necessità di pianificare il concepimento utilizzando metodi contraccettivi efficaci.

(Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B)

E' opportuno che ogni donna con diabete che intenda intraprendere una gravidanza sia sottoposta a screening ed eventuale trattamento delle complicanze della malattia (retinopatia, nefropatia, neuropatia, malattia cardiovascolare).

(Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B)

Nella fase precedente il concepimento deve essere ricercata l'ottimizzazione del controllo glicemico. L'obiettivo terapeutico è definito da valori di HbA_{1c} normali o il più possibile vicini alla norma (inferiore a 53 mmol/mol, <7,0%).

(Livello della prova III, Forza della raccomandazione B)

In fase di programmazione di gravidanza, è indicata l'assunzione di un supplemento di acido folico alla dose di almeno 400 µg/die, allo scopo di prevenire difetti del tubo neurale.

(Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B)

Gli ACE-inibitori, ARB e statine sono potenzialmente teratogeni e devono essere sospesi prima del concepimento. Per quanto concerne gli ipoglicemizzanti orali, il loro uso non è consigliato in gravidanza mancando evidenze sulla sicurezza del loro utilizzo nella fase di concepimento, essi vanno quindi sospesi nella fase di programmazione.

(Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B)

Gestione durante la gravidanza

Gli obiettivi glicemici da raggiungere durante la gravidanza in donne con diabete gestazionale o 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 2 ore dopo i pasti.

(Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B)

Le donne con diabete pregestazionale devono praticare l'autocontrollo domiciliare della glicemia: (4-8 misurazioni/die) con misurazioni preprandiali, postprandiali (1 ora dopo il pasto) e notturna. Le donne con diabete gestazionale devono praticare l'autocontrollo secondo schemi a scacchiera e con intensità da modulare sulla terapia (dieta o insulina).

(Livello della prova V, Forza della raccomandazione B)

Il monitoraggio continuo del glucosio sc può essere utile in gravidanza, in aggiunta all'autocontrollo su sangue capillare, in donne selezionate con diabete tipo 1, soprattutto in presenza di episodi di ipoglicemia non avvertita.

(Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B)

Il dosaggio dell'HbA_{1c}, con una metodica standardizzata IFCC, deve essere prescritto alla prima visita in gravidanza e ripetuto ogni 1-2 mesi, con l'obiettivo di raggiungere valori <42 mmol/mol (<6,0%).

(Livello della prova V, Forza della raccomandazione B)

E' necessario evitare la chetosi durante la gravidanza; sono, quindi, raccomandati controlli frequenti della chetonuria al risveglio, o in presenza di iperglicemia persistente (>180 mg/dl).

(Livello della prova V, Forza della raccomandazione B)

La terapia nutrizionale in gravidanza deve essere personalizzata, tenendo conto sia delle abitudini alimentari, culturali, etniche e dello stato economico della donna con diabete, 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)

In tutte le donne con GDM o diabete tipo 2 nelle quali l'obiettivo glicemico non è raggiungibile con la sola dieta deve essere prontamente instaurata la terapia insulinica. Gli antidiabetici orali non sono attualmente raccomandati in gravidanza, in quanto non sono disponibili dati sufficienti sulla loro sicurezza sul feto.

(Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B)

Durante la gravidanza possono essere mantenuti o introdotti in terapia gli analoghi rapidi dell'insulina aspart (**Livello della prova I, Forza della raccomandazione A**) e lispro (**Livello della prova I, Forza della raccomandazione A**), potenzialmente più efficaci dell'insulina umana regolare nel controllare l'iperglicemia postprandiale, con minor rischio di ipoglicemia (**Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B**). Non vi sono al momento sufficienti dati sull'uso in gravidanza dell'analogo rapido glulisina.

Il trattamento con gli analoghi ad azione ritardata può essere preso in considerazione per l'insulinizzazione della donna in gravidanza sia per quanto riguarda detemir (**Livello della prova II, Forza della raccomandazione B**), che glargine (**Livello della prova IV, Forza della raccomandazione B**), che insulina lispro protamina (**Livello della prova IV, Forza della raccomandazione B**).

Le donne con diabete pre-gestazionale tipo 1 devono essere trattate con plurime somministrazioni secondo schemi di terapia insulinica (basal-bolus), o con l'utilizzo del microinfusore (CSII). Anche nel diabete pre-gestazionale tipo 2 l'ottimizzazione del compenso rende generalmente necessaria l'adozione di una terapia insulinica intensiva.

(Livello della prova I, Forza della raccomandazione A)

Diabete gestazionale

Le donne con diabete gestazionale devono essere sottoposte a un trattamento efficace allo scopo di evitare gli effetti negativi dell'iperglicemia sul feto.

(Livello della prova II, Forza della raccomandazione B)

L'autocontrollo glicemico deve essere iniziato immediatamente dopo la diagnosi di diabete gestazionale. Nelle forme trattate con sola dieta possono essere utilizzati schemi semplificati a "scacchiera", mentre protocolli intensificati, del tutto analoghi a quelli indicati per il diabete pre-gestazionale, devono essere applicati in tutte le forme di diabete insulino-trattato.

(Livello della prova V, Forza della raccomandazione B)

Nelle donne con diabete gestazionale la terapia insulinica deve essere iniziata prontamente se gli obiettivi glicemici non sono raggiunti entro 2 settimane di trattamento con sola dieta.

(Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B)

Nel diabete gestazionale gli schemi insulinici devono essere individualizzati: sono possibili schemi a 1 o 2 iniezioni, tuttavia può essere necessario ricorrere al trattamento insulinico intensivo per raggiungere l'ottimizzazione della glicemia.

(Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B)

COMMENTO

Il documento fa riferimento prevalentemente, oltre che agli *Standard of Care* ADA 2014 (per la sola cura pre-concezionale) (1), al volume di *Technical reviews* della stessa ADA sulla gestione del diabete pregestazionale pubblicato nel 2008 (2), e successivamente sintetizzato su *Diabetes Care* in un *consensus statement* (3). Ci si è inoltre basati sulle posizioni espresse in questi anni dal gruppo di studio AMD-SID "Diabete e gravidanza", sulle *2013 Clinical Practice Guidelines* della Canadian Diabetes Association (4) e sulle *Guidelines of the French-Speaking Diabetes Society* (Société francophone du diabète [SFD]) del 2012 (5).

Dimensioni del problema

Negli ultimi anni si è osservato un significativo incremento del numero delle gravidanze complicate da diabete sia per l'incremento della frequenza del diabete tipo 2 in età riproduttiva (6-14), sia soprattutto per l'aumento delle diagnosi di GDM a seguito delle modificazioni delle modalità di diagnosi. Nella casistica dello studio HAPO, infatti, l'applicazione dei nuovi criteri IADPSG aveva portato a porre diagnosi di GDM in poco meno del 18% delle gravidanze esaminate; i primi dati disponibili nel nostro paese dopo l'adozione delle nuove raccomandazioni sembrano indicare una prevalenza non così elevata, ma comunque superiore di alcuni punti percentuali rispetto al 6-7% rilevato precedentemente.

Programma pre-concepimento

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. La mancata programmazione della gravidanza e la carenza di centri di riferimento dedicati (15) fa sì che la situazione italiana sia ancora lontana dagli standard ottimali indicati dalla dichiarazione di St Vincent: rendere l'outcome della gravidanza diabetica simile a quella della gravidanza fisiologica. Ciò spiega, almeno in parte, sia l'incidenza di malformazioni 5-10 volte maggiore nella popolazione diabetica rispetto la popolazione generale, sia l'elevata incidenza di parti pretermine e cesarei.

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 (16,17). Le principali malformazioni congenite si determinano nelle prime 7-8 settimane di gestazione (18). Un'analoga relazione esiste fra scompenso diabetico pre-concezionale e tasso di abortività precoce (19).

In considerazione del rischio di difetti del tubo neurale, già nella fase di programmazione della gravidanza è indicata l'assunzione di un supplemento di acido folico, al dosaggio di almeno 400 µg/die, da proseguire poi per l'intera durata della gestazione (20,21). In questo contesto, è da segnalare che le linee-guida NICE del 2008 suggeriscono (22) nelle donne diabetiche una posologia di 5 mg/die, da proseguire fino al termine del primo trimestre di gestazione, analogamente ad altre categorie a elevato rischio per questo tipo di embriopatia.

Studi non randomizzati hanno dimostrato la possibilità di ridurre significativamente l'incidenza di malformazioni con programmi di intervento pre-concezionali (16,17,23-26). 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% (27). In Italia, una indagine multicentrica ha evidenziato un insufficiente ricorso alla programmazione della gravidanza e alla contraccezione (28).

Un programma di educazione sui temi della riproduzione e della sessualità femminile deve dunque far parte del corrente approccio educativo rivolto a tutte le donne diabetiche in età fertile seguite nei centri diabetologici. Un counselling mirato deve portare a un'effettiva programmazione, da iniziare mesi prima del concepimento, coinvolgendo eventualmente anche il partner e tutte le figure professionali che sono a contatto con la paziente diabetica.

Il piano di programmazione della gravidanza deve comprendere diversi aspetti:

- Verifica della capacità di eseguire la terapia insulinica e adattarla ai valori della glicemia, di riconoscere e trattare le ipoglicemie, di praticare correttamente il monitoraggio glicemico domiciliare.
- Valutazione medica e laboratoristica dello stato di salute, screening della funzionalità tiroidea, studio delle complicanze. Si considerano controindicazioni alla gravidanza: malattia ischemica coronarica, retinopatia in fase attiva non trattata, ipertensione arteriosa grave, insufficienza renale (creatinina >3 mg/dl, filtrato glomerulare stimato 30 ml/min), gastroparesi diabetica.
- Valutazione psicosociale.
- Sospensione di farmaci potenzialmente tossici: ACE-inibitori, sartani, statine. E' stata dimostrata una tossicità degli ACE-inibitori già nelle prime settimane di gestazione (29); è quindi indicata la loro sospensione in fase di programmazione della gravidanza.
- Avvio alla terapia insulinica nelle pazienti in trattamento con ipoglicemizzanti orali. Mancano, infatti, a tutt'oggi evidenze certe sulla innocuità o meno di molte di queste sostanze nella fase della organogenesi.

L'ottimizzazione del controllo metabolico, con il perseguimento di valori di HbA_{1c} prossimi al range di normalità, richiede solitamente l'impostazione della terapia insulinica intensiva tipo basal-bolus (sempre nel diabete pre-gestazionale tipo 1, molto spesso nel diabete pre-gestazionale tipo 2) con plurisomministrazioni sottocutanee o mediante l'utilizzo del microinfusore (CSII).

Gli analoghi dell'insulina ad azione rapida aspart e lispro possono essere mantenuti o introdotti in terapia; anche l'uso degli analoghi ad azione ritardata, può essere preso in considerazione.

Devono essere programmate visite di controllo a cadenza orientativamente mensile da parte di un'équipe multidisciplinare comprendente, oltre al diabetologo, un infermiere esperto, un dietista e altre figure professionali richieste dalla situazione specifica.

Deve, inoltre, essere garantita un'efficace contraccezione fino all'ottimizzazione del compenso glicemico. Un documento con delle raccomandazioni su questo aspetto è stato elaborato dalla Società Italiana della Contraccezione in collaborazione col Gruppo Donna di AMD (30).

Gestione durante la gravidanza

Numerose evidenze dimostrano ormai in modo inequivocabile come l'iperglicemia materna nel corso della gravidanza comporti un aumentato rischio di morbidità e mortalità fetale (31); 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 morbidità materno fetale (32).

Obiettivi glicemici

Anche se recenti segnalazioni, basate sia sui risultati dello studio HAPO (33) che sul controllo intensificato su sangue capillare (34) o sull'uso del monitoraggio continuo del glucosio (35), 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 medico-scientifiche internazionali (**Tabella 32**).

Tabella 32. 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 (36-40).

La dieta deve essere personalizzata in relazione alle abitudini alimentari, culturali, etniche, allo stato economico e al BMI pre-gravidico (**Tabella 33**).

Tabella 33. Determinazione del fabbisogno energetico e incremento ponderale 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

E' importante ricordare che al fabbisogno energetico raccomandato nella **Tabella 33** devono essere aggiunte 340 kcal/die nel secondo trimestre di gravidanza e 450 kcal/die nel terzo trimestre

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 per prevenire le ipoglicemie notturne e la chetosi al mattino al risveglio.

Il rapporto fra i diversi macronutrienti prevede il 50% di carboidrati (complessi, a basso indice glicemico), il 20% di proteine, il 30% di lipidi (mono-poliinsaturi), e una quantità di fibre pari a 28 g/die. Per contenere le escursioni glicemiche postprandiali può essere presa in considerazione una riduzione della quota di carboidrati, che comunque non è consigliabile ridurre al di sotto del 40% per il rischio di chetonuria.

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 derivati si consiglia l'utilizzo di alimenti fortificati con calcio o di integratori; è da valutare anche l'eventuale supplementazione di ferro e si raccomanda l'utilizzo di sale iodato (40).

Sono sconsigliati l'assunzione di bevande alcoliche e di caffeina in quantità superiore a 300 mg/die (una tazzina di caffè espresso contiene da 30 a 50 mg di caffeina), che possono determinare ritardi della crescita fetale. E' 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 (0,7 U/kg nel 1 trimestre, 0,8 U/kg nel secondo e 0,9 U/kg nel 3 trimestre) (41). 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 36ma settimana (l'aumento complessivo può essere del 100% o maggiore); il profilo glicemico tende a stabilizzarsi con il progredire della gravidanza.

Schemi di terapia insulinica

Le donne con diabete pre-gestazionale tipo 1 devono essere trattate con plurisomministrazioni di insulina con schemi di tipo basal-bolus. E' necessaria l'impostazione di piani terapeutici individuali, tenendo conto dello schema in corso prima della gravidanza; una suddivisione indicativa del fabbisogno insulinico totale in gravidanza può comunque prevedere:

- insulina ad azione rapida preferenzialmente un analogo rapido 50% della dose giornaliera suddiviso in 3 boli preprandiali (1/3 + 1/3 + 1/3);
- insulina ad azione ritardata per l'insulinizzazione basale 50% della dose giornaliera in 1 o più somministrazioni/die in relazione alla durata d'azione e ai profili glicemici.

Anche in questo caso rimane essenziale l'adeguamento delle dosi in relazione al controllo glicemico giornaliero (42).

Iniziando una terapia insulinica in donne con diabete pre-gestazionale tipo 2 precedentemente in terapia orale, si può fare riferimento a una dose iniziale di 0,7 U/kg del peso attuale, con una suddivisione della dose totale analoga a quella indicata sopra per il diabete tipo 1 (43).

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 postprandiali (1,4,6). 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 (44-51) e dati del tutto rassicuranti sono stati ottenuti anche per aspart, in uno studio prospettico controllato randomizzato condotto su 322 gravide con diabete tipo 1, che non ha evidenziato un aumento delle complicazioni materne (52) o fetali e perinatali (53) nelle donne trattate con l'analogo, rispetto a quelle che utilizzavano insulina regolare umana. Si può quindi affermare che queste molecole possono essere usate con sicurezza in donne gravide; non vi sono invece, al momento, sufficienti dati sull'uso in gravidanza dell'analogo rapido glulisina, anche se studi sulla riproduzione animale non hanno rilevato alcuna differenza fra questo farmaco e l'insulina umana in termini di gravidanza, sviluppo embrio-fetale, parto, o sviluppo post-natale (1,4,6,54).

Negli ultimi anni sono aumentate le evidenze scientifiche anche sull'utilizzo in gravidanza degli analoghi ad azione ritardata (55). Per quanto concerne glargine, esistono diversi studi osservazionali (56,57) e caso-controllo retrospettivi (58,59), i quali non hanno riportato esiti avversi, aumento delle malformazioni o tossicità sul feto e sul neonato. Una metanalisi, condotta su oltre 700 donne in gravidanza, ha dimostrato che la glargine ha una sicurezza sul feto paragonabile alla NPH (60). Dati rassicuranti arrivano anche dallo studio che ha valutato il passaggio placentare della glargine (61), che è praticamente assente ai dosaggi che di solito si utilizzano in gravidanza.

Anche sull'utilizzo di detemir, vi sono nuove evidenze: sono stati pubblicati due studi osservazionali italiani (62,63) su piccole casistiche di donne in gravidanza col diabete mellito tipo 1 e, recentemente, un studio controllato randomizzato multicentrico (64,65). Lo studio ha valutato 310 donne affette da diabete tipo 1 randomizzate con detemir o NPH; il 48% aveva iniziato l'analogo detemir prima della gravidanza e il 52% entro le 8-12 settimane di gestazione. L'uso dell'analogo detemir ha evidenziato un significativo miglioramento delle glicemie a digiuno mentre per quanto riguarda i valori di emoglobina glicata ed episodi ipoglicemici non si sono osservate differenze con NPH. Per quanto concerne l'outcome fetale (abortività, mortalità perinatale e malformazioni congenite) non si sono osservate differenze significative tra detemir e NPH.

L'insulina lispro protamina ottenuta dalla protaminazione dell'analogo rapido lispro presenta un profilo d'azione simile all'NPH. Al momento un solo lavoro (66) e un abstract sono stati pubblicati (67) relativi all'uso della lisproprotamina in gravide con diabete tipo 2 e GDM evidenziando una non inferiorità della molecola rispetto a NPH.

Terapia insulinica con microinfusore

L'uso del microinfusore insulinico in gravidanza ha registrato negli ultimi anni un continuo incremento, soprattutto in fase di programmazione. Anche se i pochi trial clinici randomizzati (molto datati e condotti con strumenti di vecchia concezione) non erano stati in grado di dimostrare un effettivo vantaggio rispetto alla terapia multiniettiva, sia sul controllo metabolico sia sull'esito della gravidanza, alcuni recenti studi retrospettivi e caso-controllo hanno segnalato una maggiore stabilità glicemica, con ridotte escursioni e più rari episodi di ipoglicemia, probabilmente in conseguenza di un più fisiologico rilascio di insulina. E' inoltre segnalata un'ottima accettazione da parte delle pazienti, con ricadute positive sulla qualità di vita (68).

Una indagine multicentrica italiana ha valutato il grado di compenso metabolico e gli outcomes gravidici raggiunti con CSII rispetto a glargine, rilevando un compenso metabolico sovrapponibile, che comunque veniva raggiunto più precocemente con l'ausilio del microinfusore (69).

In base alle evidenze disponibili, al momento non vi è un'indicazione generalizzata all'uso di questi strumenti in gravidanza; essi possono tuttavia rappresentare una valida opzione in pazienti particolarmente complicate e instabili, meglio se applicati prima del concepimento, in fase di programmazione.

Prospettive interessanti paiono poi aprirsi con la disponibilità di sistemi integrati microinfusore/sensore del glucosio, che potrebbero permettere una maggiore aggressività terapeutica senza rischi aggiuntivi di ipoglicemia materna. Come detto più avanti nella sezione "monitoraggio metabolico", però, malgrado le esperienze cliniche positive riferite da molti Centri, mancano al momento evidenze forti a sostegno di un uso esteso di questi strumenti, che già ora, vanno comunque tenuti in considerazione per i casi più problematici (ad es. in presenza di *hypoglycemia unawareness*) (70).

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. Anche l'utilizzo del microinfusore durante il travaglio e il parto può essere utile a mantenere un buon compenso metabolico se l'equipe che segue la paziente durante il parto è stata formata alla gestione della pompa (71).

Nel post-partum si ha una rapida e brusca diminuzione del fabbisogno insulinico; la terapia insulinica non dovrà essere ripristinata prima di un'ora dal parto e solo quando i valori glicemici siano costantemente superiori a 140 mg/dl.

Monitoraggio metabolico

Tutte le donne con diabete in gravidanza devono praticare autocontrollo domiciliare della glicemia. Schemi di autocontrollo intensificato, con rilievi sia pre- sia postprandiali e notturni (6-8 punti/die) devono essere effettuati in tutte le forme di diabete insulino-trattato. La glicemia postprandiale è di estrema importanza e deve essere preferibilmente controllata dopo 1 ora dal pasto (72). Le raccomandazioni del documento AMD-SID sull'autocontrollo (73) indicano per il GDM in terapia dietetica uno schema a scacchiera con due controlli al giorno, suscettibili di aumento (7/8 determinazioni/die) in presenza di un non adeguato controllo metabolico e/o di terapia insulinica.

Dati contraddittori sono stati pubblicati sulla utilizzazione dei sistemi di monitoraggio continuo nella gestione terapeutica del diabete in gravidanza. Mentre, infatti, risultati incoraggianti sono venuti dall'applicazione di strumenti "professionali" a lettura retrospettiva, come guida all'adeguamento della terapia (74-76) e, soprattutto, come strumento educativo (77), l'unico trial randomizzato relativo al monitoraggio *real time* non ha evidenziato un vantaggio rispetto al SMBG in termini di controllo metabolico materno e di outcome perinatale (78). C'è però da notare che in questo studio i dati del glucosio interstiziale, per quanto visualizzati in tempo reale, erano ottenuti in modo intermittente, e interpretati successivamente in modo retrospettivo, senza sfruttare quindi appieno le caratteristiche "patient-oriented" proprie di un sistema di monitoraggio *real time* utilizzato continuativamente, che potrebbero invece risultare di grande utilità per il raggiungimento di una effettiva ottimizzazione metabolica.

Anche se non sufficientemente sensibile per guidare i frequenti adeguamenti terapeutici necessari in corso di gravidanza, il dosaggio dell'HbA_{1c}, effettuato ogni 1-2 mesi, può integrare il dato dell'autocontrollo glicemico nel definire il grado di compenso metabolico raggiunto. Va però considerato che i valori di normalità dell'HbA_{1c} nella donna gravida sono inferiori rispetto a quelli riscontrati fuori dalla gravidanza: secondo quanto emerso da uno studio multicentrico italiano nelle gestanti non diabetiche il parametro si situa su un valore mediano di 29 mmol/mol (4,8%), con range 13-39 mmol/mol (3,3-5,7%) (79). L'obiettivo da perseguire deve, pertanto, essere più basso di quello extragravidanza, e comunque <42 mmol/mol (<6%).

Una misurazione dell'HbA_{1c} effettuato alla prima visita fornisce indicazioni utili sul livello di compenso metabolico pre-concepimento, e di conseguenza sul rischio di aborto precoce e di malformazioni.

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 frequenti della chetonuria al risveglio, in caso di malattie intercorrenti, e comunque in presenza di valori glicemici persistentemente >180 mg/dl (80).

I controlli ambulatoriali diabetologici devono essere effettuati ogni 2 settimane o più spesso in caso di instabilità del controllo glicemico; visite più frequenti (settimanali) sono solitamente programmate nel 3° trimestre. In tutte le forme di diabete in gravidanza devono essere effettuati ogni mese il dosaggio dell'HbA_{1c} e a ogni visita l'esame completo delle urine. La presenza di piuria significativa richiede l'effettuazione di urinocoltura.

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

- controllo della funzionalità tiroidea (T4 libera, TSH) a inizio gravidanza, eventualmente da ripetere durante la gestazione;
- controllo delle complicanze microangiopatiche, che richiede una misurazione a ogni trimestre del VFG stimato e della escrezione urinaria di albumina; una valutazione del fundus oculi effettuata nel primo trimestre e, successivamente, secondo necessità;
- la funzione cardiaca deve essere tenuta sotto attento controllo.

Diabete gestazionale

Un evidente rapporto fra livelli glicemici e outcome della gravidanza è ormai chiaro anche nel diabete gestazionale. Due trial clinici randomizzati hanno infatti dimostrato come in questa patologia un intervento terapeutico efficace sia in grado di influire positivamente sull'esito della gravidanza, riducendo significativamente il rischio di complicazioni perinatali (81,82). Oltre a ciò, i risultati dello studio HAPO, pubblicati nel maggio 2008 (33), hanno documentato un rapporto lineare fra livelli glicemici e esiti ostetrici e neonatali anche in assenza di alterazioni maggiori della tolleranza glucidica.

La gestione clinica del diabete gestazionale è basata su terapia medica nutrizionale personalizzata, programma di attività fisica, e autocontrollo glicemico con misurazioni quotidiane, da iniziare immediatamente dopo la diagnosi. Se gli obiettivi glicemici non vengono raggiunti dopo 2 settimane di dieta seguita correttamente, deve essere iniziata la terapia insulinica. In questa decisione possono essere considerati anche parametri ecografici di crescita fetale, considerati indici indiretti di insulinizzazione fetale (73-86). In funzione dell'andamento glicemico, sono possibili schemi insulinici semplificati, con 1 o 2 iniezioni/die, tuttavia può essere necessario un approccio intensificato sovrapponibile a quello del diabete pre-gestazionale (7,54).

Prospettive future della ricerca

L'aumento della prevalenza del GDM, legata all'incremento del diabete tipo 2 e all'introduzione dei criteri IADPSG, rende indispensabile la ricerca di nuovi modelli assistenziali, di efficaci misure per la prevenzione e di opzioni terapeutiche alternative all'insulina, in maniera da rendere meno impegnativa per le donne e le strutture assistenziali la gestione della malattia, soprattutto nei paesi in via di sviluppo, dove la crescita è notevolissima.

Va peraltro considerato che il fenomeno è in buona parte dovuto, con i nuovi criteri diagnostici meno selettivi, all'inserimento nel campo patologico di una serie di alterazioni glicometaboliche in passato considerate come "borderline", e che questo determina quindi inevitabilmente una notevole eterogeneità all'interno della categoria nosografica "Diabete gestazionale".

Le opzioni possibili per affrontare questa situazione riguardano innanzitutto l'ambito della prevenzione, attraverso strategie miranti a modificare lo stile di vita prima della gravidanza, ma anche, nei casi diagnosticati, il ricorso a modalità di intervento più articolate che in passato. Sul primo punto un ambito cruciale è rappresentato, oltre che da un corretto incremento ponderale in gravidanza, dalla lotta all'obesità nella fase precedente il concepimento, poiché un elevato peso pregravidico condiziona negativamente la gestazione, anche delle donne con normale tolleranza glucidica (87-90). Gli strumenti che devono essere maggiormente implementati sono i programmi di educazione alla gravidanza, la corretta

alimentazione e la regolare attività fisica, permessa anche in gravidanza se non esistono specifiche controindicazioni (91-93).

Per quanto riguarda invece una possibile differenziazione della conduzione clinica, le questioni sul tappeto sono molteplici e vanno dalla scelta della struttura di riferimento alla quale fare afferire le donne, ai target di controllo glicemico da adottare, all'indicazione all'autocontrollo e alla sua gestione ottimale, alla frequenza dei controlli ambulatoriali diabetologici e ostetrici, degli esami di laboratorio, degli accertamenti ecografici, alla sede e alla modalità del parto. Alla base deve però esserci una individuazione di criteri condivisi che consentano una stratificazione del rischio di outcome sfavorevole, così da potere selezionare il livello di intensità di cura ritenuto più adeguato al singolo caso.

Infine, nei casi nei quali si renda necessaria una terapia farmacologica, si affacciano oggi nuove prospettive riguardo al possibile ricorso a farmaci alternativi all'insulina. Esistono ormai numerosi dati in letteratura sulla sicurezza ed efficacia di alcuni ipoglicemizzanti orali nella cura del GDM, in particolare della glibenclamide e della metformina, al punto che il loro uso viene raccomandato, pur con qualche distinguo, da diverse linee-guida (canadese, inglese, scozzese e IDF) o da società medico-scientifiche, come l'American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) (4,91-93). Una metanalisi ha confrontato l'efficacia e la sicurezza degli ipoglicemizzanti orali nei confronti dell'insulina in circa 1400 donne in gravidanza, rilevando risultati sovrapponibili in termini di controllo glicemico e outcomes materno-fetali (94). La metformina è il farmaco che mostra le prospettive migliori di impiego in gravidanza (95), e un trial clinico randomizzato australiano ne ha confermato la sicurezza fetale nel follow-up a 2 anni dal parto (96,97).

Sembrano poi promettenti i dati che riguardano la supplementazione di alcuni alimenti, utili nel migliorare l'azione insulinica, come la vitamina D e l'inositolo. Un trial clinico randomizzato europeo, al quale partecipano anche due centri italiani (98), si pone l'obiettivo di verificare l'efficacia dell'intervento sullo stile di vita e della supplementazione con la vitamina D nella prevenzione del diabete gestazionale. Anche la supplementazione con inositolo, da tempo utilizzata nelle donne con policistosi ovarica (PCOS), sembrerebbe efficace e sicura nel migliorare l'insulinoresistenza nel GDM. Due recenti trial clinici randomizzati italiani (99,100) hanno mostrato che l'inositolo può essere utile nella prevenzione del GDM, in donne a rischio per la malattia. Questi dati preliminari, se confermati su ampie casistiche, potrebbero prevedere l'utilizzo di questi supplementi insieme alle terapie tradizionali, soprattutto nelle forme con alterazioni più lievi del metabolismo glucidico (101-103).

Bibliografia

1. American Diabetes Association - Standards of Medical Care in Diabetes 2014. Detection and diagnosis of gestational Diabetes Diabetes Care 2014;37(Suppl 1):S14-S80
2. Kitzmiller JL, Block JM, Brown FM, et al. Managing preexisting diabetes and pregnancy. Alexandria, Virginia, American Diabetes Association, 2008
3. Kitzmiller JL, Block JM, Brown FM, et al. Managing preexisting diabetes and pregnancy. Summary of evidence and consensus recommendation for care. Diabetes Care 2008;31:1060-1079
4. Canadian Diabetes Association Clinical Practice Guidelines Expert Committee. Canadian Diabetes Association 2013 Clinical practice guidelines for the prevention and management of diabetes in Canada - Diabetes in Pregnancy. Can J Diabetes 2013;37:S168-S183
5. Bismuth E, Bouche C, Caliman C, et al. Vambergue. Management of pregnancy in women with type 1 diabetes mellitus: Guidelines of the French-Speaking Diabetes Society (Société francophone du diabète [SFD]). Diabetes & Metabolism 2012;38:205-216
6. Endocrine Society's Clinical Guidelines. diabetes and Pregnancy. J Clin Endocrinol Metab 2013;98:4227-4249
7. Metzger B, Buchanan TA, Coustan DR, et al. Summary and recommendations of the Fifth International Workshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus. Diabetes Care 2007;30:S251-S260
8. 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 2
9. Lapolla A, Dalfrà MG, Lencioni C, et al. Epidemiology of Diabetes in pregnancy: a review of italian data. Diabetes Nutr Metab 2004;17:358-367
10. Buckley BS, Harreiter J, Damm P, et al. Gestational diabetes mellitus in Europe: prevalence, current screening practice and barriers to screening. A review. Diabet Med 2012;29:844-854

11. Lapolla A, Dalfrà MG, Ragazzi E, et al. New International Association of the diabetes and Pregnancy Study Groups (IADPSG) recommendations for diagnosing gestational Diabetes compared with former criteria: a retrospective study on pregnancy outcome. *Diabet Med* 2011;28:1074-7
12. Corrado F, D'Anna R, Cannata ML, et al. Correspondence between first-trimester fasting glycaemia, and oral glucose tolerance test in gestational Diabetes diagnosis. *Diabetes Metab* 2012;38:458-61
13. Pintaudi B, Di Vieste G, Corrado F, et al. Improvement of selective screening strategy for gestational Diabetes through a more accurate definition of high risk groups. *Eur J Endocrinol* 2013;170:87-93
14. Lapolla A, Dalfrà MG, Fedele D. Pregnancy complicated by type 2 diabetes: An emerging problem. *Diabetes Res Clin Pract* 2008;80:2-7
15. Bonomo M, Lapolla A, Mannino D, et al. Care of Diabetes in pregnancy in Italy: structural and organizational aspects. *Diabet Med* 2008;25:379-380
16. Kitzmiller JL, Gavin LA, Gin GD, et al. Preconception care of Diabetes: glycemic control prevents congenital anomalies. *JAMA* 1991;265:731-736
17. Mills JL, Baker L, Goldman AS. Malformations in infants of diabetic mothers occur before the seventh week. Implications for treatment. *Diabetes* 1979;28:292-293
18. Kitzmiller JL, Buchanan TA, Kjos S, et al. Pre-conception care of Diabetes, congenital malformations, and spontaneous abortions. *Diabetes Care* 1996;19:514-541
19. American Diabetes Association - Preconception Care of woman with Diabetes in pregnancy. *Diabetes Care* 2004;27(Suppl 1):S76-78
20. Bailey LB, Rumpersaud GC, Kauwell GPA. Folic acid supplements and fortification affects the risk for neural tube defects, vascular disease and cancer: evolvine science. *J Nutr* 2003;133:1961S-1968S
21. Wilson RD. Pre-conception vitamin/folic acid supplementation 2007: the use of folic acid in combination with a multivitamin supplement for the prevention of neural tube defects and other congenital anomalies. *J Obstet Gynaecol Can* 2007;29:1003-1026
22. National Institute for Clinical Excellence: Diabetes in pregnancy. London: NICE, 2008 (CG63). Accessibile al: www.nice.org.uk/CG63 (visitato il 31/10/2013)
23. Goldman JA, Dicker D, Feldberg D, et al. Pregnancy outcome in patients with insulin-dependent diabetes mellitus with preconceptional diabetic control: a comparative study. *Am J Obstet Gynecol* 1986;155:293-97
24. Rosenn B, Miodovnik M, Combs CA, et al. Pre-conception management of insulin-dependent Diabetes: improvement of pregnancy outcome. *Obstet Gynecol* 1991;77:846-849
25. Tchobroutsky C, Vray MM, Altman JJ. Risk/benefit ratio of changing late obstetrical strategies in the management of insulin-dependent diabetic pregnancies: a comparison between 1971-1977 and 1978-1985 periods in 389 pregnancies. *Diabetes Metab* 1991;17:287-294
26. Willhoite MB, Bennert HW Jr, Palomaki GE, et al. The impact of preconception counseling on pregnancy outcomes: the experience of the Maine Diabetes in Pregnancy Program. *Diabetes Care* 1993;16:450-455
27. Diabetes and Pregnancy Group France: French multicenter survey of outcome of pregnancy in women with pregestational Diabetes *Diabetes Care* 2003;26:2990-2993
28. Napoli A, Colatrella A, Botta R, et al.; Italian Diabetic Pregnancy Study Group (SID). Contraception in diabetic women: an Italian study. *Diabetes Res Clin Pract* 2005;67:267-72
29. Cooper WO, Hernandez-Diaz S, Arbogast PG, et al. Major congenital malformations after first-trimester exposure to ACE inhibitors. *N Engl J Med* 2006;354:2443-2451
30. Raccomandazioni per la contraccezione nelle donne con diabete. Accessibile al: http://www.aemmedi.it/files/Linee-guida_Raccomandazioni/2013/Contraccezione_nelle_Donne_con_Diabete_definitivo%20rev%2011-7-13.pdf (visitato il 31/10/13)
31. DCCT: pregnancy outcome in the diabetes control and complication trials. *Am J Obstet Gynecol* 1996;174:1343-53
32. Casson IF, Clarke CA, Howard CV, et al. Outcomes of pregnancy in insulin dependent diabetic women: results of a five year population cohort study. *BMJ* 1997;315:275-278
33. The HAPO Study Cooperative Research Group. Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes. *N Engl J Med* 2008;358:1991-2002
34. Parretti E, Mecacci F, Papini M, et al. Third-trimester maternal glucose levels from diurnal profiles in nondiabetic pregnancies: correlation with sonographic parameters of fetal growth. *Diabetes Care* 2001;24:1319-1323
35. Yogev Y, Ben Haroush A, Chen R, et al. Diurnal glycemic profile in obese and normal weight non diabetic pregnant women. *Am J Obstet Gynecol* 2004;191:949-953
36. Di Cianni G, Fatati G, Lapolla A, et al. La terapia dietetica nella gravidanza diabetica. AMD, ADI, SID 2006. Accessibile al: www.aemmedi.it/files/Linee-guida_Raccomandazioni/2006/2006-terapia-dietetica-gravidanza-diabetica.pdf (visitato il 31/10/2013)
37. Kennedy E, Meyers L. American Dietetic Association. Position of the American Dietetic Association nutrition and lifestyle for a healthy pregnancy outcome. *J Am Dietet Assoc* 2002;102:1479-1488
38. 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
39. LARN revisione 2012 atti XXXV Congresso Nazionale SINU Bologna 22-23 ottobre 2012
40. Ministero della Salute. Gravidanza e allattamento. Accessibile al: www.salute.gov.it/imgs/C_17_pagineAree_1000_listaFile_itemName_7_file.pdf (visitato il 31/10/2013)
41. 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;359-378
42. 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
 43. Jovanovic L, Kitzmiller JL. Insulin therapy in pregnancy. In: Hod M, Jovanovic L, Di Renzo GC, et al., eds. Textbook of Diabetes in Pregnancy 2nd ed. London: Informa Healthcare; 2008:205-216
 44. Jovanovic L, Ilic S, Pettitt DJ, Hugo K, et al. Bastyr EJ 3rd. Metabolic and immunologic effects of insulin lispro in gestational diabetes. *Diabetes Care* 1999;22:1422-7
 45. Lapolla A, Dalfrà M, Fedele D. Insulin therapy in pregnancy complicated by Diabetes: are insulin analogs a new tool? *Diabetes Metab Res Rev* 2005;21:241-252
 46. Lapolla A, Dalfrà MG, Spezia R, et al. Outcome of pregnancy in type 1 diabetic patients treated with insulin lispro or regular insulin: an Italian experience. *Acta Diabetol* 2008;45:61-66
 47. Carr KJ, Idama TO, Masson EA, et al. A randomised controlled trial of insulin lispro given before or after meals in pregnant women with type 1 diabetes--the effect on glycaemic excursion. *J Obstet Gynaecol* 2004;24:382-6
 48. Cypryk K, Sobczak M, Pertyńska-Marczewska M, et al. Pregnancy complications and perinatal outcome in diabetic women treated with Humalog (insulin lispro) or regular human insulin during pregnancy. *Med Sci Monit* 2004;10:PI29-32
 49. Persson B, Swahn ML, Hjertberg R, et al. Insulin lispro therapy in pregnancies complicated by type 1 diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract* 2002;58:115-21
 50. Di Cianni G, Volpe L, Ghio A, et al. Maternal metabolic control and perinatal outcome in women with gestational diabetes mellitus treated with lispro or aspart insulin: comparison with regular insulin. *Diabetes Care* 2007;30:e11
 51. Mecacci F, Carignani L, Cioni R, et al. Maternal metabolic control and perinatal outcome in women with gestational Diabetes treated with regular or lispro insulin: comparison with non-diabetic pregnant women. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2003;111:19-24
 52. Mathiesen E, Kinsley B, Amiel SA, et al. Maternal glycemic control and hypoglycemia in type 1 diabetic pregnancy: a randomized trial of insulin aspart versus human insulin in 322 pregnant women. *Diabetes Care* 2007;30:771-776
 53. Hod M, Damm P, Kaaja R, et al.; the Insulin Aspart Pregnancy Study Group. Fetal and perinatal outcomes in type 1 diabetes pregnancy: a randomized study comparing insulin aspart with human insulin in 322 subjects. *Am J Obstet Gynecol* 2008;198:186.e1-186.e7
 54. Durmald CP. Insulin analogues in the treatment of gestational diabetes mellitus. *Clin Obstet Gynecol* 2013;56:816-826
 55. Lambert K, Holt RI. The use of insulin analogues in pregnancy. *Diabetes, Obesity & Metabolism* 2013;15:888-900
 56. Di Cianni G, Torlone E, Lencioni C, et al. Perinatal outcomes associated with the use of glargine during pregnancy. *Diabet Med* 2008;25:993-996
 57. Gallen IW, Jaap AJ, Roland JM, et al. Survey of glargine use in 115 pregnant women with type 1 diabetes. *Diabet Med* 2008;25:165-169
 58. Price N, Bartlett C, Gillmer MD. Use of insulin glargine during pregnancy: a case-control pilot study. *BJOG* 2007;114:453-457
 59. Poyhonen-Alho M, Roennemaa T, Saltevo J, et al. Use of insulin glargine during pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2007;86:1171-1174
 60. Lepercq J, Lin J, Hall GC, et al. Meta-analysis of maternal and neonatal outcomes associated with the use of insulin glargine versus NPH Insulin during pregnancy. *Obstetrics and gynecology International* 2012;2012:649070
 61. Pollex EK, Feig DS, Lubetsky A, et al. Insulin glargine safety in pregnancy: a transplacental transfer study. *Diabetes Care* 2010;33:29-33
 62. Lapolla A, Di Cianni G, Bruttomesso D, et al. Use of insulin detemir in pregnancy: a report on 10 type 1 diabetic women. *Diabetic Medicine* 2009;26:1181-1182
 63. Sciacca L, Marotta V, Insalaco F, et al. Use of insulin detemir during pregnancy. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2010;20:e15-e16
 64. Mathiesen ER, Hod M, Ivanisevic M, et al.; Detemir in Pregnancy Study Group. Maternal efficacy and safety outcomes in a randomized, controlled trial comparing insulin detemir with NPH insulin in 310 pregnant women with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2012;35:2012-7
 65. Hod M, Mathiesen ER, Jovanović L, et al. A randomized trial comparing perinatal outcomes using insulin detemir or neutral protamine Hagedorn in type 1 diabetes. *The journal of maternal-fetal & neonatal medicine: the official journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal. Obstetricians* 2014;27:7-13
 66. Colatrella A, Visalli N, Abbruzzese S, et al. Comparison of insulin lispro protamine suspension with NPH insulin in pregnant women with type 2 and gestational diabetes mellitus: maternal and perinatal outcomes. *Int J Endocrinol* 2013;2013:151975
 67. MG Dalfrà, A Filippi, A Soldato, et al. Preliminary data on pregnancy outcome of diabetic mothers treated with basal insulin lispro-protamine in a multicenter study in northeast of Italy. *Diabetologia* 2013;56:S505
 68. Gabbe SG, Holing E, Temple P. et al. 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
 69. Bruttomesso D, Bonomo M, Costa S, et al.; Italian Group for Continuous Subcutaneous Insulin Infusion in

- Pregnancy. Type 1 diabetes control and pregnancy outcomes in women treated with continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) or with insulin glargine and multiple daily injections of rapid-acting insulin analogues (glargine-MDI). *Diabetes Metab* 2011;37:426-31
70. Murphy HR, Rayman G, Lewis K, et al. Effectiveness of continuous glucose monitoring in pregnant women with Diabetes: randomised clinical trial. *BMJ* 2008;25;337:a1680
71. Fresa R, Visalli N, Di Blasi V, et al. Experiences of continuous subcutaneous insulin infusion in pregnant women with type 1 diabetes during delivery from four Italian centers: a retrospective observational study. *Diabetes Technol Ther* 2013;15:328-34
72. De Veciana M, Major C, Morgane T. Postprandial versus preprandial blood glucose monitoring in women with gestational Diabetes requiring insulin therapy. *N Engl J Med* 1995;333:1237-1241
73. AMD-SID. Raccomandazione per l'autocontrollo. Accessibile al: www.aemmedi.it/files/Linee-guida_Raccomandazioni/2013/RACCOMANDAZIONI%20%20PER%20L'AUTOCONTROLLO-signed.pdf (visitato il 31/10/2013)
74. Yogev Y, Ben-Haroush A, Chen R, et al. Continuous glucose monitoring for treatment adjustment in diabetic pregnancies - a pilot study. *Diabet Med* 2003;20:558-62
75. Kestilä KK, Ekblad UU, Rönnemaa T. Continuous glucose monitoring versus self-monitoring of blood glucose in the treatment of gestational diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract* 2007;77:174-9
76. McLachlan K, Jenkins A, O'Neal D. The role of continuous glucose monitoring in clinical decision-making in Diabetes in pregnancy. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2007;47:186-90
77. Murphy HR, Rayman G, Lewis K, et al. Effectiveness of continuous glucose monitoring in pregnant women with Diabetes: randomised clinical trial. *BMJ* 2008;337: a1680
78. Secher AL, Ringholm L, Andersen HU, et al. The effect of Real-Time Continuous Glucose Monitoring in pregnant women with Diabetes - A randomized controlled trial. *Diabetes Care* 2013;36:1877-1883
79. Mosca A, Paleari R, Dalfrà MG, et al. Reference intervals for hemoglobin A1c in pregnant women: data from an Italian multicenter study. *Clin Chem* 2006;2:1138-1143
80. Jovanovic L. Medical management of pregnancy complicated by Diabetes ADA, Alexandria, Virginia. 4th ed
81. Crowther CA, Hiller JE, Moss JR, et al.; for the Australian Carbohydrates Intolerance Study in Pregnant Women (ACHOIS) Trial Group. Effect of treatment of gestational diabetes mellitus on pregnancy outcomes. *N Engl J Med* 2005;352:2477-2486
82. Landon MB, Spong CY, Thom E. A multicenter, randomized trial of treatment for mild gestational diabetes. *N Engl J Med* 2009;361:1339-1348
83. Kjos S, Schaefer-Graf U, Sardesi S, et al. A randomized controlled trial using glycemic plus fetal ultrasound parameters versus glycemic parameters to determine insulin therapy in gestational Diabetes with fasting hyperglycemia. *Diabetes Care* 2001;24:1904-1910
84. Schaefer-Graf UM, Kjos S, Fauzan OH, et al. 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
85. Bonomo M, Cetin I, Pisoni MP, et al. Flexible treatment of gestational Diabetes modulated on ultrasound evaluation of intrauterine growth: a controlled randomized clinical trial. *Diabetes Metab* 2004;30:237-244
86. Kjos SJ, Schaefer-Graf U. Modified therapy for gestational Diabetes using high-risk and low-risk fetal abdominal circumference growth to select strict versus relaxed maternal glycemic targets. *Diabetes Care* 2007;30(Suppl 2):S200-205
87. HAPO Study Cooperative Research Group. Hyperglycaemia and Adverse Pregnancy Outcome (HAPO) Study: associations with maternal body mass index. *BJOG* 2010;117:575-84
88. Lapolla A, Bonomo M, Dalfrà MG, et al.; GISOGD. Prepregnancy BMI influences maternal and fetal outcomes in women with isolated gestational hyperglycaemia: a multicentre study. *Diabetes Metab* 2010;36:265-70
89. Di Benedetto A, D'Anna R, Cannata ML, et al. Effects of prepregnancy body mass index and weight gain during pregnancy on perinatal outcome in glucose-tolerant women. *Diabetes Metab* 2012;38:63-7
90. Lapolla A, Marangon M, Dalfrà MG, et al. Pregnancy out come in morbidly obese women before and after laparoscopic gastric banding. *Obes Surg* 2010 Jun 4
91. SIGN guideline n. 116. Management of Diabetes. Accessibile al: www.sign.ac.uk/pdf/sign116.pdf (visitato il 31/10/2013)
92. IDF global guideline on pregnancy and diabetes. Accessibile al: www.idf.org/guidelines/pregnancy-and-diabetes (visitato il 31/10/2013)
93. Gestational diabetes mellitus. Practice Bulletin No. 137. American College of Obstetricians and Gynecologists. *Obstet Gynecol* 2013;122:406-16. Accessibile al: www.mfmsm.com/media_pages/MFM-Gestational-Diabetes-Mellitus.pdf (visitato il 31/10/13)
94. Dhulkotia JS, Ola B, Fraser R, et al. Oral hypoglycemic agents vs insulin in management of gestational Diabetes: a systematic review and metanalysis. *Am J Obstet Gynecol* 2010;203:457.e1-9
95. Gui J, Liu Q, Feng L. Metformin vs insulin in the management of gestational Diabetes: a meta-analysis. *PLoS One* 2013;27;8:e64585
96. Rowan JA, Hague WM, Gao W, et al.; MiG Trial Investigators. Metformin versus insulin for the treatment of gestational diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:2003-2015
97. Rowan JA, Rush EC, Obolonkin V, et al. Metformin in gestational Diabetes: the offspring follow-up (MiG TOFU): body composition at 2 years of age. *Diabetes Care* 2011;34:2279-84
98. Jelsma JG, van Poppel MN, Galjaard S, et al. DALI: Vitamin D and lifestyle intervention for gestational diabetes mellitus (GDM) prevention: an european multicentre, randomised trial - study protocol. *BMC Pregnancy*

Childbirth 2013;13:142

99. D'Anna R, Scilipoti A, Giordano D, et al. Myo-inositol supplementation and onset of gestational diabetes mellitus in pregnant women with a family history of type 2 diabetes: a prospective, randomized, placebo-controlled study. *Diabetes Care* 2013;36:854-7

100. Matarrelli B, Vitacolonna E, D'Angelo M, et al. Effect of dietary myo-inositol supplementation in pregnancy on the incidence of maternal gestational diabetes mellitus and fetal outcomes: a randomized controlled trial. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2013;26:967-72

101. Han S, Middleton P, Crowther CA. Exercise for pregnant women for preventing gestational diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;11:7

102. Exercise during pregnancy and the postpartum period. ACOG Committee Opinion No. 267. American College of Obstetricians and Gynecologists. *Obstet Gynecol* 2002;99:171-173

103. Coustan DR. Can a dietary supplement prevent gestational diabetes mellitus? *Diabetes Care* 2013;36:777-9

C. CURA DEL DIABETE NELLE PERSONE ANZIANE

RACCOMANDAZIONI

Il compenso glicemico e il trattamento ipoglicemizzante

Nei diabetici anziani gli obiettivi glicemici dovrebbero essere individualizzati. Gli obiettivi di emoglobina glicata potranno essere ambiziosi (<7%-7,5%; 53-58 mmol/mol) per pazienti autosufficienti, in condizioni generali buone e aspettativa di vita di almeno 8-10 anni.

(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 (<8,0-8,5%; 64-69 mmol/mol).

(Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B)

Gli obiettivi metabolici vanno perseguiti in sicurezza, evitando o cercando di ridurre al minimo il rischio di ipoglicemia. Non è raccomandato il perseguimento di una glicemia a digiuno <108 mg/dl e si sconsiglia di iniziare un trattamento ipoglicemizzante se la glicemia a digiuno non è stabilmente >126 mg/dl.

(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 glibenclamide.

(Livello della prova IV, Forza della raccomandazione A)

La gliclazide è la sulfanilurea da preferire, in quanto associata a un rischio minore di ipoglicemia.

(Livello della prova II, Forza della raccomandazione B)

In diabetici anziani la metformina è utilizzabile con cautela fino a un VFG stimato di 30 ml/min¹/1,73 m², purché siano attentamente considerati i fattori di rischio di peggioramento della funzione renale; al di sotto di tali valori non è opportuno l'uso di metformina.

(Livello della prova IV, Forza della raccomandazione B)

In diabetici anziani trattati con metformina il controllo del filtrato glomerulare stimato dovrebbe essere effettuato almeno una volta all'anno e in occasione di ogni incremento posologico.

(Livello della prova VI, Forza della raccomandazione 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)

Antropometria, valutazione nutrizionale, composizione corporea, fabbisogni energetici

Il BMI è inadatto a valutare lo stato nutrizionale dell'anziano in quanto lo sovrastima e un BMI stabile in un anziano, la cui statura si riduce, rischia di mascherare una malnutrizione.

(Livello della prova IV, Forza della raccomandazione B)

Nell'anziano, come nell'adulto, l'obesità è patogena ma la morbidità, la disabilità e la mortalità sono correlate alla circonferenza addominale e non al BMI. La circonferenza addominale è meno condizionata dalla statura e correla con la obesità viscerale e con il rischio cardiometabolico a essa legato.

(Livello della prova IV, Forza della raccomandazione B)

Nell'anziano diabetico è preferibile utilizzare una valutazione nutrizionale più approfondita utilizzando il Mini-Nutritional Assessment (MNA). Il test è in grado di identificare i soggetti malnutriti e quelli a rischio di malnutrizione fornendo l'indicazione a un intervento nutrizionale.

(Livello della prova IV, Forza della raccomandazione B)

Sono da evitare le diete eccessivamente ipocaloriche che possono contribuire a compromettere lo stato nutrizionale nelle persone anziane. Non è quindi opportuno scendere al disotto delle 1300-1400 kcal nelle donne e delle 1500-1600 kcal negli uomini.

(Livello della prova IV, Forza della raccomandazione B)

Il rischio cardiovascolare e il trattamento farmacologico

Alla prima visita in tutti i pazienti, compresi gli anziani con diabete, deve essere eseguita una valutazione del rischio cardiovascolare.

(Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B)

Nei diabetici anziani con dislipidemia è necessario correggere le anomalie del quadro lipidico, compatibilmente con una valutazione complessiva dello stato di salute del paziente. Il trattamento dovrà essere attentamente ponderato in prevenzione primaria nell'evenienza di breve aspettativa di vita (<2-3 anni).

(Livello della prova II, Forza della raccomandazione B)

Nella popolazione anziana diabetica si raccomandano valori di colesterolo LDL <100 mg/dl.

(Livello della prova I, Forza della raccomandazione A)

Un ulteriore abbassamento dei valori (<70 mg/dl di colesterolo LDL) deve essere preso in considerazione per anziani con severa malattia cardiovascolare in atto (pregresso IMA, pregresso ictus oppure importante vasculopatia).

(Livello della prova I, Forza della raccomandazione A)

Nella popolazione anziana diabetica l'obiettivo pressorio deve prevedere il raggiungimento di valori <150/90 mmHg

(Livello della prova I, Forza della raccomandazione A)

Un ulteriore abbassamento dei valori pressori (<140/mmHg di sistolica e <80 mmHg di diastolica) può essere preso in considerazione per anziani di età inferiore a 80 anni, in buone condizioni, se il trattamento è tollerato.

(Livello della prova VI; Forza della raccomandazione B)

Non è raccomandabile una riduzione inferiore a 70 mmHg di pressione diastolica, soprattutto nei pazienti con VFG <60 ml/min.

(Livello della prova IV, Forza della raccomandazione A)

Tutte le classi di farmaci antiipertensivi possono essere utilizzate negli anziani diabetici; ACE-inibitori e ARB possono essere preferiti in presenza di proteinuria e microalbuminuria, i diuretici e i calcioantagonisti possono essere preferiti nell'ipertensione sistolica isolata.

(Livello della prova I, Forza della raccomandazione A)

I soggetti in età avanzata possono manifestare una scarsa tolleranza alla riduzione dei valori pressori (in particolare in caso di pregressi episodi sincopali, cadute a terra e ipotensione ortostatica); il trattamento antipertensivo dovrebbe essere instaurato e titolato gradualmente.

(Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B)

In diabetici anziani in terapia con ACE-inibitori o con sartani dovrebbero essere effettuati controlli della creatininemia con calcolo del filtrato glomerulare stimato e della potassiemia entro 1-2 settimane dall'inizio della terapia, a ogni incremento posologico e, comunque, almeno annualmente.

(Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B)

In diabetici anziani in terapia con tiazidici o diuretici dell'ansa dovrebbero essere effettuati controlli di sodiemia e potassiemia entro 1-2 settimane dall'inizio della terapia, a ogni incremento posologico e, comunque, almeno annualmente.

(Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B)

La valutazione funzionale

Il paziente anziano con diabete tipo 2 dovrebbe ricevere una valutazione multidimensionale geriatrica e una valutazione delle sindromi geriatriche.

(Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B)

La valutazione deve includere la misura delle funzioni globale/fisica, cognitiva e affettiva.

(Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B)

La valutazione funzionale deve essere completata da un accertamento delle 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 socioeconomico e culturale, consigli sul contenuto della dieta e sui potenziali benefici derivanti da una riduzione ponderale. 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 es. con un'aumentata difficoltà nella cura di sé).

(Livello della prova III, Forza della raccomandazione B)

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 III, Forza della raccomandazione B)

Durante la valutazione iniziale, il diabetico anziano dovrebbe essere interrogato sulla eventuale presenza di dolore cronico.

(Livello della prova VI, Forza della raccomandazione C)

Pazienti ospiti in residenza sanitaria assistenziale e in casa di riposo

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)

L'assistenza ai pazienti diabetici anziani ospiti nelle residenze sanitarie assistenziali (RSA) e nelle case di riposo dovrebbe:

- Garantire il massimo livello di qualità di vita e di benessere, evitando di sottoporre i pazienti a interventi medici e terapeutici non appropriati e/o superflui.
- Prevedere un piano di cura "individualizzato" per ogni ospite con il diabete e una sua revisione periodica.
- Fornire supporto per consentire ai pazienti di gestire la propria condizione diabetica, ove ciò sia possibile e utile.
- Assicurare un piano nutrizionale e dietetico bilanciato al fine di prevenire uno stato malnutritivo (in eccesso e in difetto).
- Prevedere un adeguato piano formativo per il personale medico/infermieristico e di assistenza con verifiche preferibilmente annuali.
- Prevedere la presenza di semplici protocolli per la gestione delle ipo e delle iperglicemie.
- 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.
- Raggiungere un controllo metabolico soddisfacente evitando sia l'iperglicemia sia l'ipoglicemia, consentendo il massimo livello di funzione fisica e cognitiva.
- Prevedere 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

Definizione - Dimensioni del problema

La locuzione "anziano con diabete mellito" è un termine generico che sottintende una grande varietà di situazioni: la malattia diabetica può essere di nuova insorgenza in età senile oppure può essere stata diagnosticata molti anni prima; possono essere presenti o meno complicanze micro- e macrovascolari; possono coesistere fragilità, comorbidità o disabilità che condizionano diverse aspettative di vita (1). Fondamentale nell'approccio alla cura il

contesto culturale, economico e sociale del paziente, che può influenzare in maniera significativa gli obiettivi e la strategia terapeutica.

La fragilità è una sindrome multidimensionale derivante dall'interazione complessa fra variabili sociali, biologiche e psicologiche, predisponente a una maggiore vulnerabilità, al declino funzionale, a cadute, ospedalizzazione e morte. In Italia viene definita "anziana" la persona di età compresa tra i 65 e i 75 anni, "vecchia" quella con un'età superiore a 75 anni e fino a 85 anni; grande vecchio è la persona con più di 85 anni (2).

Il diabete mellito è una patologia molto frequente nell'anziano con percentuali di prevalenza che possono essere anche superiori al 20% in persone ultrasessantenni. Negli ultimi 10 anni c'è stato un progressivo incremento della prevalenza della malattia nella popolazione di età superiore ai 65 anni, in particolare nelle fasce di età più avanzata (3-4).

Questo dato trova conferma negli *Annali* AMD 2011 che hanno valutato 414.814 soggetti con diabete tipo 2 visitati nell'anno 2009 in 236 Servizi di diabetologia italiani; 165.388 pazienti avevano un'età inferiore a 65 anni, 144.965 avevano un'età compresa tra 65 e 75 anni, 104.461 avevano un'età superiore a 75 anni. Ne risulta che i pazienti affetti da diabete mellito con età >a 65 anni rappresentano circa il 60% dei pazienti assistiti dai Centri diabetologici italiani (5).

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 (6).

OBIETTIVI TERAPEUTICI

Controllo glicemico

Obiettivi individualizzati

Sono al momento pochi gli studi clinici controllati sui benefici a lungo termine di uno stretto controllo glicemico nei soggetti diabetici in età senile.

L'analisi dei dati dello studio UKPDS su pazienti diabetici tipo 2 nel range di età più elevato, con minima comorbidità, 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 (7-8). Sulla base di tali dati, le persone diabetiche in età 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.

In soggetti diabetici anziani di età più avanzata, più fragili, affetti da comorbidità, e conseguente riduzione dell'aspettativa di vita, è opportuna l'identificazione di un obiettivo glicemico meno restrittivo. Possono pertanto essere proposti obiettivi di HbA_{1c} più stringenti 53-58 mmol/mol (<7-7,5%) per pazienti autosufficienti, con condizioni generali buone e aspettativa di vita di almeno 8-10 anni; obiettivi meno restrittivi 64-69 mmol/mol (<8,0-8,5%) per pazienti più fragili con importanti comorbidità o con una aspettativa di vita breve (9-10). Valori di HbA_{1c} <75 mmol/mol (9%) non si associano generalmente a sintomi di iperglicemia (11) e, in un recente studio longitudinale si è osservato che negli anziani con breve aspettativa di vita, si ottenevano, dopo 2 anni, maggiori benefici perseguendo valori di HbA_{1c} tra 64-74 mmol/mol (8,0-8,9%) rispetto a valori di HbA_{1c} tra 53 e 63 mmol/mol (7,0-7,9%) (12).

Gli obiettivi metabolici dovranno essere perseguiti in sicurezza, evitando o cercando di ridurre al minimo il rischio di ipoglicemia; si sconsiglia il perseguimento di una glicemia a digiuno <108 mg/dl e di non iniziare un trattamento ipoglicemizzante se la glicemia a digiuno non è stabilmente >126 mg/dl (1).

Autocontrollo

Mentre c'è accordo fra gli esperti sul valore dell'autocontrollo glicemico nelle persone con diabete tipo 2 trattate con insulina (13), scarse sono le evidenze cliniche sulla sua utilità in soggetti trattati con sola dieta o con ipoglicemizzanti orali (14). E' 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 dovrà comunque essere modulata sulla base delle esigenze di ogni singolo paziente (15).

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 (16). Negli anziani, la decisione di iniziare la terapia con statine dovrebbe essere basata sulla stima individuale del rischio cardiovascolare a dieci anni, sull'aspettativa di vita, e sulla qualità della vita.

Uno studio disegnato *ad hoc* per valutare i benefici di un intervento farmacologico in prevenzione primaria sull'ipercolesterolemia nella popolazione anziana (anche se non specifico per la popolazione diabetica) è lo studio PROSPER (17) che ha analizzato l'efficacia delle statine, in particolare della pravastatina, in individui ultrasettantenni, nella prevenzione degli eventi cardio e cerebrovascolari. La somministrazione della statina ha permesso di ridurre del 19% gli eventi coronarici maggiori, del 24% la mortalità cardiovascolare e del 25% i TIA (non riduzione degli ictus). Il periodo medio di follow-up è stato di 3,2 anni. 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. L'età di per sé non è risultata una controindicazione alla terapia (18-19).

Controllo pressorio

I diabetici anziani, rispetto ai non diabetici di pari età, presentano un rischio più elevato di morte prematura, disabilità funzionale e comorbidità quali cardiopatia ipertensiva e ictus. Numerosi trial randomizzati, molti dei quali comprendenti pazienti diabetici, hanno evidenziato come la terapia antipertensiva riduca gli eventi cardiovascolari e la mortalità sia in soggetti di mezza età sia negli anziani (20-21-22-23-24). Gli *Standard* dell'ADA (25) suggeriscono in generale un obiettivo pressorio $<140/80$ mmHg nei soggetti con diabete, mentre le recenti linee-guida ESC (26) per l'ipertensione e le indicazioni dell'European Diabetes Working Party for Older People (1) raccomandano nei soggetti anziani il raggiungimento di una pressione arteriosa $<150/90$ mmHg. Un ulteriore abbassamento dei valori pressori ($<140/80$ mmHg) può essere preso in considerazione nei soggetti di età <80 anni e in assenza di comorbidità, fragilità e se il trattamento è ben tollerato. Anche se non è 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 effetti collaterali (27).

Approccio terapeutico

Il paziente anziano con diabete rappresenta l'esempio paradigmatico di un "patient-centered approach" nella strategia terapeutica della malattia diabetica, come recentemente raccomandato in un *position statement* congiunto ADA/EASD (28).

La cura in questi pazienti dovrebbe garantire l'assoluta "disuguaglianza del trattamento" favorendo l'estrema personalizzazione della cura e perseguendo come obiettivi prioritari: l'assenza di sintomi, la migliore qualità di vita possibile, evitare l'ipoglicemia e la prevenzione delle complicanze acute e croniche. Esistono buone evidenze 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. E' inoltre indispensabile il controllo delle comorbidità e di tutti i fattori di rischio cardiovascolare. Il rischio di grave ipoglicemia, potenzialmente fatale, raddoppia nel grande anziano che assume farmaci per il diabete e politerapie (29-30).

Antropometria, valutazione nutrizionale, composizione corporea, fabbisogni energetici

Con l'avanzare dell'età si verifica una riduzione fisiologica della massa magra (muscolo e osso) e dell'acqua totale con un contestuale aumento della massa grassa e una sua prevalente localizzazione a livello addominale (31).

A ciò si associa una progressiva riduzione della statura e questo rende l'Indice di Massa Corporea (BMI) inadatto a valutare lo stato nutrizionale dell'anziano in quanto lo sovrastima e un BMI stabile in un anziano la cui statura si riduce rischia di mascherare una malnutrizione. La circonferenza addominale risulta più precisa per la valutazione dello stato nutrizionale dell'anziano. Quando viene utilizzato il BMI si osserva infatti che il "peso ideale" rispetto alla mortalità è rappresentato da un BMI compreso fra 25 e 30 kg/m², a conferma del fatto che l'indice di massa corporea sovrastima il peso a causa della riduzione di statura che si verifica con l'età. La circonferenza addominale è meno condizionata dalla statura e correla con la obesità viscerale e con il rischio cardiometabolico a essa legato (2).

Nella pratica ambulatoriale spesso ci si limita alla misurazione di peso, statura e circonferenza addominale ma è possibile eseguire anche una valutazione nutrizionale più approfondita utilizzando il Mini-Nutritional Assessment (MNA), specifico per l'anziano. Il test è in grado di identificare i soggetti malnutriti e quelli a rischio di malnutrizione fornendo l'indicazione a un intervento nutrizionale (32). Alla variazione della composizione corporea si associa una riduzione del fabbisogno energetico, anche basale, stimata in un 1-2% per decade o in un 5% (corretto per la massa magra) rispetto al giovane adulto (33,34).

Sarcopenia e obesità sarcopenica

La sarcopenia è una sindrome caratterizzata da perdita di massa e di forza muscolare progressiva e generalizzata associata a un rischio aumentato di esiti sfavorevoli quali disabilità fisica e ridotta qualità di vita. La prevalenza di sarcopenia aumenta con l'età fino a interessare il 50% degli ultraottantenni (35) e spesso si associa alla obesità in un circolo vizioso che attraverso inattività fisica, insulinoresistenza, produzione di citochine, aggrava l'accumulo di massa grassa e la perdita di massa magra con progressivo aumento di morbidità e disabilità. L'obesità sarcopenica dell'anziano è considerata un importante problema di salute pubblica (36). Non sono ancora chiari il possibile ruolo della nutrizione nella prevenzione e nel trattamento della sarcopenia e la necessità di supplementare la dieta dell'anziano con micronutrienti, in particolare calcio, vitamina B12 e vitamina D.

Alimentazione e attività fisica

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 (37).

Una regolare attività fisica, sia di tipo aerobico che di stretching e di rafforzamento, è necessaria per preservare la massa muscolare e ossea durante il calo ponderale e tale attività può essere svolta anche dai più anziani (38). Nel capitolo dedicato all'anziano della

recente guida alla terapia nutrizionale del diabetico dell'ADA viene raccomandato lo stesso apporto di carboidrati e di proteine indicato per il diabetico adulto, mentre non vi sono indicazioni sulla quota di lipidi. E' comunque preferibile evitare restrizioni caloriche a partire dai 70 anni di età (39).

Per la maggior parte dei diabetici anziani una alimentazione di tipo mediterraneo rappresenta la migliore scelta nutrizionale; in caso di restrizione calorica viene raccomandata l'integrazione con calcio e vitamina D per la salvaguardia del trofismo osseo mentre per il mantenimento della massa muscolare appare più importante l'attività fisica rispetto a un incremento dell'apporto proteico (2).

Scelta della terapia farmacologica

Terapia ipoglicemizzante

Non esistono studi che abbiano testato gli effetti di un buon controllo glicemico in pazienti con età >a 70-75 anni. I trial clinici di intervento hanno dimostrato che sono necessari almeno 8-10 anni di buon controllo glicemico per ridurre le complicanze microvascolari del diabete (retinopatia e nefropatia) (40,41). I pazienti anziani con diabete hanno un'aumentata frequenza di episodi di severa o fatale ipoglicemia; in particolare l'ipoglicemia severa è associata alla durata della malattia diabetica, all'età e a una maggiore durata del trattamento insulinico. L'ipoglicemia nell'anziano fragile correla con un maggior rischio di cadute, di decadimento cognitivo di rischio cardiovascolare. E' fondamentale la massima personalizzazione della cura, dai target metabolici alla scelta dei farmaci. Il rischio di grave ipoglicemia, potenzialmente fatale, raddoppia nel grande anziano che assume farmaci per il diabete e politerapie (42-43). Nei pazienti anziani la soglia glicemica che scatena i sintomi legati all'ipoglicemia è alterata e una consistente disfunzione cognitiva può contribuire a un'alterata percezione dei sintomi (*hypoglycemia unawareness*) (44). Sulla base di queste premesse AMD ha proposto un percorso terapeutico dedicato al paziente anziano fragile e/o con importanti comorbidità da affiancare ai cinque "algoritmi AMD" dedicati alle altrettante tipologie di pazienti di frequente incontro nella pratica clinica quotidiana (15).

Metformina

Rappresenta il farmaco di prima scelta anche nei pazienti anziani (45). E' generalmente ben tollerata se la titolazione del farmaco avviene con gradualità. La metformina sembrerebbe attenuare la perdita di massa muscolare magra (sarcopenia) (46). E' necessario effettuare il monitoraggio annuale della funzionalità renale in tutti i diabetici anziani con filtrato glomerulare superiore a 60 ml/min trattati con metformina, valori di VFG tra 45-e 60 ml/min dovranno essere monitorati almeno semestralmente, valori inferiori a 45 ml/min trimestralmente. In presenza di un valore di filtrato glomerulare stimato <30 ml/min, il farmaco dovrà essere sospeso (47). Tra i possibili effetti collaterali va ricordato il possibile deficit nell'assorbimento di vitamina B12. Tale deficit può essere responsabile di insorgenza di anemia megaloblastica e/o degenerazione assonale (48).

Sulfaniluree

Possono provocare ipoglicemia e questo aspetto le penalizza alquanto nella strategia terapeutica del paziente anziano, nel quale un evento ipoglicemico può avere conseguenze importanti (crisi anginose, aritmie, cadute). La probabilità di incorrere in ipoglicemie e ipoglicemie severe è diversa a seconda della sulfanilurea usata, essendo massima per la glibenclamide e minima per la gliclazide (49-50).

Diverse linee-guida (45-51) sconsigliano nel paziente diabetico anziano l'uso della glibenclamide per la sua lunga durata d'azione e quindi per il maggior rischio di ipoglicemia.

Metiglinidi

L'azione ipoglicemizzante delle glinidi è rapida e transitoria e ciò le rende particolarmente utili, in alternativa alle sulfaniluree, nei pazienti anziani in cui si vogliono controllare le

iperglicemie postprandiali e nel contempo limitare il rischio di eventi ipoglicemici interprandiali. Possono essere somministrate fino a estremi gradi di riduzione del filtrato glomerulare (52).

Tuttavia va ricordato che la scheda tecnica della repaglinide non raccomanda l'uso del farmaco in pazienti di età >75 anni e che non sono stati effettuati studi di associazione con insulina, glitazoni, sulfaniluree e acarbosio. L'uso di repaglinide, sempre secondo la scheda tecnica, potrebbe essere associato a un'aumentata incidenza di sindrome coronarica acuta.

Glitazoni

Gli eventi avversi del pioglitazone sono rappresentati da: aumento ponderale, ritenzione idrica e scompenso cardiaco (53), riduzione della densità ossea e aumentato rischio di fratture (donne) (54), aumentato rischio per carcinoma vescicale (maschi) (55) e aumentato rischio di edema maculare (56). Questi eventi avversi suggeriscono una attenta valutazione clinica e anamnestica e un certa prudenza soprattutto nei pazienti con età >75 anni. Il pioglitazone trova difficile collocazione nel paziente anziano fragile per il rischio di ritenzione idrica e scompenso cardiaco, di osteoporosi e per la non infrequente coesistenza di maculopatia.

Acarbosio

L'acarbosio, inibendo l'alfa-glucosidasi, ritarda l'assorbimento gastrointestinale dei carboidrati, agendo, così, sulle escursioni glicemiche postprandiali. Non provoca ipoglicemie ed è neutro sul peso corporeo. Richiede somministrazioni giornaliere multiple e particolare attenzione nella progressione del dosaggio farmacologico che va iniziato partendo da dosaggi molto bassi e progredendo gradualmente, al fine di limitare i frequenti e fastidiosi effetti collaterali (flatulenza e diarrea) che sovente limitano l'adesione alla terapia. Tutti questi fattori possono limitare la scelta terapeutica dell'acarbosio nel paziente anziano. Può essere utilizzato in pazienti con insufficienza epatica e renale (fino a 25 ml/min di GFR) (52).

Gli analoghi/agonisti del GLP-1

L'esperienza clinica di trattamento farmacologico con analoghi/agonisti del GLP-1 in persone diabetiche anziane è scarsa. Nell'anziano diabetico, il calo ponderale che spesso si associa all'uso di tali farmaci, non è un obiettivo primario della terapia né sicuramente sempre vantaggioso (57). Gli agonisti/analoghi del GLP-1 non hanno, al momento, indicazione per i pazienti >75 anni e non sono sicuramente adatti per il paziente fragile di età <75 anni.

Gli inibitori della DPP-4

Al momento attuale, in Italia sono presenti in commercio ma, con differenti modalità prescrittive proposte da AIFA, sitagliptin, vildagliptin, saxagliptin e linagliptin, farmaci somministrabili per os.

I dati più recenti evidenziano una loro efficacia sul controllo glicometabolico leggermente inferiore rispetto agli altri ipoglicemizanti orali (58). Tali farmaci agiscono prevalentemente riducendo la glicemia postprandiale, senza provocare ipoglicemia, sono neutri sul peso corporeo (58) ed è documentata la loro maggiore efficacia clinica nei pazienti anziani (59), presumibilmente per le peculiari caratteristiche fisiopatologiche del diabete di questi pazienti in cui sono maggiormente espressi il deficit secretivo di insulina e l'iperglucagonemia (60,61). Probabilmente sono i soli farmaci ipoglicemizanti a poter vantare dei trial di intervento su pazienti di età superiore ai 65 e, nel caso del vildagliptin, anche in pazienti con più di 75 anni (62,63,64,65). I DPP-4 inibitori inoltre possono essere usati, a dosaggio ridotto, fino a gradi estremi di insufficienza renale (66,67,68,69,70). Per il linagliptin non è necessario alcun aggiustamento posologico (71). La compromissione renale, spesso presente nell'anziano diabetico, aumenta il rischio di ipoglicemia grave (72). Pertanto, anche per tale motivo la prescrizione di DPP4i risulta particolarmente sicura nella popolazione anziana.

Recenti metanalisi hanno dimostrato possibili effetti benefici sull'assetto lipidico (73), sul rischio cardiovascolare (74) e sulla incidenza di fratture (75). Oltre 4 anni di uso nella pratica clinica quotidiana hanno permesso di documentare un eccellente profilo di sicurezza, escludendo aumentato rischio di morte per tutte le cause, di neoplasie, di pancreatiti e di importanti seri eventi avversi (58). Tutte queste caratteristiche ne fanno una classe da considerare di prima linea nel trattamento del paziente diabetico anziano, in aggiunta o in alternativa alla metformina (76).

La terapia insulinica

La prescrizione della terapia insulinica nel soggetto anziano dovrà tener conto non solo della cinetica dei diversi tipi di insulina ma, soprattutto, della capacità di autogestione della terapia da parte del paziente o dei caregiver. Dovrà essere personalizzato il numero di iniezioni e lo schema terapeutico e attentamente valutato il rischio ipoglicemico e il presidio da adottare. Pochi sono gli studi che hanno valutato l'utilizzo dell'insulina esclusivamente nella popolazione anziana. I punti chiave nella gestione della terapia insulinica nel paziente anziano possono essere così riassunti:

- 1) Utilizzare insuline che possano uniformarsi il più possibile al profilo fisiologico dell'insulino-secrezione.
- 2) Utilizzare insuline con alta riproducibilità d'azione.
- 3) Utilizzare insuline con assente o basso rischio di indurre manifestazioni ipoglicemiche.
- 4) Utilizzare insuline prandiali ad azione "ultrarapida" in associazione basal-bolus (2).

Il trattamento con una insulina basale è generalmente la prima scelta raccomandata nella popolazione anziana in considerazione della sua dimostrata efficacia, della sua semplicità di gestione, della monosomministrazione giornaliera e del minor rischio di indurre ipoglicemie rispetto al trattamento con insuline pre-miscelate o con analoghi rapidi. La raccomandazione suggerita dal *position statement* congiunto di IAGG EDWOP e ITFED (1) è quella di preferire un regime insulinico basale associato o meno agli ipoglicemizanti orali che risulta più sicuro in termini di rischio ipoglicemico rispetto a un regime basal-bolus o con insuline pre-miscelate.

Le insuline pre-miscelate possono rappresentare una valida alternativa a uno schema basal-bolus. Le preparazioni pre-miscelate sono più gradite al paziente richiedendo un minor numero di somministrazioni e inducono un rischio ipoglicemico minore rispetto al regime basal-bolus o ai singoli analoghi rapidi. Le formulazioni pre-miscelate con gli analoghi risultano più vantaggiose rispetto alle miscele con insulina umana (77). Il regime basal-bolus può esser appropriato nei soggetti anziani con conservate capacità funzionali e cognitive. Particolare importanza nel soggetto anziano riveste l'educazione del paziente o del caregiver alla gestione della terapia insulinica. Vi è evidenza che pazienti anziani con decadimento cognitivo non sappiano che cosa fare in caso di ipoglicemia e dimostrino una minor capacità di gestione della malattia diabetica (78). L'importanza della massima personalizzazione della terapia nell'anziano, anche attraverso uno screening delle abilità cognitive, è stata confermata dai dati dello studio ACCORD MIND (79) che dimostrano come basse performance cognitive possano essere causa di ipoglicemie severe.

Terapia antipertensiva

L'importanza del trattamento antipertensivo nei pazienti anziani è fortemente supportata dai dati dei trial clinici. 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.

Tutte le classi di farmaci antiipertensivi possono essere utilizzate negli anziani diabetici; ACE-inibitori e ARB possono essere preferiti in presenza di proteinuria e microalbuminuria, i diuretici e i calcioantagonisti possono essere preferiti nell'ipertensione sistolica isolata.

Gli ACE-inibitori sono stati associati a riduzione della funzionalità renale e iperpotassiemia; è pertanto indicato un controllo periodico della creatininemia con calcolo del filtrato glomerulare stimato e della potassiemia, da effettuarsi poche settimane dopo l'inizio della terapia, a ogni aumento posologico e, periodicamente, almeno una volta all'anno.

In corso di trattamento con diuretici sono stati segnalati casi di iperpotassiemia e aritmie ventricolari; un monitoraggio della potassiemia è quindi suggerito all'inizio della terapia e, in seguito, a intervalli regolari (20,21,22,23,24,26).

Terapia ipolipemizzante

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.

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 non sono tuttavia di livello elevato.

Terapia antiaggregante

Nonostante gli studi sull'efficacia della terapia antiaggregante nei pazienti diabetici non abbiano prodotto finora conclusioni univoche (80,81,82,83), diverse linee-guida condividono il suggerimento che i diabetici anziani debbano assumere aspirina alle dosi di 75-325 mg/die, a meno che presentino controindicazioni al suo utilizzo o assumano terapia anticoagulante. Due recenti trial clinici randomizzati disegnati per adulti affetti da diabete tipo 2 che prevedevano l'utilizzo dell'aspirina in prevenzione primaria non hanno dato risultati in termini di riduzione degli endpoint cardiovascolari (84,85).

Sindromi geriatriche e diabete

Gli anziani con diabete hanno un rischio più elevato di comorbidità e quindi di essere affetti dalle comuni sindromi geriatriche come la *adverse drug reactions* da polifarmacoterapia, la depressione, il decadimento cognitivo e la demenza, l'incontinenza urinaria e fecale, le cadute traumatiche, le compromissioni funzionali, le disabilità, la sincope e il dolore cronico misto.

Disabilità

Il diabete nell'anziano impatta negativamente sulle capacità fisiche e cognitive degli anziani, sulle attività di vita quotidiana (ADL, *activities of daily living*), sulle ADL estese (comprendenti la valutazione delle attività domestiche/sociali), sui test di screening cognitivi e sulla qualità di vita (86).

Cadute

Nei diabetici vi è un aumento del rischio di caduta di quasi 3 volte e un rischio raddoppiato di riportare lesioni conseguenti con una maggiore frequenza di fratture nei soggetti di sesso femminile (87-88).

Decadimento cognitivo

Nei pazienti anziani affetti da diabete tipo 2 è stata dimostrata la possibilità di alterazioni precoci delle funzioni cognitive (89-90). Una metanalisi condotta nel 2009 ha valutato il rischio di demenza, vascolare e non, e di malattia di Alzheimer in pazienti diabetici. La valutazione cognitiva, negli studi ritenuti idonei, ha evidenziato che il diabete mellito era

associato a un aumento del rischio di demenza per tutte le cause del 47%, del 39% per la malattia di Alzheimer e del doppio per cause vascolari. L'associazione era indipendente dalle comorbidità cardio-vascolari (91). In base alla gravità, la disfunzione cognitiva di un diabetico anziano può non essere diagnosticata e avere ripercussioni considerevoli, comprendenti un aumentato tasso di ricovero ospedaliero, minori capacità autoassistenziali, probabilità inferiori di un follow-up specialistico e un rischio incrementato di istituzionalizzazione.

Dolore cronico

Gli anziani diabetici presentano un rischio maggiore rispetto agli adulti di sviluppare dolore neuropatico. I diabetici anziani sono a rischio di dolore neuropatico e molto spesso la terapia è sottodosata. Molti anziani diabetici hanno difficoltà nel riferire la presenza del dolore. Utilizzare una terminologia alternativa (bruciore - calore - pizzicore - puntura) può facilitare la raccolta del dato anamnestico (92).

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. Sinclair A, Morley JE, Rodriguez-Mañas L, et al. Diabetes Mellitus in Older People: Position Statement on behalf of the International Association of Gerontology and Geriatrics (IAGG), the European Diabetes Working Party for Older People (EDWPOP), and the International Task Force of Experts in Diabetes JAMDA. 2012;13:497-502
2. Pellegrini MA, Boemi M, Bollati P, et al. Il giornale di AMD. Suppl. n. 1, vol. 16, gennaio-marzo 2013. L'epidemia nell'epidemia: L'anziano diabetico
3. Brown AF, Mangione CM, Saliba D, et al. Guidelines for improving the care of the older person with diabetes mellitus. JAGS 2003;51(5Suppl 5):S265-80
4. Kirkman MS, Briscoe VJ, Clark N, et al. Diabetes in older adults. Diabetes Care 2012;35:2650-64. Accessibile al: <http://care.Diabetesjournals.org/site/include/files/dc12-1801.full.pdf>
5. Boemi M, Candido R, Felice G, et al. Le monografie degli Annali AMD 2011. Focus su Anziani con diabete. Accessibile al: www.aemmedi.it/files/pdf/Annali%20Anziani%20web.pdf
6. Kim KS, Kim SK, Sung KM, et al. Management of type 2 diabetes mellitus in older adults. Diabetes Metab J 2012;36:336-44
7. 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
8. Stratton IM, Adler AI, Neil HA, et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. BMJ 2000;321:405-412
9. Lee S, Eng C. Goals of glycemic control in frail older patients with Diabetes JAMA 2011;305:1350-1351
10. Yau CK, Eng C, Cenzer IS, et al. Glycosylated hemoglobin and functional decline in community-dwelling nursing home-eligible elderly adults with Diabetes J Am Geriatr Soc. 2012;60:1215-21
11. American Geriatrics Society (AGS) Guidelines for improving the care of the older adult with diabetes mellitus: 2013. Accessibile al: <http://geriatricscareonline.org/ProductAbstract/guidelines-for-improving-the-care-of-the-older-adult-with-diabetes-mellitus-2013-update-and-supplemental-information/CL008/>
12. Yau CK, Eng C, Cenzer IS, et al. Glycosylated hemoglobin and functional decline in community-dwelling nursing home-eligible elderly adults with diabetes mellitus. J Am Geriatr Soc 2012;60:1215-1221
13. Towfigh A, Romanova M, Weinreb JE, et al. Self-monitoring of blood glucose levels in patients with type 2 diabetes mellitus not taking insulin: a meta-analysis. Am J Manag Care 2008;14:468-75
14. Clar C, Barnard K, Cummins E, et al. Self-monitoring of blood glucose in type 2 diabetes: systematic review. Health Technol Assess 2010;14:1-140
15. Ceriello A, Candido R, De Micheli A, et al. Algoritmi AMD. Accessibile al: www.aemmedi.it/algoritmi_it_2013/intro-italiano.html
16. Clinical guidelines for type 2 diabetes mellitus - European Union Geriatric Medicine Society. Accessibile al: http://orquideatech.com/eventmobi/Diabetes2day/DIABET_Guis_clinicas_EDWPOP.pdf
17. Sphepherd J, et al. Prospective study of pravastatin in the elderly at risk. Lancet 2002;360:1623-1630
18. Kearney PM, Blackwell L, Collins R, et al. Efficacy of cholesterol-lowering therapy in 18,686 people with diabetes in 14 randomised trials: a meta-analysis. Lancet 2008;371:117-25
19. Collins R, Armitage J, Parish S, et al.; for the MRC/BHF Heart Protection Study Collaborative Group Heart Protection Study. Lancet 2003;361:529-530
20. Beckett NS, Peters R, Fletcher AE, et al. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. N Engl J Med 2008;358:1887-1898

21. Lindholm LH, Hansson L, Ekbom T. Comparison of antihypertensive treatments in preventing cardiovascular events in elderly diabetic patients: results from the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension-2. STOP Hypertension-2 Study Group. *J Hypertens* 2000;18:1671-1675
22. 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;340:677-684
23. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators: Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE Study and MICRO-HOPE Substudy. *Lancet* 2002;359:1004-1010
24. Schrier RW, Estacio RO, Esler A, et al. Effects of aggressive blood pressure control in normotensive type 2 diabetic patients on albuminuria, retinopathy and strokes. *Kidney Int* 2002;61:1086-1097
25. American Diabetes Association Standards of Medical Care in Diabetes 2014. *Diabetes Care* 2014;37(Suppl 1):S14-S80
26. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Journal of Hypertension* 2013;31:1281-1357
27. Tsigos C, Bitzur R, Cohen H, et al. Targets for body fat, blood pressure, lipids, and glucose-lowering interventions in healthy older people. *Diabetes Care* 2013;36:2
28. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: A patient-centered approach: Position Statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care* 2012;35:1364-1379
29. Doubova S, Morales H, Arreola L. Potential drug-drug and drug-disease interactions in prescriptions for ambulatory patients over 50 years of age in family medicine clinics in Mexico City. *BMC Health Services Research* 2007;7:147
30. Rizvi AA. Management of Diabetes in Older Adults : *Am J Med Sci.* 2007;333:35-47
31. Kyriou I, Tsigos C. Obesity in the Elderly Diabetic Patient. Is weight loss beneficial? No. *Diabetes Care* 2009;32:S403-S409
32. Mini Nutritional Assessment - MNA Elderly. Accessibile al: www.mna-elderly.com/forms/MNA_italian.pdf
33. Nilsson PM. Is weight loss beneficial for reduction of morbidity and mortality?: What is the controversy about? *Diabetes Care* 2008;31:S278-S283
34. Zeanandin G, Molato O, Le Duff F, et al. Impact of restrictive diets on the risk of undernutrition in a free-living elderly population. *Clinical Nutrition* 2012;31:69-73
35. Morley JE. Sarcopenia: diagnosis and treatment. *J Nutr Health Aging* 2008;12:452-456
36. Roubenoff R. Sarcopenic obesity: The confluence of two epidemics. *Obesity Research* 2004;12:887-888
37. Agurs-Collins TD, Kumanyika SK, Ten Have TR, et al. A randomized controlled trial of weight reduction and exercise for Diabetes management in older African-American subjects. *Diabetes Care* 1997;20:1503-1511
38. Villareal DT, Apovian CM, Kushner RF, et al. Obesity in older adults: technical review and position statement of the American Society for Nutrition and NAASO, the Obesity Society. *Am J Clin Nutr* 2005;82:923-934
39. American Diabetes Association guide to Nutritional Therapy for Diabetes MJ Franz eds. 2nd edition, 2012
40. UK Prospective Diabetes Study 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
41. Turner R, Holman R, Cull C, et al., Group UPDS (UKPDS). Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UPDS 33). *Lancet* 1998;352:837-853
42. Doubova S, Morales H, Arreola L. Potential drug-drug and drug-disease interactions in prescriptions for ambulatory patients over 50 years of age in family medicine clinics in Mexico City. *BMC Health Services Research* 2007;7:147
43. Rivi AA. Management of Diabetes in Older Adults : *Am J Med Sci.* 2007;333:35-47
44. Henderson JN, Allen KV, Frier BM. Hypoglycaemia in insulin-treated type 2 diabetes: frequency, symptoms and impaired awareness. *Diabet Med* 2003;20:1016-21
45. Sinclair A, Paolisso G, Castro M, et al. European Diabetes Working Party for Older People 2011 clinical guidelines for type 2 diabetes mellitus. Executive summary. *Diabetes & Metabolism* 2011;37:S27-S38
46. Lee CG, Boyko EJ, Barrett-Connor E, et al. Insulin Sensitizers May Attenuate Lean Mass Loss in Older Men With Diabetes *Diabetes Care* 2011;34:2381-2386
47. Lipska KJ, Bailey CJ, Inzucchi SE. Use of Metformin in the Setting of Mild-to-Moderate Renal Insufficiency. *Diabetes Care* 2011;34:1431-1437
48. De Jager J, Kooy A, Leher P, et al. Long term treatment with metformin in patients with type 2 diabetes and risk of vitamin B-12 deficiency: randomised placebo controlled trial. *BMJ* 2010;340:c2181-c2181
49. Gangji AS, Cukierman T, Gerstein HC, et al. A Systematic Review and Meta-Analysis of Hypoglycemia and Cardiovascular Events. *Diabetes Care* 2007;30:389-394
50. Tayek J. SUR receptor activity vs. incidence of hypoglycaemia and cardiovascular mortality with sulphonylurea therapy for diabetics. *Diabetes, Obesity and Metabolism* 2008;10:1128-1129
51. AMD, SID. Standard Italiani per la cura del Diabete Mellito 2009-2010. Torino 2009
52. Schernthaner G, Ritz E, Schernthaner G-H. Strict glycaemic control in diabetic patients with CKD or ESRD: beneficial or deadly? *Nephrology Dialysis Transplantation* 2010;25:2044-2047
53. Singh S, Loke YK, Furberg CD. Thiazolidinediones and Heart Failure. *Diabetes Care* 2007;30:2148-2153

54. Loke YK, Singh S, Furberg CD. Long-term use of thiazolidinediones and fractures in type 2 diabetes: a meta-analysis. *CMAJ*. 2009;180:32-9
55. Lewis J, Ferrara A, Peng T, et al. Risk of bladder cancer among diabetic patients treated with pioglitazone: interim report of a longitudinal cohort study. *Diabetes Care* 2011;34:916-922
56. Idris I, Warren G, Donnelly R. Association between thiazolidinedione treatment and risk of macular edema among patients with type 2 diabetes. *Arch Intern Med* 2012;172:1005-11
57. Flicker L, McCaul KA, Hankey GJ, et al. Body Mass Index and Survival in Men and Women Aged 70 to 75. *Journal of the American Geriatrics Society* 2010;58:234-241
58. Karagiannis T, Paschos P, Paletas K, et al. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors for treatment of type 2 diabetes mellitus in the clinical setting: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2012;344
59. Monami M, Crevasco F, Lamanna C, Marchionni N, Mannucci E. Predictors of response to dipeptidyl peptidase-4 inhibitors: evidence from randomized clinical trials. *Diabetes Metab Res Rev* 2011;27:362-372
60. Basu R, Breda E, Oberg AL, et al. Mechanisms of the Age-Associated Deterioration in Glucose Tolerance. *Diabetes* 2003;52:1738-1748
61. Korosi J, McIntosh CHS, Pederson RA, et al. Effect of Aging and Diabetes on the Enteroinsular Axis. *J Gerontol A Biol Sci* 2001;56:M575-M579
62. Schweizer A, Dejager S, Foley JE, et al. Clinical experience with vildagliptin in the management of type 2 diabetes in a patient population ≥ 75 years: a pooled analysis from a database of clinical trials. *Diabetes, Obesity and Metabolism* 2011;13:55-64
63. Barzilai N, Guo H, Mahoney EM, et al. Efficacy and tolerability of sitagliptin monotherapy in elderly patients with type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Curr Med Res Opin* 2011;27:1049-1058
64. Doucet J, Chacra A, Maheux P, et al. Efficacy and safety of saxagliptin in older patients with type 2 diabetes mellitus. *Curr Med Res Opin* 2011;27:863-869
65. Barnett AH, Huisman H, Jones R, et al. Linagliptin for patients aged 70 years or older with type 2 diabetes inadequately controlled with common antiDiabetes treatments: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2013;382:1413-23
66. Chan JCN, Scott R, Arjona Ferreira JC, et al. Safety and efficacy of sitagliptin in patients with type 2 diabetes and chronic renal insufficiency. *Diabetes, Obesity and Metabolism* 2008;10:545-555
67. Nowicki M, Rychlik I, Haller H, et al. Saxagliptin improves glycaemic control and is well tolerated in patients with type 2 diabetes mellitus and renal impairment. *Diabetes, Obesity and Metabolism* 2011;13:523-532
68. Lukashevich V, Schweizer A, Shao Q, et al. Safety and efficacy of vildagliptin versus placebo in patients with type 2 diabetes and moderate or severe renal impairment: a prospective 24-week randomized placebo-controlled trial. *Diabetes, Obesity and Metabolism* 2011;13:947-954
69. Graefe-Mody U, Friedrich C, Port A, et al. Effect of renal impairment on the pharmacokinetics of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor linagliptin. *Diabetes, Obesity and Metabolism* 2011;13:939-946
70. Ito M, Abe M, Okada K, et al. The dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) inhibitor vildagliptin improves glycemic control in type 2 diabetic patients undergoing hemodialysis. *Endocrine Journal* 2011;58:979-987
71. Guedes EP, Hohl A, de Melo TG, Lauand F. Linagliptin: pharmacology, efficacy and safety in type 2 diabetes treatment. *Diabetol Metab Syndr* 2013 22;5:25
72. Haneda M, Morikawa. Which hypoglycaemic agents to use in type 2 diabetic subjects with CKD and how? *A Nephrol Dial Transplant* 2009;24:338-41
73. Monami M, Lamanna C, Desideri CM, et al. DPP-4 Inhibitors and Lipids: Systematic Review and Meta-Analysis. *Advances in Therapy* 2011;29:14-25
74. Patil HR, Al Badarin FJ, Shami HAA, et al. Meta-analysis of effect of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors on cardiovascular risk in type 2 diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 2012;110:826-33
75. Monami M, Dicembrini I, Antenore A, et al. Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitors and Bone Fractures. *Diabetes Care* 2011;34:2474-2476
76. Felace G, Boemi M, Bollati P, et al. La personalizzazione farmacologica nel diabete tipo 2: l'algoritmo terapeutico per l'anziano fragile. No 1, Vol. 16 - gennaio-marzo 2013. Accessibile al: www.giornalediamd.it/Indice.aspx?Id=1
77. Ligthelm RJ, Kaiser M, Vora J, et al. Insulin use in elderly adults: risk of hypoglycemia and strategies for care. *Journal of the American Geriatrics Society* 2012;60:1564-70
78. Hewitt J, Smeeth L, Chaturvedi N, et al. Self management and patient understanding of Diabetes in the older person. *Diabetic Medicine* 2011;28:117-122
79. Function and risk of severe hypoglycemia in type 2 diabetes post hoc epidemiologic analysis of the ACCORD trial - ACCORD Group of Investigators and the ACCORD-MIND Investigators *Diabetes Care* 2012;35:787-793.
80. De Berardis G, Sacco M, Strippoli GF, et al. Aspirin for primary prevention of cardiovascular events in people with Diabetes: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2009;339:b4531
81. Stavrakis S, Stoner JA, Azar M, et al. Low-dose aspirin for primary prevention of cardiovascular events in patients with Diabetes: a meta-analysis. *Am J Med Sci Jan* 2011;341:1-9
82. Zhang C, Sun A, Zhang P, et al. Aspirin for primary prevention of cardiovascular events in patients with Diabetes: A meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract* 2010;87:211-218
83. Calvin AD, Aggarwal NR, Murad MH, et al. Aspirin for the primary prevention of cardiovascular events: a systematic review and meta-analysis comparing patients with and without Diabetes *Diabetes Care* 2009;32:2300-2306

84. Belch J, MacCuish A, Campbell I, et al. The prevention of progression of arterial disease and Diabetes(POPADAD) trial: factorial randomised placebo controlled trial of aspirin and antioxidants in patients with diabetes and asymptomatic peripheral arterial disease. *BMJ* 2008;337:a1840
85. Ogawa H, Nakayama M, Morimoto T, et al. Low-dose aspirin for primary prevention of atherosclerotic events in patients with type 2 diabetes: a randomized controlled trial. *JAMA* 2008;300:2134-2141
86. Gregg EW, Beckles GL, Williamson DF, et al. Diabetes and physical disability among older US adults. *Diabetes Care* 2000;23:1272-1277
87. Puar TH, Khoo JJ, Cho LW, et al. Association between glycemic control and hip fracture. *J Am Geriatr Soc* 2012;60:1493-1497
88. Summary of the Updated American Geriatrics Society/British Geriatrics Society clinical practice guideline for prevention of falls in older persons. *J Am Geriatr Soc* 2011;59:148-157
89. Cukierman T, Gerstein HC, Williamson JD. Cognitive decline and dementia in Diabetes - systematic overview of prospective observational studies. *Diabetologia* 2005;48:2460-2469
90. Sinclair AJ, Girling AJ, Bayer AJ. Cognitive dysfunction in older subjects with diabetes mellitus: impact on Diabetes self-management and use of care services, All Wales Research into Elderly (AWARE) study. *Diabetes Res Clin Pract* 2000;50:203-212
91. Lu FP, Lin KP, Kuo HK. Diabetes and the risk of Multi-System Aging Phenotypes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS ONE* 2009;4:e4144
92. Barrett AM, Lucero MA, Le T, et al. Epidemiology, public health burden, and treatment of diabetic peripheral neuropathic pain: a review. *Pain Med* 2007;8(Suppl 2):S50-62

VIII. Cura del diabete in contesti specifici

A. CURA DEL DIABETE IN OSPEDALE

RACCOMANDAZIONI

La diagnosi di diabete mellito deve essere chiaramente riportata nella cartella clinica di tutti i pazienti diabetici ricoverati in ospedale.

(Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B)

Qualora venga occasionalmente riscontrata iperglicemia durante un ricovero ospedaliero, è opportuno effettuare la determinazione dell'HbA_{1c}, allo scopo di identificare uno stato di diabete misconosciuto.

(Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B)

In tutti i pazienti diabetici ricoverati deve essere monitorata la glicemia capillare e i risultati riportati in cartella, in modo da renderli accessibili a tutti i membri dell'équipe curante.

(Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B)

Nei soggetti ricoverati con diabete noto deve essere programmata una determinazione dell'HbA_{1c} se non effettuata nei 2-3 mesi precedenti.

(Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B)

Per ogni paziente deve essere definito un programma di trattamento dell'ipoglicemia. Tutti gli episodi occorsi durante il ricovero ospedaliero devono essere registrati sulla cartella clinica.

(Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B)

Il ricovero non è il momento più idoneo all'impostazione di un programma educativo organico sulla malattia diabetica. Tuttavia, un intervento educativo su alcuni aspetti essenziali, quali le modalità di iniezione dell'insulina e i principi dell'autocontrollo, deve essere fornito al diabetico prima della dimissione.

(Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B)

I pazienti non noti come diabetici che manifestino iperglicemia in occasione di un ricovero ospedaliero devono essere avviati a una valutazione presso il servizio diabetologico.

(Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B)

Gli obiettivi glicemici

Gli obiettivi glicemici durante un ricovero ospedaliero possono essere differenziati in funzione delle diverse situazioni cliniche:

- Pazienti in situazione critica, ricoverati in Terapia Intensiva, medica o chirurgica: valori glicemici 140-180 mg/dl, in funzione del rischio stimato di ipoglicemia.

(Livello della prova II, Forza della raccomandazione B)

- Pazienti in situazione non critica: valori glicemici preprandiali <140 mg/dl, postprandiali <180 mg/dl o valori random <180 mg, se ottenibili senza rischi elevati di ipoglicemia. Target più stringenti possono essere perseguiti in soggetti clinicamente stabili e in precedente controllo glicemico ottimale. Target meno stringenti possono essere accettati in presenza di severe comorbidità.

(Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B)

In alcune situazioni cliniche a elevato rischio di ipoglicemia è opportuno un innalzamento degli obiettivi glicemici.

(Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B)

Il trattamento

L'utilizzo dei principali farmaci ipoglicemizzanti orali o iniettivi diversi dall'insulina (secretagoghi, biguanidi, tiazolidinedioni, incretine) presenta notevoli limitazioni in ambito ospedaliero. La somministrazione di insulina è pertanto la terapia di scelta nel paziente diabetico ospedalizzato non stabilizzato.

(Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B)

La terapia insulinica per via sottocutanea deve seguire uno schema programmato. Questo schema deve essere integrato da un algoritmo di correzione basato sulla glicemia al momento dell'iniezione. Il metodo di praticare insulina solamente "al bisogno" (*sliding scale*) deve essere abbandonato.

(Livello della prova IV, Forza della raccomandazione B)

In tutti i pazienti non noti come diabetici sottoposti a trattamenti che comportano un rischio elevato di iperglicemia (corticosteroidi ad alte dosi, nutrizione enterale o parenterale, farmaci come octreotide o immunosoppressori) deve essere praticato il monitoraggio glicemico, prevedendo l'eventuale somministrazione di dosi correttive di insulina. In caso di iperglicemia persistente, si può rendere necessaria l'impostazione di una terapia insulinica basal-bolus, con gli stessi obiettivi glicemici utilizzati nei pazienti con diabete noto.

(Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B)

In pazienti critici e/o che non si alimentano per os, nel periodo perioperatorio e in situazioni di grave instabilità metabolica, la terapia insulinica deve essere effettuata in infusione venosa continua, applicando algoritmi basati su frequenti controlli dei valori glicemici e validati nel contesto di applicazione.

(Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B)

I pazienti non critici, esperti nell'autosomministrazione di insulina e nell'autocontrollo glicemico, possono essere autorizzati a proseguire l'autogestione anche durante il ricovero, concordandone le modalità con l'équipe curante.

(Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B)

Nei pazienti già in trattamento con microinfusore (CSII) può essere utile proseguire tale modalità di somministrazione della terapia anche durante il ricovero ospedaliero, purché ne sia possibile la corretta gestione nella specifica situazione clinica.

(Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B)

COMMENTO

Il documento fa riferimento prevalentemente agli *Standards of Care* ADA 2014 (1), alla *technical review* di Clement (2), alle *Clinical Practice Guidelines* dell'Endocrine Society (3) e al *Consensus statement* AACE/ADA (4).

Dimensioni del problema

A livello internazionale la prevalenza del diabete negli adulti ospedalizzati è stimata tra il 12 e il 25%. Nel 2000 il 12,4% delle dimissioni negli USA era riferita a pazienti con diabete.

Nel 1999 in Italia il tasso di dimissione ospedaliero/1000 abitanti con codice DRG 250**, riferibile al diabete come diagnosi di dimissione principale, è risultato pari al 2,5 su tutto il territorio nazionale, con una grande variabilità interregionale: dall'1,30 in Friuli Venezia Giulia, al 2,30 in regioni come Piemonte, Lombardia e Lazio, fino al 4,60 in Molise, Puglia e Basilicata (5). L'utilizzo della diagnosi principale e secondaria di dimissione ha consentito di stimare una prevalenza di diabete fra i ricoverati pari al 6,0% in Campania e Piemonte e al 21% in Emilia Romagna. Secondo il rapporto dell'osservatorio ARNO 2011 il 19% delle persone con diabete ha effettuato almeno un ricovero e un accesso in day hospital nell'anno in oggetto. Il rischio di ospedalizzazioni è aumentato nel diabetico rispetto al non diabetico di pari sesso e età per quasi tutte le cause (+181% per scompenso cardiaco, +136% per

malattie polmonari esclusa la polmonite, +143% per infarto miocardico, +127% per polmonite, +36% per frattura del femore) (6)

Tipologia dei pazienti

E' possibile suddividere i pazienti nei quali si riscontrano valori glicemici superiori alla norma durante la degenza ospedaliera in almeno tre categorie diverse:

- a) diabete mellito noto preesistente al ricovero;
- b) diabete mellito di prima diagnosi durante la degenza, persistente dopo la dimissione;
- c) iperglicemia correlata alla degenza o iperglicemia da stress: 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. E' di grande utilità a questo scopo la misurazione dell'HbA_{1c}, che andrebbe sempre eseguita al momento del ricovero in ospedale (7).

Controllo glicemico e prognosi ospedaliera

Numerose evidenze si sono accumulate sull'associazione tra i livelli glicemici durante la degenza ospedaliera e l'esito della degenza stessa. Conseguentemente, si è cercato di definire obiettivi glicemici utilizzabili nelle diverse situazioni cliniche.

Medicina e chirurgia generale (pazienti non critici)

Alcuni studi hanno messo in evidenza nei reparti di terapia non intensiva un'associazione fra livelli glicemici e mortalità intraospedaliera, frequenza di trasferimento in terapia intensiva, durata della degenza, frequenza di infezioni nosocomiali. Tale rilievo vale anche per soggetti con iperglicemia di nuovo riscontro, la cui evoluzione clinica, secondo alcuni studi, è più sfavorevole di quella riscontrata in pazienti diabetici noti (8). In ambito sia chirurgico sia medico è stato segnalato un aumento delle complicanze infettive in presenza di valori glicemici >220 mg/dl (9); 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 (8).

Sono, purtroppo, carenti trial clinici in grado di definire gli obiettivi glicemici nei degenti non critici. Pur essendo ormai acquisito l'effetto negativo di valori glicemici elevati sull'esito della degenza, negli ultimi anni l'obiettivo di mantenere anche durante il ricovero target glicemici sovrapponibili a quelli usati nella gestione ambulatoriale ha lasciato il posto a un atteggiamento di maggiore prudenza (10), in considerazione delle particolari condizioni ospedaliere (iperglicemia da stress, irregolarità nell'alimentazione, ecc.). In quest'ottica, le posizioni attuali dell'ADA, che indicano un obiettivo glicemico <140 mg/dl a digiuno e <180 mg/dl nel corso della giornata, appaiono sostanzialmente condivisibili.

Unità coronariche

Una relazione stretta fra iperglicemia ed esito finale in pazienti ricoverati in unità coronarica era già emersa in passato in studi osservazionali (11): 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 (12). In uno studio del 2001 anche la mortalità un anno dopo IMA risultava associata alla glicemia all'ingresso (13).

Nel 1995 lo studio DIGAMI aveva evidenziato come in diabetici con infarto miocardico acuto l'infusione di insulina e glucosio per 48 ore, seguita da terapia insulinica intensiva per 3 mesi, fosse associata alla riduzione della mortalità a breve e a lungo termine (-30% a un anno e -11% a 3,4 anni) e alla riduzione del rischio di re-infarto non fatale e di scompenso cardiaco (14). Rimaneva da definire 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 (15). Anche altri studi recenti, pur confermando una correlazione positiva fra concentrazioni glicemiche e mortalità, non sono riusciti a dimostrare una riduzione della mortalità nei gruppi sottoposti a trattamento intensivo (16,17).

E' inoltre da sottolineare il potenziale effetto negativo delle crisi ipoglicemiche nella fase critica: uno studio osservazionale svedese in pazienti diabetici con IMA ha evidenziato come sia l'iperglicemia al momento del ricovero sia l'ipoglicemia durante il ricovero siano indipendentemente associati a un aumentato rischio di morte in un follow-up di 2 anni (18).

Questo aspetto si ricollega a editoriali recenti sulla necessità di valutare con attenzione il rapporto rischio-beneficio di obiettivi glicemici molto stringenti durante il ricovero ospedaliero (10).

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 (19).

Cardiochirurgia

In ambito cardiocirurgico il mantenimento di valori glicemici strettamente controllati si associa a ridotta mortalità e minor rischio di infezioni sternali profonde (20,21); 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 (20).

Terapia intensiva

L'approccio terapeutico al paziente iperglicemico all'interno dell'area critica è da anni al centro di un confronto serrato, con posizioni in continua evoluzione.

Nel primo trial di Van den Berghe e coll. un gruppo di soggetti ricoverati in unità di cura intensiva chirurgica (ICU) era stato randomizzato a trattamento insulinico intensivo (target glicemico 80-110 mg/dl) o a trattamento convenzionale (target glicemico 180-200 mg/dl). Sia la mortalità durante la degenza in ICU sia la mortalità ospedaliera complessiva erano minori nel gruppo trattato intensivamente; la sopravvivenza in ospedale e in ICU risultava inoltre associata linearmente con i livelli glicemici e con la più alta sopravvivenza nei pazienti che raggiungevano una glicemia media <110 mg/dl (22).

Altri studi sono stati condotti in ICU mediche, su casistiche miste, prevalentemente respiratorie. In quest'ambito, i range glicemici proposti sono stati variabili, da 100-139 (23) a 80-110 mg/dl (24). Un recente trial randomizzato, ancora del gruppo della Van den Berghe, (24) ha ottenuto una riduzione della morbidità nel gruppo in trattamento intensivo, ma non ha potuto evidenziare un effetto complessivamente positivo sulla mortalità, se non nei pazienti trattati per periodi superiori ai 3 giorni. Nel 2008 Brunkhorst, utilizzando target analoghi in pazienti ricoverati per sepsi, non ha rilevato differenze di mortalità rispetto a un gruppo in trattamento convenzionale, mentre ha registrato una maggiore frequenza di ipoglicemia e di eventi avversi (25).

I dubbi nei confronti della utilità di un approccio molto aggressivo nel paziente critico, già autorevolmente avanzati negli scorsi anni (10), sono poi stati confermati e ampliati dalla pubblicazione su *JAMA* nel maggio 2008 di una metanalisi relativa a 29 studi, per un totale di oltre 8000 pazienti, trattati con target variabili da <110 mg/dl a livelli glicemici meno stringenti

(26). I dati non hanno mostrato alcuna associazione fra stretto controllo glicemico e riduzione della mortalità, o necessità di dialisi, evidenziando invece un marcato aumento nel rischio di ipoglicemia. Solamente nelle ICU chirurgiche è stata rilevata una minore incidenza di sepsi nei pazienti trattati in modo intensivo.

Infine, l'ampio studio randomizzato prospettico multicentrico NICE-SUGAR (27) ha interessato oltre 6000 pazienti ricoverati in ICU sia chirurgiche che mediche riportando esiti significativamente più sfavorevoli, con più elevata mortalità a 90 giorni, nei soggetti sottoposti a trattamento intensivo (target glicemico 81-108 mg/dl), rispetto a quelli mantenuti a livelli glicemici meno stringenti (inferiori a 180 mg/dl). Come prevedibile, anche l'incidenza di ipoglicemia è stata significativamente maggiore nei pazienti in terapia intensiva. Lo studio NICE-SUGAR è stato oggetto di alcuni commenti critici (28-29). In particolare Krinsley e coll. (29) evidenziano la necessità di un cambiamento nelle modalità di controllo delle glicemie in ICU sottolineando il possibile ruolo del monitoraggio continuo della glicemia e dei sistemi "ad ansa chiusa" per il controllo glicemico.

A fronte di risultati contrastanti, pur dando per acquisita l'esigenza di evitare un'iperglicemia marcata nei pazienti ricoverati in area critica, è evidentemente necessaria una riconsiderazione dell'atteggiamento di grande aggressività terapeutica adottato negli ultimi anni. In accordo con un recente editoriale del *New England Journal of Medicine* (30) e con il documento congiunto ADA-AACE del giugno 2009 (4) pertanto, in attesa di nuove evidenze, un obiettivo di 140-180 mg/dl, pare al momento ragionevole.

Gestione terapeutica

Un inquadramento complessivo della gestione dell'iperglicemia nel paziente ospedalizzato in condizioni non critiche è stato delineato in una messa a punto pubblicata sul *New England Journal of Medicine* nel 2006 (31). Lo schema riassuntivo di questo approccio, con minime modificazioni, viene riproposto nella **Tabella 34**.

Misurazione della glicemia

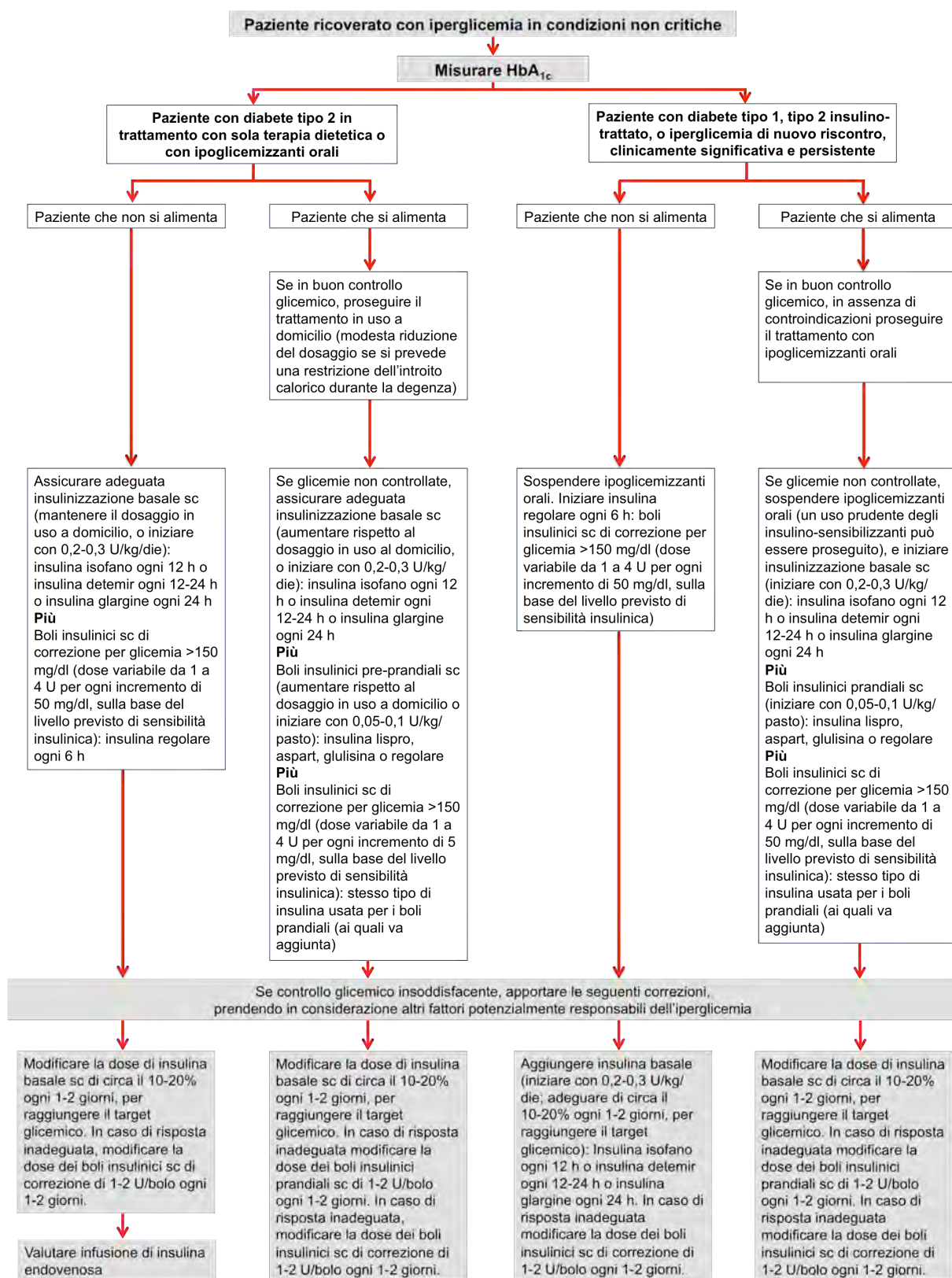
Il controllo della glicemia capillare "point of care" è ormai divenuto un componente insostituibile della gestione clinica, consentendo di adattare in tempi molto rapidi gli schemi di terapia ipoglicemizante. A questo scopo, i risultati devono essere facilmente reperibili sulla cartella clinica del paziente. 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 preprandiali e al momento di coricarsi, con la possibilità di aggiungere controlli postprandiali 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 ipoglicemizanti orali in ambito ospedaliero. Tutti questi farmaci hanno tuttavia caratteristiche che potrebbero renderli poco adatti all'uso nel paziente non stabilizzato, e comunque in situazione critica.

Secretagoghi. La lunga durata di azione delle molecole e la predisposizione all'ipoglicemia in pazienti che non si alimentano regolarmente costituiscono controindicazioni relative all'uso ospedaliero delle sulfoniluree (32). Questi farmaci non permettono, infatti, il rapido adattamento posologico richiesto dalle mutevoli necessità dei pazienti ospedalizzati. La mancanza di dati derivanti da trial clinici rende sconsigliabile anche l'uso delle metiglinidi.

Metformina. La principale limitazione all'uso della metformina in ospedale è costituita dal rischio di acidosi lattica, complicazione potenzialmente mortale. Questa condizione, rara in ambiente extraospedaliero (33,34) si verifica con maggiore frequenza in presenza di

Tabella 34. Modello schematico di gestione dell'iperglicemia nel paziente ospedalizzato in condizioni non critiche*

* Modificata da: ref. 21.

scompenso cardiaco congestizio, ipoperfusione periferica, insufficienza renale, età avanzata e malattie polmonari croniche (35), tutte situazioni di frequente riscontro fra i pazienti ricoverati. Esistono delle raccomandazioni sull'impiego della metformina in ambiente ospedaliero, formulate dall'AIFA in collaborazione con numerose società medico-scientifiche tra le quali AMD e SID. In queste raccomandazioni viene consigliato di sospendere il trattamento con metformina in corso di condizioni cliniche acute in grado di alterare la funzione renale come ipotensione grave, disidratazione e infezioni. Viene consigliato di sospendere il farmaco per un breve periodo (2 giorni prima fino a un giorno dopo) in corso di interventi chirurgici, esami con mezzo di contrasto a base di iodio o altra procedura che possa comportare il rischio di insufficienza renale acuta.

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.

Incretine. Vi è ancora scarsa esperienza sull'uso ospedaliero di questa nuova categoria di farmaci. Anche se non sembrano esserci problemi di sicurezza (anzi il basso rischio ipoglicemico, il profilo di sicurezza cardiovascolare, la possibilità di impiego nell'insufficienza renale con adeguamento posologico potrebbero costituire un vantaggio), pare difficile al momento ipotizzare un spazio rilevante per gli incretino-mimetici nella cura del paziente ospedalizzato. Gli analoghi del GLP 1 e gli inibitori del DPP4 esercitano un effetto rilevante sull'iperglicemia postprandiale: la loro utilizzazione sarebbe quindi chiaramente inappropriata in degenti che non si alimentano, o si alimentano poco. Inoltre, inappetenza e nausea sono fra gli effetti collaterali più frequenti degli analoghi del GLP1, soprattutto nelle prime fasi del trattamento; non vi è quindi indicazione a iniziare la somministrazione di questi farmaci in un ambito come quello ospedaliero, dove sono frequenti problemi nella regolare assunzione di cibo. I possibili vantaggi e svantaggi relativi all'impiego degli incretino-mimetici in ambiente ospedaliero sono stati oggetto di un recente editoriale (36).

Insulina

Alla luce dei limiti degli ipoglicemizzanti orali, la terapia di scelta nel paziente ospedalizzato non stabilizzato deve oggi essere considerata la somministrazione di insulina.

Insulina per via sottocutanea

L'insulina per via sottocutanea deve essere usata nella maggior parte dei pazienti ospedalizzati in situazioni non critiche, quando non siano presenti indicazioni alla infusione continua endovenosa.

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 da considerarsi un metodo inadeguato e inefficace (16,37,38). 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. Tale schema favorisce l'inerzia terapeutica e comporta il rilevante rischio di perdita delle informazioni relative alla somministrazione.

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 pre- e postprandiali. A questo programma di base deve aggiungersi un algoritmo di correzione che tenga conto del valore glicemico misurato, utile sia per evitare eccessive

escursioni glicemiche sia per guidare la modificazione dello schema nei giorni successivi (29). Lo schema insulinico preferibile è il basal-bolus consistente nell'impiego di insulina umana regolare (ormai molto raramente) o di analoghi insulinici rapidi prima dei pasti e di insulina intermedia (NPH ormai molto raramente) o di analogo insulinico basale generalmente bed-time. Nel 2007 (39) e nel 2011 (40) sono stati pubblicati gli studi RABBIT, che hanno confrontato lo schema SSI (insulina al bisogno 3-4 volte al giorno) con lo schema basal bolus (insulina glargine una volta al giorno e insulina glulisine prima dei pasti). Nel 2007 lo studio era stato condotto in ambiente medico e aveva evidenziato un miglioramento delle glicemie con lo schema basal bolus. Nel 2011 è stato pubblicato lo studio condotto in ambiente chirurgico che, oltre al miglioramento del compenso glicemico, ha documentato un miglioramento dell'outcome composito infezione della ferita, polmonite, batteriemia, insufficienza respiratoria e insufficienza renale. Nello studio condotto in medicina non è stata documentata una differenza statisticamente significativa nella frequenza delle ipoglicemie, mentre in chirurgia le ipoglicemie moderate (<70 mg) sono risultate più frequenti con lo schema basal bolus senza differenza statisticamente significativa tra i due regimi per le ipoglicemie severe (<40 mg). Dal punto di vista pratico è opportuno ricordare che l'utilizzo degli analoghi rapidi nella correzione delle iperglicemie dovrebbe comportare minor rischio di ipoglicemia rispetto all'insulina regolare.

Uso del microinfusore

Nonostante la crescente diffusione dell'uso del microinfusore (CSII) nei pazienti con diabete tipo 1 (41), mancano studi sul suo utilizzo in ambito ospedaliero. I pazienti trattati con microinfusori hanno solitamente un'elevata capacità di autogestione della malattia e, se non presentano condizioni critiche, richiedono solitamente di mantenere in funzione lo strumento anche durante la degenza. Sono state pubblicate raccomandazioni sull'argomento (42); 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.

Tali indicazioni si applicano, evidentemente, in soggetti in condizioni non critiche, che si dimostrano in grado di gestire correttamente questa forma di terapia. In caso di ricovero ospedaliero per complicazioni metaboliche acute, è invece preferibile rimuovere il microinfusore, procedendo al riequilibrio metabolico con gli abituali protocolli insulinici sc o ev. Prima della dimissione in questi pazienti è poi opportuna un'attenta rivalutazione della indicazione all'uso dello strumento.

Insulina in infusione endovenosa: algoritmi

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 con valori non a target con la terapia sottocutanea. Oltre alla chetoacidosi diabetica e allo scompenso iperosmolare non chetosico, le indicazioni principali comprendono l'iperglicemia nelle seguenti condizioni:

- a) periodo perioperatorio;
- b) interventi di cardiocirurgia;
- c) trapianto d'organo;
- d) shock cardiogeno;
- d) terapia steroidea ad alte dosi;
- e) nutrizione parenterale.

Nella terapia con insulina ev per infusione continua viene abitualmente utilizzata insulina regolare. Anche gli analoghi rapidi possono essere utilizzati nella terapia infusionale, seguendo le precise indicazioni riportate nel *position statement* AMD, SID, SIEDP (scaricabile dai siti www.siditalia.it o www.aemmedi.it). In particolare l'insulina glulisine non deve essere miscelata con soluzione glucosata o con ringer. Sia lispro sia aspart possono essere infuse in soluzioni di sodio cloruro allo 0,9% e di destrosio al 5%. Glulisine alla concentrazione di 1 U/ml è stabile a temperatura ambiente per 48 ore. Lispro a concentrazione da 0,1 a 1 U/ml è stabile a temperatura ambiente per 48 ore. Aspart a concentrazione da 0,05 U/ml a 1 U/ml è stabile a temperatura ambiente per 24 ore.

Negli 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 e quindi 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 (43), che negli ultimi anni ha avuto una grande diffusione anche nel nostro paese, riportato a titolo di esempio in **Tabella 35**. Nel 2012 gli autori hanno pubblicato un update del protocollo infusivo di Yale proponendo un diverso target glicemico (120-160 mg) (44). Nel 2013 AMD e SID, unitamente alla Federazione delle Associazioni dei Dirigenti Ospedalieri Internisti (FADOI), hanno pubblicato il documento *Triallogue* sulla gestione del paziente diabetico ospedalizzato in ambiente internistico nel quale viene proposto un algoritmo di terapia insulinica infusiva (45). Molto promettente pare anche la possibilità di gestire gli algoritmi insulinici utilizzando i sistemi di monitoraggio continuo sottocutaneo del glucosio (46,47). Tuttavia, in considerazione della varietà di valide opzioni disponibili più che il modello di algoritmo scelto pare importante il metodo di lavoro seguito per la sua definizione; per garantire un'applicazione corretta, ogni realtà ospedaliera dovrebbe pertanto adottare un protocollo adeguato condiviso e validato in loco.

Ripristino della terapia sottocutanea nella fase post-critica

Superata la fase critica, può essere programmato il passaggio dalla terapia insulinica endovenosa a quella sottocutanea. Per effettuare tale passaggio è necessario calcolare le quantità di insulina che il paziente ha ricevuto nelle ultime 24 ore al fine di ottenere il fabbisogno insulinico giornaliero. Tale fabbisogno (prudentemente ridotto di un 20%) deve essere somministrato per il 50% come insulina basale e per il 50% come insulina prandiale. L'analogo basale deve essere somministrato 2-3 ore prima di sospendere la terapia insulinica infusiva (48).

Autogestione terapeutica

Il mantenimento dell'autogestione anche durante la degenza ospedaliera può essere consentito nei diabetici adulti che abbiano già raggiunto un'adeguata competenza nell'autogestione domiciliare, con un fabbisogno insulinico noto e relativamente stabile, in grado di praticare l'iniezione insulinica e di alimentarsi per os. Tale procedura deve tuttavia essere concordata tra diabetico, medico curante e personale infermieristico.

Alimentazione

E' indicata una individualizzazione del programma alimentare, basata su obiettivi terapeutici, parametri fisiologici e terapia farmacologica concomitante. Sarebbe pertanto auspicabile che la stesura del piano nutrizionale sia effettuata da un dietista, membro del team diabetologico ed esperto in terapia medica nutrizionale. Le raccomandazioni 2013-2014 "La terapia nutrizionale nel diabete mellito" di ADI, AMD e SID (scaricabili dai siti www.siditalia.it o www.aemmedi.it) sottolineano il ruolo della malnutrizione nel paziente ospedalizzato come fattore indipendente di morbidità e mortalità e della terapia medica nutrizionale come

Tabella 35. Protocollo di infusione di insulina di Yale*

Questo protocollo di infusione è destinato all'utilizzo in pazienti adulti con iperglicemia, nell'ambito di una Unità di Cura Intensiva, ma non è concepito specificamente per soggetti con emergenze metaboliche, come chetoacidosi diabetica (DKA), o stati iperglicemici iperosmolari. Di fronte a queste diagnosi, o quando la glicemia (GM) è ≥ 500 mg/dl, è necessario consultare un medico per provvedimenti specifici. Inoltre, rivolgersi immediatamente al medico responsabile se la risposta all'infusione di insulina è insolita o inaspettata, o se comunque insorge una situazione alla quale queste indicazioni non si applicano adeguatamente. Ogni paziente in infusione di insulina dovrebbe avere frequenti misurazioni degli elettroliti nel siero, specialmente del potassio.

INIZIO DELL'INFUSIONE DI INSULINA

- 1) INFUSIONE DI INSULINA: miscelare 1 unità di Insulina Umana Regolare per 1 ml di sol. fisiologica 0,9% NaCl (es. 50 U Insulina in 50 ml fisiologica). Somministrare con pompa di infusione (con incrementi di 0,5 U/h)
 - 2) PRIMING: prima di iniziare l'infusione, iniettare 50 ml della soluzione nei tubi di infusione (per saturare i siti di legame insulinico nei tubi)
 - 3) TARGET GLICEMICO: 120-160 mg/dl
 - 4) BOLO e VELOCITÀ DI INFUSIONE INIZIALE DELL'INSULINA: dividere GM iniziale per 100, poi arrotondare alla più vicina 0,5 U per il bolo e per la velocità di infusione iniziale.
- Esempi: 1) GM iniziale = 325 mg/dl: $325:100 = 3,25$, arrotondato a 3,5: praticare bolo ev 3,5 U, e iniziare infusione a 3,5 U/h
2) GM iniziale = 174 mg/dl: $174:100 = 1,74$, arrotondato a 1,5: praticare bolo ev 1,5 U, e iniziare infusione a 1,5 U/h

MONITORAGGIO DELLA GLICEMIA (GM)

- 1) Controllare GM ogni ora fino a stabilizzazione (3 rilevazioni consecutive entro il target).
- 2) Successivamente controllare GM ogni 2 ore; una volta stabilizzati i valori per 12-24 ore, i controlli GM possono essere effettuati ogni 4 ore, se:
 - a) non ci sono cambiamenti significativi nelle condizioni cliniche, e b) non ci sono cambiamenti significativi nell'introito nutrizionale.
- 3) Valutare il ritorno temporaneo a controlli BG ogni ora, fino a una nuova stabilizzazione, se si verifica una delle seguenti eventualità:
 - a) qualunque cambiamento nella velocità di infusione (quindi GM al di fuori del range di riferimento)
 - b) cambiamento significativo nelle condizioni cliniche
 - c) inizio o sospensione di terapia pressoria o steroidea
 - d) inizio o sospensione di emodialisi o CVVH
 - e) inizio, sospensione, o modificazione della velocità dell'apporto nutrizionale (NPT, NPP, nutrizione per sonda, ecc.).

MODIFICAZIONI DELLA VELOCITÀ DI INFUSIONE DELL'INSULINA

Se GM <50 mg/dl:

STOP INFUSIONE DI INSULINA iniettare 25 g di gluc. ev (50 ml di sol. gluc. 50%, o 75 ml di sol. gluc. 33%); ricontrollare GM ogni 15 min
⇒ Quando BG ≥ 100 mg/dl, attendere 1 ora, poi riprendere infusione al 50% dell'ultima velocità.

Se GM 50-74 mg/dl:

STOP INFUSIONE DI INSULINA se paziente sintomatico (o incapace di valutare i sintomi): iniettare 25 g di gluc. ev (50 ml di sol. gluc. 50%, o 75 ml di sol. gluc. 33%); ricontrollare GM ogni 15 min

se paziente asintomatico: valutare l'iniezione di 10-15 g di gluc. ev (20-25 ml di sol. gluc. 50%, o 30-45 ml di sol. gluc. 33%) o la somministrazione di 200 ml di succo di frutta per os; ricontrollare GM ogni 15-30 min
⇒ Quando BG ≥ 100 mg/dl, attendere 1 ora, poi riprendere infusione al 75% dell'ultima velocità.

Se GM ≥ 75 mg/dl:

STEP 1: Determinare il LIVELLO ATTUALE GM- questo identifica una COLONNA nella Tabella:

GM 75-99 mg/dl	GM 100-139 mg/dl	GM 140-199 mg/dl	GM ≥ 200 mg/dl
----------------	------------------	------------------	---------------------

STEP 2: Determinare la VELOCITÀ DI CAMBIAMENTO rispetto al precedente livello GM - questo identifica una CELLA nella Tabella - Da lì muoversi verso destra per le ISTRUZIONI. (Attenzione: se l'ultima determinazione GM era stata effettuata 2-4 ore prima del GM attuale, calcolare la velocità di cambiamento *gratia*. Esempio: se GM alle ore 14 era 150 mg/dl, e alle ore 16 è 120 mg/dl, il cambiamento complessivo nelle 2 ore è -30 mg/dl; tuttavia il cambiamento orario è dato dal calcolo: $-30 \text{ mg/dl} : 2 \text{ h} = -15 \text{ mg/dl/h}$)

GM 75-99 mg/dl	GM 100-139 mg/dl	GM 140-199 mg/dl	GM ≥ 200 mg/dl	ISTRUZIONI*	GM 75-99 mg/dl
		GM $\uparrow$ di >50 mg/dl/h	GM $\uparrow$	$\uparrow$ INFUSIONE di "2Δ"	
	GM $\uparrow$ di >25 mg/dl/h	GM $\uparrow$ di 1-50 mg/dl/h, o GM INVARIATO	GM INVARIATO, o GM $\downarrow$ di 1-25 mg/dl/h	$\uparrow$ INFUSIONE di "Δ"	
GM $\uparrow$	GM $\uparrow$ di 1-25 mg/dl/h, o GM INVARIATO, o GM $\downarrow$ di 1-25 mg/dl/h	GM $\downarrow$ di 1-50 mg/dl/h	GM $\downarrow$ di 26-75 mg/dl/h	NON MODIFICARE INFUSIONE	GM $\uparrow$
GM IMMODIFICATO, o GM $\downarrow$ di 1-25 mg/dl/h	GM $\downarrow$ di 26-50 mg/dl/h	GM $\downarrow$ di 51-75 mg/dl/h	GM $\downarrow$ di 76-100 mg/dl/h	$\downarrow$ INFUSIONE di "Δ"	GM IMMODIFICATO, o GM $\downarrow$ di 1-25 mg/dl/h
GM $\downarrow$ di >25 mg/dl/h vedi sotto ^Δ	GM $\downarrow$ di >50 mg/dl/h	GM $\downarrow$ di >75 mg/dl/h	GM $\downarrow$ di >100 mg/dl/h	SOSPENDERE x 30' poi $\downarrow$ INFUSIONE di "2Δ"	GM $\downarrow$ di >25 mg/dl/h vedi sotto ^Δ

^Δ SOSPENDERE INFUSIONE DI INSULINA; controllare GM ogni 30 min; quando ≥ 100 mg/dl riprendere infusione al 75% della velocità precedente.

* Le MODIFICAZIONI NELLA VELOCITÀ DI INFUSIONE ("Δ") sono determinate in base alla velocità di infusione in corso

Velocità in corso (U/h)	Δ = cambio velocità (U/h)	2 Δ = 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 (avvisare medico di guardia)

Nota: L'algoritmo, invariato rispetto a quello inserito nella precedente versione degli Standard di Cura, è ancora tarato su un target glicemico di 100-139 mg/dl, più basso di quello attualmente raccomandato dagli stessi autori (120-160 mg) per i pazienti critici (44). Si è comunque ritenuto opportuno mantenerlo anche nella edizione 2014 in quanto rappresenta un esempio molto ben strutturato di algoritmo "dinamico", indipendentemente dal "range" glicemico perseguito. Altri algoritmi sono disponibili in letteratura (45,48).

* Modificato da: A Goldberg PA et al. Diabetes Spectrum 2005;18:188-191.

componente fondamentale del programma di gestione della glicemia per tutti i pazienti ricoverati con diabete o iperglicemia.

Prevenzione dell'ipoglicemia

L'ipoglicemia, soprattutto nei pazienti insulino-trattati, è il principale fattore limitante la gestione del controllo glicemico nel diabete (49).

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 (50). Le stesse condizioni possono aggravare il rischio di ipoglicemia nei soggetti diabetici (51), 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. E' da considerare la capacità di riportare correttamente i sintomi premonitori; ad es. l'alterazione dello stato di coscienza dovuta all'anestesia può mascherare i tipici sintomi dell'ipoglicemia.

Figure professionali coinvolte: ruolo dello specialista diabetologo

La gestione del paziente diabetico in ospedale può essere condotta efficacemente dal medico di reparto, tuttavia il coinvolgimento dello specialista diabetologo e soprattutto del team diabetologico può ridurre i tempi di degenza, migliorare il controllo glicemico e l'esito finale. E' stato ad esempio osservato che la consulenza di un team diabetologico riduce la durata della degenza del 56% rispetto a nessuna consulenza e del 35% rispetto alla consulenza endocrinologica tradizionale ovvero fatta al singolo medico (52). In un altro studio è stato inoltre osservato come il 75% dei soggetti, che avevano ricevuto la consulenza di un team diabetologico, mantenessero un buon compenso a un mese dalla dimissione rispetto al 46% di coloro che non avevano ricevuto consulenza (53). Un approccio di team è necessario per definire i percorsi ospedalieri e programmare correttamente la dimissione.

Educazione del paziente

Educare all'autogestione della malattia diabetica in ospedale è un compito difficile e impegnativo. I pazienti ospedalizzati sono sofferenti, stressati e, inoltre, si trovano in un ambiente che spesso non favorisce l'apprendimento. Durante la degenza è tuttavia necessario fornire un'educazione di base, con informazioni sufficienti a rendere il paziente in grado di non correre rischi al rientro al proprio domicilio. I diabetici di nuova diagnosi e quelli che hanno iniziato il trattamento insulinico o l'autocontrollo della glicemia devono essere addestrati in modo da garantirne una gestione sicura in ambiente extraospedaliero e avviati, al momento della dimissione, al servizio diabetologico anche per la programmazione di un regolare follow-up. Il ruolo della terapia educativa nel paziente diabetico ospedalizzato è stata oggetto di una recente pubblicazione (54) nella quale si è osservato come il tasso di re-ospedalizzazione a 30 giorni fosse ridotto in modo statisticamente significativo nei pazienti che avevano ricevuto una terapia educativa e tale dato rimaneva significativo anche dopo correzione per fattori sociodemografici e per fattori patologia correlati.

Dimissione

La dimissione segna il passaggio di responsabilità da una situazione nella quale il personale ospedaliero gestisce il diabete a una situazione di self-management. Richiede il coordinamento tra diverse figure professionali e non (medici ospedalieri, infermieri, dietista, medico di base, assistente sociale, pazienti, parenti del paziente o caregiver). Una corretta dimissione deve essere pianificata fin dall'inizio del ricovero raccogliendo precocemente informazioni su capacità cognitive, livello culturale, acuità visiva, abilità manuali e contesto socioeconomico e familiare. Il documento ADA 2004 (2), pur riconoscendo che il ricovero ospedaliero non è il momento ideale per attuare una terapia educativa intensiva, fornisce indicazioni molto precise sui contenuti educativi per i pazienti di neodiagnosi e individua una serie di domande alle quali rispondere prima di dimettere il paziente.

I contenuti educativi “minimi” proposti sono:

- Cos'è il diabete? Breve accenno alle complicanze e alla loro prevenzione
- Obiettivi glicemici
- Riconoscimento, trattamento e prevenzione delle iperglicemie e ipoglicemie
- Informazioni nutrizionali
- Informazioni sui farmaci
- Autocontrollo glicemico
- Autogestione della terapia insulinica
- Gestione del diabete durante i giorni di malattia
- Informazioni sulle risorse comunitarie

Le domande alle quali rispondere prima della dimissione sono:

- Il paziente necessita di un piano di educazione all'autocontrollo e terapia del diabete (DSME, *Diabetes self-management education*)?
- Il paziente può prepararsi i pasti?
- Il paziente è in grado di effettuare l'autocontrollo glicemico?
- Il paziente è in grado di assumere i farmaci o l'insulina correttamente?
- C'è qualche familiare in grado di supportare il paziente?
- E' necessaria un'assistenza domiciliare per facilitare la gestione domiciliare?

La corretta gestione del diabete in ospedale ha un fondamentale impatto sul decorso e sull'esito della ospedalizzazione. Le raccomandazioni formulate hanno l'obiettivo di aiutare il clinico in tale processo dal ricovero fino alla dimissione minimizzando i rischi legati alla malattia, alle sue complicanze, alle terapie praticate e focalizzando l'attenzione su un problema che non deve essere sottovalutato.

Bibliografia

1. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes 2014. *Diabetes Care* 2014;37:S14-S80
2. Clement S, Braithwaite SS, Magee MF, et al. Management of diabetes and hyperglycemia in hospitals. *Diabetes Care* 2004;27:553-591
3. Umpierrez GE, Hellman R, Korytkowski MT, et al.; Endocrine Society. Management of hyperglycemia in hospitalized patients in non-critical care setting: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:16-38
4. Moghissi ES, Korytkowski MT, DiNardo M, et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American Diabetes Association consensus statement on inpatient glycemic control. *Diabetes Care* 2009;32:1119-1131
5. Giorda CB, Manicardi V. Ricoveri ospedalieri nel diabete. *Il Diabete Mellito in Italia. Il Diabete* 2004;16:388-401
6. Osservatorio ARNO Diabete. Il profilo assistenziale della popolazione con diabete. Vol. XVII. Rapporto 2011
7. Greci LS, Kailasam M, Malkani S, et al. Utility of HbA_{1c} levels for Diabetes case finding in hospitalized patients with hyperglycemia. *Diabetes Care* 2003;26:1064-1068
8. Umpierrez GE, Isaacs SD, Bazargan N, et al. Hyperglycemia: an independent marker of in-hospital mortality in patients with undiagnosed Diabetes *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:978-982
9. Pomposelli JJ, Baxter JK, III, Babineau TJ, et al. Early postoperative glucose control predicts nosocomial infection rate in diabetic patients. *J Parenter Enteral Nutr* 1998;22:77-81
10. Inzucchi SE, Rosenstock J. Counterpoint: Inpatient glucose management. A premature call to arms? *Diabetes Care* 2005;28:976-979
11. Vasa F. Systematic strategies for improved outcomes for the hyperglycaemic hospitalised patient with diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 2005;96:41E-46E
12. Capes SE, Hunt D, Malmberg K, et al. Stress hyperglycaemia and increased risk of death after myocardial infarction in patients with and without Diabetes: a systematic overview. *Lancet* 2000;355:773-778
13. Bolk J, van der PT, Cornel JH, et al. Impaired glucose metabolism predicts mortality after a myocardial infarction. *Int J Cardiol* 2001;79:207-214
14. Malmberg K, Ryden L, Efendic S, et al. Randomized trial of insulin-glucose infusion followed by subcutaneous insulin treatment in diabetic patients with acute myocardial infarction (DIGAMI study): effects on mortality at 1 year. *J Am Coll Cardiol* 1995;26:57-65
15. Malmberg K, Ryden L, Wedel H, et al. Intense metabolic control by means of insulin in patients with diabetes mellitus and acute myocardial infarction (DIGAMI 2): effects on mortality and morbidity. *Eur Heart J* 2005;26:650-661
16. Mehta SR, Yusuf S, Diaz R, et al. Effect of glucose-insulin-potassium infusion on mortality in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction: the CREATE-ECLA randomized controlled trial. *JAMA*

2005;293:437-446

17. Cheung NW, Wong VW, McLean M. The hyperglycemia: intensive insulin infusion in infarction (HI-5) study: a randomized controlled trial of insulin infusion therapy for myocardial infarction. *Diabetes Care* 2006;29:765-770
18. Svensson AM, McGuire DK, Abrahamsson P, et al. Association between hyper- and hypoglycaemia and 2 year all-cause mortality risk in diabetic patients with acute coronary events. *Eur Heart J* 2005;26:1255-1261
19. Capes SE, Hunt D, Malmberg K, et al. Stress hyperglycemia and prognosis of stroke in nondiabetic and diabetic patients: a systematic overview. *Stroke* 2001;32:2426-2432
20. Furnary AP, Zerr KJ, Grunkemeier GL, et al. 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
21. Furnary AP, Gao G, Grunkemeier GL, et al. Continuous insulin infusion reduces mortality in patients with Diabetes undergoing coronary artery bypass grafting. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003;125:1007-1021
22. Van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, et al. Intensive insulin therapy in the critically ill patients. *N Engl J Med* 2001;345:1359-67
23. Baldwin D, Villanueva G, Mc Nutt R, et al. Eliminating inpatient sliding-scale insulin. *Diabetes Care* 2005;28:1008-1011
24. Van den Berghe G, Wilmer A, Hermans G, et al. Intensive insulin therapy in the medical ICU. *N Engl J Med* 2006;354:449-461
25. Brunkhorst FM, Engel C, Bloos F, et al. Intensive insulin therapy and pentastarch resuscitation in severe sepsis. *N Engl J Med* 2008;358:125-139
26. Wiener RS, Wiener DC, Larson RJ. Benefits and risks of tight glucose control in critically ill adults: a meta-analysis. *JAMA* 2008;300:933-944
27. The NICE-SUGAR Study Investigators. Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients. *N Engl J Med* 2009;360:1283-1297
28. Van den Berghe G, Bouillon R, Mesotten D. Glucose control in critically ill patients. *N Engl J Med* 2009;361:89-92
29. Krinsley JS, Keegan MT. Hypoglycemia in the Critically Ill: How Low Is Too Low? *Mayo Clin Proc* 2010;85:217-224
30. Inzucchi SE, Siegel MD. Glucose Control in the ICU - How Tight Is Too Tight? *N Engl J Med* 2009;360:1346-1349
31. Inzucchi SE. Management of hyperglycemia in the hospital setting. *N Engl J Med* 2006;355:1903-2911
32. Miller CD, Phillips LS, Ziemer DC, et al. Hypoglycemia in patients with type 2 diabetes mellitus. *Arch Intern Med* 2001;161:1653-1659
33. Misbin RI. The phantom of lactic acidosis due to metformin in patients with Diabetes *Diabetes Care* 2004;27:1791-93
34. Salpeter SR, Greyber E, Pasternak GA, et al. Risk of fatal and nonfatal lactic acidosis with metformin use in type 2 diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis. *Arch Intern Med* 2003;163:2594-2602
35. Misbin RI, Green L, Stadel BV, et al. Lactic acidosis in patients with Diabetes treated with metformin. *N Engl J Med* 1998;338:265-266
36. Is Incretin-based therapy ready for the care of hospitalized patients with type 2 diabetes? *Diabetes Care* 2013;36:2107-2117
37. Queale WS, Seidler AJ, Brancati FL. Glycemic control and sliding scale insulin use in medical inpatients with diabetes mellitus. *Arch Intern Med* 1997;157:545-552
38. Gearhart JG, Duncan JL, III, Replogle WH, et al. Efficacy of sliding-scale insulin therapy: a comparison with prospective regimens. *Fam Pract Res J* 1994;14:313-322
39. Umpierrez GE, Smiley D, Zisman A, et al. Randomized study of basal-bolus insulin therapy in the inpatient management of patients with type 2 diabetes (RABBIT 2 trial). *Diabetes Care* 2007;30:2181-2186
40. Umpierrez GE, Smiley D, Jacobs S, Peng L, et al. Randomized study of basal bolus insulin therapy in the inpatient management of patients with type 2 diabetes undergoing general surgery (RABBIT 2 Surgery). *Diabetes Care* 2011;34:256-261
41. 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
42. Cook CB, Boyle ME, Cisar NS, et al. Use of continuous subcutaneous insulin infusion (insulin pump) therapy in the hospital setting - Proposed guidelines and outcome measures. *Diabetes Educ* 2005;31:849-857
43. Goldberg PA, Roussel MG, Inzucchi SE. Clinical results of an updated insulin infusion protocol in critically ill patients. *Diabetes Spectrum* 2005;18:188-191
44. Shetty S, Inzucchi SE, Goldberg PA, et al. Adapting to the new consensus guidelines for managing hyperglycemia during critical illness: the reported Yale Infusion protocol. *Endocr Pract* 2012;18:363-370
45. Beltramello G, Manicardi V, Trevisan R. Dialogue. Managing hyperglycemia in internal medicine: instructions for use. *Acta Diabetol* 2013;50:465-473
46. Goldberg PA, Siegel MD, Russel RR, et al. Experience with the continuous glucose monitoring system in a medical intensive care unit. *Diabetes Technology & Therapeutics* 2004;6:339-347
47. Vriesendorp TM, Van Santen S, De Vries JH, et al. The use of two continuous glucose sensors during and after surgery. *Diabetes Technology & Therapeutics* 2005;7:315-22
48. Avanzini F, Marelli G, Donzelli W, et al. Transition From Intravenous to Subcutaneous Insulin. Effectiveness and safety of a standardized protocol and predictors of outcome in patients with acute coronary syndrome.

Diabetes Care 2011;34:1445-1450

49. Cryer PE. Hypoglycaemia: the limiting factor in the glycaemic management of type I and type II Diabetes Diabetologia 2002;45:937-948

50. Shilo S, Berezovsky S, Friedlander Y, Sonnenblick M. Hypoglycemia in hospitalized nondiabetic older patients. J Am Geriatr Soc 1998;46:978-982

51. Fischer KF, Lees JA, Newman JH. Hypoglycemia in hospitalized patients: causes and outcomes. N Engl J Med 1986;315:1245-50

52. Levatan CS, Salas JR, Wilets, et al. Impact of endocrine and Diabetes team consultation on hospital length of stay for patients with Diabetes Am J Med 1995;99:22-28

53. Koproski J, Pretto Z, Poretsky L. Effects of an intervention by a Diabetes team in hospitalized patients with Diabetes Diabetes Care 1997;20:1553-1555

54. Healy SJ, Black D, Harris C, et al. Inpatient Diabetes Education Is Associated With Less Frequent Hospital Readmission Among Patients With Poor Glycemic Control. Diabetes Care 2013;36:2960-2967

B. ALTRI TIPI DI DIABETE

Nell'ambito degli altri tipi di diabete meritano una trattazione specifica per la loro frequenza: il diabete indotto da glicocorticoidi, il diabete associato a malattie del pancreas esocrino e il diabete indotto da farmaci antiretrovirali in soggetti HIV positivi

a. DIABETE INDOTTO DA GLICOCORTICOIDI

RACCOMANDAZIONI

La diagnosi di diabete mellito indotto da steroidi sulla base della presenza di due valori a digiuno uguali o superiori a 126 mg comporta la mancata identificazione di una elevata percentuale di soggetti affetti.

(Livello della prova VI, Forza della raccomandazione D)

La diagnosi di diabete mellito indotto da steroidi dovrebbe essere effettuata clinicamente sulla base della glicemia 2 ore dopo il pranzo.

(Livello della prova VI, Forza della raccomandazione A)

I soggetti diabetici, sottoposti a trattamento con steroidi, dovrebbero essere educati alla rilevazione della glicemia capillare soprattutto dopo pranzo e prima di cena.

(Livello della prova III, Forza della raccomandazione A)

La terapia insulinica rappresenta l'opzione terapeutica più sicura ed efficace nei pazienti con iperglicemia associata a terapia steroidea.

(Livello della prova VI, Forza della raccomandazione A)

I farmaci agenti sull'asse incretinico, per il loro meccanismo d'azione e il loro profilo di sicurezza, potrebbero rappresentare un'opzione terapeutica efficace nei pazienti con iperglicemia associata a terapia steroidea.

(Livello della prova V, Forza della raccomandazione B)

COMMENTO

L'iperglicemia indotta da glucocorticoidi è comune in soggetti diabetici e non diabetici.

Epidemiologia e diagnosi

In una review del 2009 il rischio relativo per il diabete di nuova insorgenza in soggetti trattati con steroidi risultava compreso tra 1,5 e 2,5 (1). In una review del 2013 l'odd ratio per diabete indotto da steroidi risultava compreso tra 1,36 e 2,31 (2). In entrambi i lavori la dose totale di steroidi e la durata della terapia erano forti predittori di sviluppo del diabete. Altri fattori di rischio risultavano età e body mass index. Il fatto che vi sia una ridotta attenzione verso questa forma di diabete è legato sia alla presunta breve durata del trattamento steroideo sia alla valutazione esclusiva della glicemia a digiuno. In uno studio prospettico condotto in soggetti non diabetici con patologia renale primitiva trattati con prednisolone il

42% presentava valori glicemici dopo pranzo superiori a 200 mg/dl con normali valori glicemici a digiuno (3). Analogamente, in una coorte di pazienti trattati con prednisolone per malattia neurologica il 50% presentava valori glicemici dopo pranzo superiori a 200 mg/dl con glicemia a digiuno inferiore a 100 mg/dl (4). Per tali ragioni gli autori dei lavori concludono consigliando l'impiego della glicosuria 24 ore e della glicemia 2 ore dopo il pranzo per la diagnosi di diabete indotto da steroidi.

Farmacocinetica/farmacodinamica degli steroidi e profilo glicemico giornaliero

La conoscenza della farmacocinetica e della farmacodinamica dei glucocorticoidi può sensibilizzare al riconoscimento e al trattamento del diabete indotto da steroidi. Esistono pochi dati nell'uomo relativi alla correlazione tra farmacodinamica degli steroidi e alterata tolleranza glicidica. A seguito della somministrazione orale degli steroidi più comuni (prednisone e prednisolone) il picco di concentrazione plasmatica si ha approssimativamente dopo 1 ora con un'emivita di 2,5 ore (5). Gli effetti sulla tolleranza glicidica sono più prolungati per azione genomica. Studi su prednisone e prednisolone hanno dimostrato un picco a 4-8 ore e una durata di 12-16 ore (5). I dati sul desametasone suggerirebbero un effetto più prolungato. In un altro studio le concentrazioni di insulina plasmatica risultavano molto elevate a 20 ore dalla somministrazione suggerendo un effetto prolungato sull'insulino-resistenza (6). A fronte di una buona conoscenza della farmacodinamica degli steroidi vi sono pochi lavori che abbiano indagato l'andamento circadiano delle glicemie nei pazienti in terapia steroidea. I due studi precedentemente citati (3,4) utilizzando la rilevazione della glicemia capillare avevano evidenziato, in pazienti trattati con prednisone, glicemie più elevate dopo pranzo con minore incremento di quelle dopo cena e soprattutto a digiuno. Nel 2011 è stato pubblicato uno studio che ha utilizzato il monitoraggio continuo della glicemia (CGMS) in soggetti trattati con prednisolone per broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO). I soggetti arruolati sono stati divisi in tre gruppi: soggetti con BPCO non diabetici ricoverati per altri motivi e non trattati con steroidi (gruppo 1), soggetti con BPCO non diabetici ricoverati per riacutizzazione e trattati con prednisolone (gruppo 2) e soggetti con BPCO diabetici ricoverati per riacutizzazione e trattati con prednisolone (gruppo 3). Nei soggetti del gruppo 2 il CGMS evidenziava in circa il 50% almeno una glicemia di 200 mg/dl, ma il rialzo glicemico complessivo era relativamente modesto e nessuno dei soggetti studiati presentava glicemie medie superiori a 180 mg/dl. La glicemia durante CGMS nel gruppo 3 si alzava significativamente nel pomeriggio e alla sera. Quando il prednisolone veniva somministrato al mattino il picco glicemico si verificava circa 8 ore dopo la somministrazione del farmaco. Se il prednisolone veniva assunto più tardi il picco glicemico si osservava dopo circa 5 ore. Quindi la durata complessiva di elevazione della glicemia era simile tra le due modalità di somministrazione. L'effetto del prednisolone svaniva durante la notte con concentrazioni glicemiche medie quasi identiche tra le ore 24 e le ore 12. Queste osservazioni hanno implicazioni rilevanti nella pratica clinica. In primo luogo i pazienti dovrebbero essere educati al controllo della glicemia capillare dopo pranzo e prima di cena poiché le rilevazioni effettuate in mattinata potrebbero sottostimare l'iperglicemia indotta da steroidi. In secondo luogo la terapia farmacologica ipoglicemizzante dovrebbe basarsi sull'utilizzo di farmaci attivi soprattutto nel periodo tra mezzogiorno e mezzanotte (7).

Trattamento farmacologico dell'iperglicemia indotta da glicocorticoidi

Teoricamente tutti i farmaci disponibili per il trattamento del diabete mellito sono stati consigliati come opzioni terapeutiche per l'iperglicemia indotta da steroidi (8). Peraltro molti di questi farmaci presentano rilevanti limitazioni in questi pazienti. I primi farmaci ipoglicemizzanti usati nel trattamento di soggetti sottoposti a trapianto renale trattati con steroidi sono state le sulfoniluree, con un tasso di risposta del 25%. Il punto di forza delle sulfoniluree è l'azione di stimolo della secrezione di insulina da parte delle beta-cellule. Tuttavia la loro limitata finestra terapeutica non permette un adeguamento posologico all'aumentare delle dosi di steroidi. Inoltre la prolungata durata d'azione può comportare un rischio ipoglicemico in caso di riduzione delle dosi di glucocorticoidi. La repaglinide, avendo una più breve durata d'azione, potrebbe essere più indicata ma non vi sono studi sul suo

impiego. La metformina, pur indicata sul piano teorico per la sua azione insulino-sensibilizzante, presenta limitate possibilità di impiego in pazienti che spesso vengono trattati per patologie associate a ipossia o insufficienza renale (1). I tiazolidinedioni sono stati usati in associazione ad altri farmaci (sulfoniluree, insulina) nel diabete associato a terapia steroidea in soggetti trapiantati con buon risultato terapeutico (9-10). Il lungo tempo necessario per ottenere l'effetto terapeutico e l'effetto protratto dopo sospensione degli steroidi li rendono poco maneggevoli soprattutto nei pazienti in trattamento intermittente. Gli effetti collaterali possibili (edemi, rischio di insufficienza cardiaca, rischio di fratture) costituiscono potenziali controindicazioni al loro uso. Relativamente all'impiego dei farmaci agenti sull'asse incretinico i dati della letteratura sono ancora limitati. Peraltro i principali meccanismi d'azione delle incretine (riduzione della secrezione di glucagone e aumento della secrezione insulinica) farebbero ipotizzare un loro ruolo nel trattamento dell'iperglicemia associata a terapia steroidea. Nel 2011 è stato pubblicato uno studio su volontari sani trattati con prednisone e con infusione endovenosa di exenatide. L'impiego dell'exenatide è stato in grado di prevenire la comparsa di una alterazione della tolleranza glicidica (11). Nel 2012 è stato pubblicato un case report (12) sul trattamento con exenatide di 4 soggetti diabetici in terapia steroidea. Nei 4 casi descritti la prescrizione di terapia insulinica era stata in grado di migliorare il compenso glicemico con significativo incremento ponderale e aumentato rischio ipoglicemico; il passaggio a exenatide ha consentito il mantenimento di un buon compenso glicemico con riduzione della variabilità glicemica, del peso corporeo e con effetti favorevoli su pressione arteriosa e assetto lipidico. Nei pazienti, nei quali il prednisone veniva somministrato in una sola dose al mattino, si è reso necessario somministrare l'exenatide a colazione e pranzo per correggere il picco iperglicemico dopo pranzo. Nell'unico paziente, trattato con prednisone a colazione e cena, la somministrazione di exenatide è stata effettuata a colazione e cena con buon risultato terapeutico. Anche se questo case-report fornisce spunti promettenti, è bene sottolineare, come fanno gli stessi Autori, che in tutti i casi il trattamento con exenatide è stato iniziato con concentrazioni glicemiche preprandiali inferiori a 150 mg/dl e che, in presenza di iperglicemia severa e di conseguente glucotossicità, il trattamento di scelta resta quello insulinico. Al momento attuale alla luce dei dati sopra riportati la terapia insulinica rappresenta l'opzione terapeutica più sicura ed efficace. In letteratura vengono proposti due differenti schemi terapeutici. Il primo consiste nell'impiego di insulina prandiale e parte dall'osservazione che l'andamento circadiano delle glicemie nei pazienti trattati con steroidi è caratterizzato da un picco iperglicemico dopo pranzo con successiva graduale riduzione e normalizzazione nelle ore notturne. Altri autori propongono l'impiego della insulina NPH al mattino.

Come detto precedentemente, prednisone e prednisolone hanno un picco d'azione a 4-6 ore e una durata di effetto sulle glicemie di circa 12 ore ovvero un profilo simile alla farmacocinetica dell'insulina NPH. Viene anche proposto un algoritmo per il calcolo della dose insulinica basato sul peso e sulla dose di steroide ([Tabella 36](#)). Quando viene impiegato il desametasone, il cui effetto iperglicemizzante è più protratto, viene consigliato l'impiego dell'insulina glargine o detemir, la cui farmacocinetica risulterebbe la più idonea (1). In uno studio retrospettivo di confronto tra insulina NPH e insulina glargine come insuline basali in soggetti ospedalizzati e trattati con prednisone le due insuline hanno dimostrato uguale efficacia e uguale rischio ipoglicemico con necessità di un dosaggio insulinico minore nel gruppo in trattamento con NPH (13). E' bene ricordare che i pazienti trattati con steroidi che necessitano di uno schema insulinico basal bolus presentano un maggior fabbisogno di insulina prandiale rispetto all'insulina basale (in genere 70% del fabbisogno insulinico totale come insulina prandiale e 30% come insulina basale).

Il diabete indotto da steroidi nei pazienti in cure palliative

I corticosteroidi sono tra i farmaci di più frequente impiego nei pazienti in cure palliative. I dati della letteratura suggeriscono che dal 30 al 60% dei pazienti in cure palliative ricevono steroidi (14,15), tuttavia non vi sono molti dati relativamente alla prevalenza del diabete indotto da steroidi (SDM) in questi pazienti. Gli studi nei quali la diagnosi di SDM è effettuata

Tabella 36. Calcolo della dose insulinica basato sul peso e sulla dose di steroide

Dose di prednisone	Dose insulinica
>40 mg/d	0,4 U/kg
30 mg/d	0,3 U/kg
20 mg/d	0,2 U/kg
10 mg/d	0,1 U/kg

Modificata da: a Clore JN, Thurby-Hay L. Glucocorticoid-induced hyperglycemia. *Endocr Pract* 2009;15(5):469-74.

sulla base dei sintomi riferiti dai pazienti riportano una prevalenza del 3% (14). L'unico studio effettuato con il monitoraggio della glicemia capillare evidenzia una prevalenza molto più elevata e simile a quella del diabete metasteroideo in altri contesti clinici (31% con glicemie random superiori a 199 mg/dl e 11% con glicemia a digiuno >126 mg/dl) (16). Nel 2010 gli stessi autori (16) hanno messo a punto una Linea Guida sulla gestione dell'iperglicemia indotta da steroidi nei pazienti in cure palliative. Gli autori propongono un monitoraggio della glicemia 2 volte la settimana con un target glicemico tra 10 e 20 mmol/l (180-360 mg) come già consigliato in precedenti lavori (17). La scelta di trattare l'iperglicemia e la tipologia di farmaci da utilizzare sono da valutarsi in modo individuale da parte del team curante tenendo in fondamentale considerazione gli obiettivi di cura del paziente e della sua famiglia. Viene anche sottolineato come la scelta di ridurre la posologia steroidea con l'obiettivo di ridurre l'iperglicemia si riveli spesso inefficace. Infatti l'iperglicemia, una volta manifestatasi, risulta persistente anche se si riducono le dosi di steroidi. Verosimilmente i meccanismi patogenetici del diabete metasteroideo necessitano di un lungo periodo per risolversi e quindi i soggetti con ridotta aspettanza di vita rimangono iperglicemici anche se viene avviata una riduzione della posologia steroidea. Alla luce di questa osservazione in tali pazienti va privilegiato l'utilizzo della dose più adeguata a gestire la sintomatologia clinica e a migliorare la loro qualità di vita.

Bibliografia

1. Clore JN, Thurby-Hay L. Glucocorticoid-induced hyperglycemia. *Endocr Pract* 2009;15:469-74
2. Kwan S, Hermayer KL. Glucocorticoid-induced hyperglycemia. *Am J Med Sci* 2013;345:274-77
3. Uzu T, Harada T, Sakaguchi M, et al. Glucocorticoid-induced diabetes mellitus: prevalence and risk factors in primary renal diseases. *Nephron Clin Pract* 2007;105:c54-c57
4. Iwamoto T, Kagawa Y, Naito Y, et al. Steroid-induced diabetes mellitus and related risk factors in patients with neurologic diseases. *Pharmacotherapy* 2004;24:508-514
5. Magee MH, Blum RA, Lates CD, et al. Prednisolone pharmacokinetics and pharmacodynamics in relation to sex and race. *J Clin Pharmacol* 2001;41:1180-1194
6. Toth GG, Kloosterman C, Uges DR, et al. Pharmacokinetics of high-dose oral and intravenous dexamethasone. *Ther Drug Monit* 1999;21:532-535
7. Burt MG, Roberts GW, Aguilar-Loza NR, et al. Continuous Monitoring of Circadian Glycemic Patterns in Patients Receiving Prednisolone for COPD. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:1789-1796
8. Hoogwerf B, Danese RD. Drug selection and the management of corticosteroid-related diabetes mellitus. *Rheum Dis Clin North Am* 1999;25:489-505
9. Baldwin D Jr, Duffin KE. Rosiglitazone treatment of diabetes mellitus after solid organ Transplantation Transplantation 2004;77:1009-1014
10. Luther P, Baldwin D Jr. Pioglitazone in the management of diabetes mellitus after Transplantation *Am J Transplant*. 2004;4:2135-2138
11. van Raalte DH, van Genugten RE, Linssen MM, et al. Glucagon-like peptide-1 receptor agonist treatment prevents glucocorticoid-induced glucose intolerance and islet-cell dysfunction in humans. *Diabetes Care* 2011;34:412-417
12. Matsuo K, Nambu T, Matsuda Y, et al. Evaluation of the effects of exenatide administration in patients with type 2 diabetes with worsened glycemic control caused by glucocorticoid therapy. *Intern Med* 2013;52:89-95
13. Dhital SM, Shenkery Y, Meredith M, et al. A retrospective study comparing neutral protamine hagedorm insulin with glargine as basal therapy in prednisone associated diabetes mellitus in hospitalized patients. *Endocr Pract* 2012;18:712-719
14. Mercadante S, Fabio F, Casuccio A. The use of corticosteroids in home palliative care. *Support Care Cancer* 2001;9:386-389
15. Pilkey J, Daeninck P. A retrospective analysis of dexamethasone use on a Canadian palliative care unit. *Prog Palliat Care* 2008;16:63-68

16. Pilkey J, Streeter L, Beel A, Hiebert T, et al. Corticosteroid-induced diabetes in palliative care. *Journal of Palliative Medicine* 2012;15:681-689
17. Quinn K, Hudson P, Dunning T. Diabetes management in patients receiving palliative care. *J Pain Symptom Manage* 2006;32:275-286

b. DIABETE ASSOCIATO A MALATTIA PANCREATICA

RACCOMANDAZIONI

I pazienti affetti da malattia pancreatica dovrebbero controllare annualmente glicemia a digiuno e HbA_{1c}. In caso di valori patologici, ma non diagnostici per diabete, dovrebbero essere sottoposti a OGTT con 75 g di glucosio.

(Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B)

I pazienti diabetici all'esordio, nei quali esista il sospetto clinico o anamnestico di malattia pancreatica, dovrebbero essere sottoposti a esami di laboratorio (elastasi fecale, test funzionali) e strumentali (ecoendoscopia, RMN, TC) per una eventuale conferma diagnostica.

(Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B)

I pazienti con diabete associate a malattia pancreatica dovranno essere trattati con terapia nutrizionale e farmacologica individualizzate.

(Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B)

COMMENTO

Epidemiologia e diagnosi

Vi sono pochi dati epidemiologici relativi al diabete associato a malattia pancreatica. Vecchi studi riportavano, nel Nordamerica, una prevalenza tra lo 0,5 e l'1,15% di tutti i casi di diabete (1). Studi relativi al Sudest asiatico, ove la pancreatite fibro-calcifica è endemica, riportano una prevalenza del 15-20% di tutti i casi diabete (2-3). Uno studio retrospettivo condotto in Germania ha stimato una prevalenza del 9% (4). Una recente review di tutti gli studi disponibili ha descritto una prevalenza del 5-10% nella popolazione diabetica occidentale (5). I pazienti con diabete associato a malattia pancreatica spesso non sono classificati correttamente. Nello studio tedesco (4) solo la metà dei pazienti era classificato correttamente e la maggior parte di essi era definita come affetta da diabete mellito tipo 2. Al momento non esistono criteri diagnostici condivisi per questa forma di diabete. Recentemente, un gruppo di autori tedeschi (6) ha proposto i criteri diagnostici sotto riportati, che si ritengono condivisibili.

Criteri diagnostici maggiori (devono essere tutti rispettati)

- Presenza di insufficienza del pancreas esocrino (utilizzando l'elastasi fecale o i test funzionali).
- Diagnostica per immagini pancreatica patologica (ecoendoscopia, RMN, TC).
- Assenza di autoimmunità associata al diabete mellito tipo 1.

Criteri diagnostici minori:

- Compromissione della funzione beta-cellulare (es. HOMA-B, C-peptide).
- Non eccessiva insulino-resistenza (es. HOMA-IR).
- Compromissione della secrezione incretinica (es. GLP-1, polipeptide pancreatico).
- Basso livello sierico di vitamine liposolubili (A, D, E e K).

Ancor più recentemente sono state pubblicate le raccomandazioni relative a diagnosi, valutazione e trattamento del diabete associato a pancreatite cronica, formulate durante il congresso PancreasFest 2012 (7).

Le principali raccomandazioni sono riportate sotto:

- 1.1: Il diabete mellito è comune nella pancreatite cronica. Mentre tutti i pazienti con pancreatite cronica dovrebbero essere monitorati per lo sviluppo di diabete, quelli con lunga durata di malattia, precedente pancreatectomia parziale e precoce insorgenza di malattia calcifica potrebbero essere a rischio più elevato. I pazienti che sviluppano il diabete hanno maggiore probabilità di avere una coesistente insufficienza del pancreas esocrino.
- 1.2: Il diabete che insorge secondariamente a pancreatite cronica dovrebbe essere classificato come diabete pancreatogeno (diabete di tipo 3 c).
- 2.1: La valutazione iniziale dovrebbe comprendere glicemia a digiuno e HbA_{1c}. Questi tests dovrebbero essere ripetuti annualmente. La comparsa di un peggioramento nella glicemia a digiuno o nella HbA_{1c} richiede ulteriore valutazione.
- 2.2: La comparsa di un peggioramento nella glicemia a digiuno o nella HbA_{1c} dovrebbe essere indagata mediante curva da carico orale di glucosio con 75 grammi.
- 2.3: La risposta assente del polipeptide pancreatico a un pasto misto è un indicatore specifico di diabete di tipo 3 c
- 2.4: La valutazione della riserva pancreatica endocrina e soprattutto della funzione beta-cellulare dovrebbe essere effettuata come parte della valutazione e del follow-up della pancreatectomia totale con trapianto di insule.
- 3: I pazienti con diabete associato a malattia pancreatica dovranno essere trattati con terapia nutrizionale e farmacologica individualizzate

Caratteristiche cliniche

L'identificazione dei pazienti con diabete associato a pancreatopatia ha importanti implicazioni cliniche e terapeutiche. Generalmente si ha la convinzione che il diabete associato a malattia pancreatica sia di difficile controllo. La convinzione poggia su alcuni elementi clinici quali perdita degli ormoni pancreatici della controregolazione, malassorbimento per insufficienza del pancreas esocrino, possibile inadeguata compliance o scorretto stile di vita in soggetti ad esempio con pancreatopatia alcolica. Peraltro, alcuni studi clinici recenti non supporterebbero tali convinzioni. In uno studio inglese su pazienti con diabete associato a pancreatectomia il valore medio di HbA_{1c} di tali pazienti era 8,1% sovrapponibile a quello dell'intera popolazione diabetica studiata. Inoltre nessuno dei pazienti riferiva severi episodi ipoglicemici (8). Anche nello studio tedesco precedentemente citato il compenso glicemico dei pazienti con diabete associato a pancreatopatia non risultava diverso da quello dell'intera popolazione diabetica studiata (4). Maggiore complessità metabolica si osserva nei pazienti sottoposti a pancreatectomia totale, nei quali coesistono una normale o aumentata sensibilità periferica all'insulina e una ridotta sensibilità epatica all'insulina stessa (9). La mancata soppressione della gluconeogenesi epatica rappresenta il principale meccanismo responsabile dell'iperglicemia e coesiste con un aumentato rischio ipoglicemico legato alla normale sensibilità periferica all'insulina e al deficit di ormoni della controregolazione pancreatici.

Opzioni terapeutiche

La terapia nutrizionale, vitaminica e le indicazioni all'impiego degli enzimi pancreatici non sono oggetto della presente trattazione. Per quanto riguarda la terapia del diabete non vi sono linee-guida né studi clinici randomizzati sul trattamento ipoglicemizzante nel diabete associato a malattia pancreatica. L'approccio terapeutico può verosimilmente essere individualizzato considerando la malattia pancreatica sottostante. E' stato ipotizzato che i pazienti con pancreatite cronica (rappresentano la maggioranza dei pazienti con questo tipo di diabete) possano beneficiare – almeno inizialmente – del trattamento con metformina, sfruttandone anche l'effetto antineoplastico (6). Infatti, pancreatite cronica e diabete sono fattori di rischio per il tumore pancreatico e la metformina ha dimostrato di ridurre il rischio di tumore pancreatico del 70% (10). E' comunque probabile che la malattia diabetica associata a pancreatite cronica sia evolutiva e necessiti nel tempo di insulinoterapia. Le forme di

diabete associate a fibrosi cistica sono in genere trattate con insulino terapia dall'esordio sfruttando anche l'effetto anabolico dell'ormone. Nella pancreatite cronica è documentato un difetto dell'asse incretinico, ma la terapia con farmaci agenti su tale asse è al momento sconsigliata per il rischio segnalato di pancreatite e neoplasie pancreatiche (peraltro notevolmente ridimensionato dal comunicato EMA del 25/07/2013). Per i pazienti sottoposti a interventi di pancreatectomia totale, negli ultimi anni è emersa una nuova possibilità terapeutica: il trapianto di insule pancreatiche autologhe, che prevede la raccolta delle insule pancreatiche provenienti dal pancreas resecato e la loro infusione nella vena porta. A tale riguardo appare utile ricordare che il successo di questa procedura dipende dalla qualità e quantità delle isole disponibili e quindi dalla gravità della malattia pancreatica sottostante (11).

Bibliografia

1. Ganda O. Secondary forms of Diabetes In: Kahn CR, Weir GC (Ed.). Joslin's diabetes mellitus. New York: Lea & Febiger; 1994
2. Abu-Bakare A, Taylor R, Gill GV, et al. Tropical or malnutrition-related Diabetes: a real syndrome? Lancet 1986;1:1135-8
3. Mohan V, Pitchumoni C. Tropical chronic pancreatitis. In: Beger HG (Ed.). The pancreas. London: Blackwell Science; 1998. p. 688-97
4. Ewald N, Kaufmann C, Raspe A, et al. Prevalence of diabetes mellitus secondary to pancreatic diseases (type 3c). Diabetes Metab Res Rev 2012;28:338-42
5. Cui Y, Andersen DK. Pancreatogenic Diabetes: special considerations for management. Pancreatology 2011;11:279-94
6. Ewald N, Bretzel RG. diabetes mellitus secondary to pancreatic diseases (type 3c) - Are we neglecting an important disease? European Journal of Internal Medicine 2013;24:203-206
7. Rickels MR, Bellin M, Toledo FG, et al.; PancreasFest Recommendation Conference Participants. Detection, evaluation and treatment of diabetes mellitus in chronic pancreatitis: Recommendations from Pancreas Fest 2012. Pancreatology 2013;13:336-342
8. Jethwa P, Sodergren M, Lala A, et al. Diabetic control after total pancreatectomy. Dig Liver Dis 2006;38:415-419
9. Slezak LA, Andersen DK. Pancreatic resection: effects on glucose Metabolism World J Surg 2001;25:452-460
10. Sadeghi N, Abbruzzese JL, Yeung SC, et al. Metformin use is associated with better survival of diabetic patients with pancreatic cancer. Clin Cancer Res 2012;18:2905-2912
11. Brendle TA. Preventing surgically induced diabetes after total pancreatectomy via autologous islet cell reimplantation. AORN 2010;92:169-181

c. DIABETE ASSOCIATO A HIV/AIDS

RACCOMANDAZIONI

I pazienti con infezione da HIV dovrebbero essere sottoposti a screening per il diabete alla diagnosi, all'inizio della terapia antiretrovirale (HAART), da 3 a 6 mesi dopo l'inizio della terapia e successivamente con periodicità semestrale. Lo screening deve essere effettuato con la determinazione della glicemia a digiuno e, sulla base del valore glicemico a digiuno e del quadro metabolico complessivo del paziente, mediante OGTT.

(Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B)

Evitare l'impiego dell'HbA_{1c} per la diagnosi del diabete nei pazienti con infezione da HIV.

(Livello della prova VI, Forza della raccomandazione E)

Dieta, attività fisica, interruzione del fumo di sigaretta e gestione farmacologica delle comorbidità (dislipidemia e ipertensione) sono importanti nei pazienti affetti da infezione HIV come nella popolazione generale.

(Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B)

La terapia farmacologica ipoglicemizzante deve essere individualizzata sulla base del quadro clinico generale (stato nutrizionale, funzionalità epatica e renale, profilo di rischio cardiovascolare) e della terapia antiretrovirale concomitante (rischio di interazioni o aumentato rischio di effetti collaterali).

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

I pazienti con sieropositività per HIV o affetti da AIDS molto spesso presentano diabete mellito. Possono essere identificati tre sottogruppi di pazienti con diabete e sieropositività: pazienti già diabetici che contraggono l'infezione da HIV; pazienti che vengono diagnosticati come diabetici all'esordio dell'infezione da HIV e pazienti che sviluppano l'iperglicemia dopo aver iniziato la terapia per l'infezione da HIV, che rappresentano il principale oggetto di queste raccomandazioni.

Epidemiologia

Uno studio internazionale cross-sectional su 788 adulti infettati dal virus HIV ha valutato la prevalenza di sindrome metabolica utilizzando i criteri IDF e ATP III. La prevalenza della sindrome metabolica è risultata 14% con i criteri IDF e 18% con i criteri ATP III. La sindrome metabolica era più comune in pazienti trattati con inibitori delle proteasi ($p = 0,04$). Nei pazienti con sindrome metabolica la prevalenza di diabete era da 5 a 9 volte superiore (1). In un altro studio l'incidenza di nuovi casi di diabete era significativamente elevata e aumentava con l'esposizione cumulativa alla terapia antiretrovirale combinata (2).

Eziopatogenesi e caratteristiche cliniche

Il maggior contributo all'iperglicemia nei pazienti con HIV/AIDS è iatrogeno. Nelle ultime decadi gli outcome clinici dell'infezione da HIV sono notevolmente migliorati grazie alla terapia antiretrovirale (HAART). Tale terapia si accompagna alla comparsa di alcune disfunzioni metaboliche quali insulino-resistenza, diabete, dislipidemia e lipodistrofia (3). La HAART è basata principalmente su una classe di farmaci chiamati inibitori delle proteasi. Questi farmaci inducono insulino-resistenza e riducono la secrezione insulinica agendo sul trasportatore del glucosio GLUT 4. Fattori di rischio per lo sviluppo del diabete in soggetti trattati con inibitori delle proteasi comprendono: familiarità diabetica positiva, incremento ponderale, lipodistrofia, età avanzata e infezione da epatite C (4). Gli inibitori delle proteasi hanno effetti metabolici diversi, che devono essere conosciuti perché possono indirizzare le scelte terapeutiche. Indinavir induce insulino-resistenza senza effetti sul metabolismo lipidico, mentre lopinavir e ritonavir aumentano la trigliceridemia a digiuno e gli acidi grassi liberi senza peggiorare l'insulino-sensibilità. Indinavir e ritonavir bloccano il GLUT -4, ma tale effetto non è stato osservato per amprenavir e atazanavir. Pazienti infettati dal virus HIV trattati per 12 settimane con nelfinavir, indinavir, liponavir o saquinavir, hanno sviluppato una alterazione della prima fase di secrezione insulinica con una compromissione del 25% della funzione beta-cellulare (4-5). L'altra classe di farmaci utilizzata in questi pazienti è rappresentata dagli inibitori della transcriptasi inversa (NRTIs). Inizialmente si pensava che questi farmaci causassero meno frequentemente anomalie metaboliche. Un recente studio ha invece evidenziato che anche questi farmaci aumentano il rischio di diabete (2).

Il rischio è più elevato con la stavudina, ma è significativo anche per zidovudina e didanosina. I meccanismi ipotizzati per spiegare l'aumentato rischio di diabete comprendono: insulino-resistenza, lipodistrofia e disfunzione mitocondriale (6). Dai dati della letteratura si può ipotizzare che gli inibitori delle proteasi determinino un rischio metabolico acuto, mentre gli inibitori della transcriptasi inversa esercitino un effetto cumulativo sul rischio di diabete. La combinazione tra inibitori della transcriptasi inversa e indinavir ha mostrato un effetto additivo sul rischio di sviluppare il diabete (6).

Aspetti diagnostici

I pazienti con infezione da HIV dovrebbero essere sottoposti a screening per il diabete alla diagnosi, all'inizio della terapia con HAART e da 3 a 6 mesi dopo l'inizio della terapia. In considerazione del fatto che il meccanismo patogenetico prevalente è rappresentato dall'insulino-resistenza il controllo della glicemia postprandiale o la curva da carico orale di glucosio dovrebbero far parte delle procedure di screening. Peraltro, non esistendo al

momento linee-guida specifiche per questi pazienti, gli autori che si sono occupati dell'argomento consigliano di seguire le procedure proposte per la popolazione generale, ripetendole a intervalli regolari (non viene precisata la tempistica) ed evitando l'impiego dell'HbA_{1c} quale strumento diagnostico (7).

Opzioni terapeutiche

Dieta, attività fisica, interruzione del fumo di sigaretta e gestione farmacologica delle comorbidità (dislipidemia e ipertensione) sono importanti nei pazienti affetti da infezione HIV come nella popolazione generale. La gestione della terapia nutrizionale è complessa perché spesso questi pazienti sono cachettici e necessitano di un aumento dell'introito calorico. Pertanto la terapia dietetica deve focalizzarsi sulla qualità dei cibi più che sul calo ponderale (8). Vi sono dimostrazioni relative all'efficacia dell'attività fisica sui parametri metabolici, pressione arteriosa, dislipidemia e insulino-resistenza (9-10). Relativamente alla cessazione del fumo di sigaretta si ricorda che farmaci utilizzati per tale scopo (vareniclina e bupropione) possono presentare interazioni farmacologiche con gli inibitori delle proteasi. Per analoghe ragioni particolare attenzione va posta nella scelta della terapia normolipemizzante e ipotensiva (11-12).

La scelta della terapia del diabete risulta particolarmente complessa. Relativamente alla metformina è bene ricordare che alcuni farmaci usati nella terapia dell'infezione da HIV (stavudina, abacavir, lamivudina e tenofovir) possono incrementare le concentrazioni plasmatiche di acido lattico e quindi esporre i pazienti a un rischio di acidosi lattica (13). I tiazolidinedioni dovrebbero in linea teorica rappresentare i farmaci di prima scelta in questi pazienti per il loro meccanismo d'azione. Il lieve aumento del grasso sottocutaneo è, ad esempio, un effetto favorevole in pazienti con lipodistrofia (11). Peraltro, vi sono dati in letteratura di una ridotta risposta agli agonisti dei PPAR-gamma e in pazienti diabetici con infezione da HIV (14). Sulfoniluree e glinidi non rappresentano farmaci di prima scelta in pazienti con prevalente insulino-resistenza. Alcuni autori sottolineano come la capacità delle glinidi di correggere il difetto della prima fase di secrezione insulinica, compromesso per effetto di alcuni inibitori delle proteasi, possa renderle una scelta terapeutica appropriata (15). Mancano al momento studi sui farmaci agenti sull'asse delle incretine. L'insulina rappresenta, comunque, il farmaco di prima scelta in questi pazienti. Ha effetto anabolico, riduce i marker dell'infiammazione come il TNF-alfa, non ha interazioni con altri farmaci, non è controindicata nell'insufficienza epatica e renale, non riduce l'appetito, non ha effetti gastroenterici e non aumenta il rischio cardiovascolare.

Bibliografia

1. Samaras K, Wand H, Law M, et al. Prevalence of metabolic syndrome in HIV-infected patients receiving highly active antiretroviral therapy using International Diabetes Federation and Adult treatment Panel III criteria. *Diabetes Care* 2007;30:113-115
2. De Wit S, Sabin CA, Weber R, et al. Incidence and Risk Factors for New-Onset Diabetes in HIV-Infected Patients. The Data Collection on Adverse Events of Anti-HIV Drugs (D:A:D). *Study Diabetes Care* 2008;31:1224-1229
3. Larsson R, Capili B, Eckert-Norton M, et al. Disorders of glucose metabolism in the context of human immunodeficiency virus infection. *J AANP* 2006;18:92-103
4. Woerle HJ, Marivz PR, Meyer C, et al. Mechanisms for the deterioration in glucose tolerance associated with protease inhibitor regimen. *Diabetes* 2003;52:918-925
5. Lee GA, Rao M, Greenfeld C. The effects of HIV Protease inhibitors on carbohydrate and lipid Metabolism *Curr Infect Dis Resp* 2004;6:471-482
6. Fleishman A, Johnsen S, Systrom DM, et al. Effects of a nucleoside reverse transcriptase inhibitor, stavudine, on glucose disposal and mitochondrial function in muscle of healthy adults. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2007;292:E1666-E1673
7. Kalra S, Kalra B, Agrawal N, Unnikrishnan AG. Understanding Diabetes in patients with HIV/AIDS. *Diabetology & Metabolic Syndrome* 2011;3:2-
8. Fitch KV, Anderson EJ, Hubbard JL, et al. Effects of lifestyle modification programs in HIV-infected patients with metabolic syndrome. *AIDS* 2006;20:1843-1850
9. Robinson FP, Quinn LT, Rimmer JH. Effects of high-intensity endurance and resistance exercise on HIV metabolic abnormalities: a pilot study. *Bio Res Nurs* 2007;3:177-185
10. Yarasheski KE, Roubenoff R. Exercise treatment for HIV associated metabolic and anthropomorphic

complications. Exercise Sport Sci Rev 2001;29:170-174

11. Schambelan M, Benson CA, Carr A, et al. Management of metabolic complications associated with antiretroviral therapy for HIV-1 infection: recommendations of an International AIDS Society-USA Panel. J Acquir Immune Defic Syndr 2002;33:257-275

12. Lundgren JD, Battegay M, Behrens G, et al. In EACS Executive Committee. Vol. 9. European AIDS Clinical Society (EACS) guidelines on the prevention and management of metabolic diseases in HIV Med 2008:72-81

13. Kohli R, Shevitz A, Gorbach S, et al. A randomized placebo-controlled trial of metformin for the treatment of HIV lipodystrophy. HIV Medicine 2007;8:420-426

14. Carr A, Workman C, Carey D, et al.; the Rosey Investigators. No effect of rosiglitazone for HIV-1 lipodystrophy: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet 2004;363:429-438

15. Agency for Healthcare Research and Quality. Clinician summary guide: comparing oral medications for adults with type 2 diabetes. Rockville, Maryland: 2007; Agency for Healthcare Research of Quality

C. CURA DEL DIABETE A SCUOLA E NELL'ASSISTENZA DIURNA

RACCOMANDAZIONI

Un piano di cura individualizzato per lo studente con diabete deve essere sviluppato dal team diabetologico con il genitore/tutore.

(Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B)

Lo studente con diabete deve poter partecipare a tutte le attività scolastiche, compresi i programmi di attività fisica, gite o altri eventi, seguendo le indicazioni e precauzioni del caso previste dal suo piano di cura.

(Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B)

Un numero adeguato di insegnanti o altri dipendenti della scuola dovrebbero essere addestrati alle procedure necessarie in caso di ipoglicemia. Non è necessario che queste persone siano operatori sanitari.

(Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B)

Lo studente con diabete deve avere immediato accesso a ciò che occorre per la cura del diabete in ogni momento, con supervisione se è necessaria.

(Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B)

Lo studente deve poter controllare la glicemia in classe o in locali scolastici dedicati, nel rispetto della privacy nel caso in cui lo studente o il genitore/tutore lo ritenesse necessario, e poter trattare l'ipoglicemia e l'iperglicemia in classe, in palestra od ovunque si trovi per un'attività scolastica, secondo quanto previsto dal suo piano di cura.

(Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B)

COMMENTO

Le caratteristiche di accrescimento e di sviluppo proprie dell'età scolare determinano nei giovani affetti da diabete mutevoli bisogni e particolari necessità che richiedono specifiche modalità di assistenza, di educazione e di gestione. La cura del diabete in ambito scolastico coinvolge diverse forme di diabete e per quanto attiene quella più frequente, il diabete tipo 1, le collaborazioni fra i registri nazionali e internazionali (DIAMOND e EURODIAB) hanno dimostrato che l'incidenza del diabete tipo 1 sta rapidamente aumentando (+3-4%/anno) soprattutto in alcuni paesi europei e fra i bambini più piccoli (0-4 anni: +5,4%/anno; 5-9 anni +4,3% anno; 10-14 anni: +2,9%) per cui si prevede un raddoppio dei casi nei prossimi 15 anni (1).

Inoltre, in Italia ove un bambino/adolescente su tre è in eccesso ponderale, l'incidenza di diabete tipo 2 in età scolare è in aumento (2). Da ciò deriva la necessità di tutelare il diritto allo studio, la salute e il benessere all'interno della struttura scolastica. Obiettivi strategici relativi al "diabete in età evolutiva" sono stati individuati anche dal Piano sulla malattia diabetica redatto dalla Direzione generale Programmazione del Ministero della Salute

insieme alla Commissione Nazionale Diabete e approvato nel febbraio del 2013 dalla Conferenza Stato-Regioni, secondo l'accordo sancito il 6/12/2012 (3). Tra i diversi obiettivi si evidenzia la necessità che il personale delle istituzioni scolastiche e formative sia informato rispetto ai vari aspetti della malattia non soltanto al fine di prestare assistenza in maniera corretta allo studente che ne è affetto ma anche per offrire strumenti di sensibilizzazione ed educazione per tutti gli altri studenti.

Da tempo le associazioni di pazienti contribuiscono con ruolo propulsivo al fine di stabilire percorsi legislativi definiti, già esistenti in alcune regioni italiane seppur tra loro non uniformi, in grado di tutelare il bambino con diabete nel suo inserimento a scuola e regolamentare la somministrazione di farmaci in orario scolastico. Ciò affinché il bambino sia al centro di un percorso ove anche le famiglie siano più tutelate e la stessa scuola si ritrovi a poter agire entro ambiti ben chiari con conseguente assunzione di responsabilità definite a priori, con tutela e riconoscimento del proprio operato.

In questa ottica, AGD Italia (Coordinamento tra associazioni italiane di aiuto ai bambini e giovani con diabete), il Ministero della Salute e il Ministero dell'Istruzione, dell'Università e della Ricerca hanno condiviso l'obiettivo di formulare un documento strategico di intervento integrato per l'inserimento del bambino, adolescente e giovane con diabete in contesti scolastici, educativi e formativi al fine di tutelarne il diritto alla cura, alla salute, all'istruzione e alla migliore qualità di vita (4). Presentato ufficialmente al Senato della Repubblica il 7/11/2013, il documento sottolinea la necessità di predisporre e condividere, tra la famiglia e gli operatori sanitari e scolastici, specifici protocolli di intervento, nell'ottica di: a) garantire al bambino, adolescente e giovane una vita scolastica, sportiva, relazionale e sociale identica ai propri coetanei senza diabete; b) sostenere i familiari nella gestione del bambino, adolescente e giovane con diabete nel percorso di inserimento a scuola a seguito di diagnosi di diabete mellito; c) istruire gli operatori sociosanitari, gli insegnanti e gli istruttori sportivi e sensibilizzare su come prevenire, riconoscere e trattare le eventuali situazioni di urgenza.

I genitori/tutori e il team diabetologico dovrebbero sviluppare insieme al personale della scuola un "piano individualizzato di cura", che comprenda le informazioni necessarie affinché il ragazzo con diabete partecipi al pari dei suoi coetanei e con sicurezza all'esperienza della scuola (5). La cura appropriata del diabete a scuola è necessaria nell'immediato per la sicurezza del ragazzo, ma anche per il benessere a lungo termine e per l'ottenimento delle migliori prestazioni scolastiche (6,7).

Un numero adeguato di insegnanti e/o altri dipendenti della scuola membri del personale scolastico, dovrebbero essere coinvolti in un'attività di informazione per conoscere la malattia e le necessità legate al suo controllo al fine di favorire l'inserimento e la permanenza scolastica dello studente con diabete, adoperandosi affinché egli possa partecipare a tutte le iniziative, tenendo presente le precauzioni del caso e le procedure necessarie in caso di ipoglicemia o iperglicemia.

Il controllo glicemico è uno strumento di sicurezza nel corso della vita scolastica, perché permette di prevenire le ipoglicemie gravi e riduce il tempo e la frequenza delle occasioni in cui lo studente dovrà distogliere l'attenzione dalle attività scolastiche. La frequenza del controllo glicemico dovrà essere riportata nel piano individuale di trattamento; esso verrà inoltre effettuato tutte le volte che il bambino, adolescente o giovane presenterà sintomi riferibili a ipo- o iperglicemia (4). Il personale scolastico docente e non docente deve consentire al bambino con diabete di assumere spuntini per prevenire o trattare un'ipoglicemia, non lasciare soli i ragazzi e fornire loro supporto sino a completa stabilizzazione del valore glicemico secondo quanto indicato nel piano individuale di trattamento, usare il bagno e bere acqua quando necessario, assentarsi da scuola per i controlli sanitari e consentire allo studente che sia in grado di effettuare da sé le procedure della terapia e del controllo glicemico di provvedervi in forma autonoma (5).

Lo studente con diabete deve avere immediato accesso a ciò che occorre per la cura del diabete in ogni momento, con supervisione se è necessaria, in classe e/o in qualunque altro luogo pertinente alle attività scolastiche e deve poter provvedere a trattare la malattia ovunque si trovi per un'attività scolastica.

Sarà necessario conservare gli alimenti da usare in caso di ipoglicemia in un luogo facilmente accessibile, ma protetto, e controllare con regolarità la quantità disponibile, chiedendo ai genitori di reintegrare immediatamente le quantità eventualmente usate. Gli episodi iperglicemici raramente rappresentano un'emergenza a scuola; frequenti e prolungate iperglicemie in ambiente scolastico devono essere segnalate ai genitori che provvederanno all'adeguamento della dose insulinica nel piano individuale di trattamento. Se il bambino, adolescente e giovane usa il microinfusore, in coincidenza di episodi iperglicemici è necessario chiedergli di controllare che sia correttamente connesso (4). Anche il desiderio di privacy dello studente o del genitore/tutore per il test e i necessari provvedimenti devono essere garantiti.

Nel caso in cui venga previsto dall'orario scolastico è importante che a pranzo il bambino o il giovane con diabete si alimenti come i compagni, dal momento che la refezione scolastica dovrebbe essere sana ed equilibrata parimenti per tutti gli scolari (8). Il personale scolastico dovrà solo vigilare che il ragazzo assuma tutti i carboidrati previsti e nel caso in cui non riesca a finire la pasta o il pane, invitarlo a sostituirlo con un altro alimento con carboidrati. Molto importante sarà la vigilanza sui bambini molto piccoli, a causa del rischio che possano distrarsi e non terminare il pasto o mangiare troppo lentamente. Se sono previste feste a scuola, sarà opportuno avvertire i genitori il giorno precedente, in modo che possano adeguare la dose insulinica.

Il diabete non impedisce a un bambino, adolescente e giovane di praticare attività sportive individuali e di squadra. L'insegnante di educazione fisica deve conoscere i sintomi dell'ipoglicemia e in palestra devono essere presenti gli alimenti che ne consentono la correzione e le indicazioni scritte per il suo trattamento. E' necessario avvertire i genitori in modo che possano apportare gli opportuni adattamenti terapeutici nei giorni in cui è prevista l'attività fisica. Se il bambino, adolescente e giovane pratica terapia con microinfusore e il suo piano di trattamento prevede che venga tolto durante l'attività fisica, occorre prevedere un posto protetto e sicuro dove conservarlo.

Il ragazzo con diabete non deve ricevere un trattamento diverso, in quanto il suo impegno e le sue potenzialità sono uguali a quelle dei suoi compagni. In caso di ipoglicemia nel corso di interrogazioni o compiti in classe sarà però necessario consentirgli di recuperare la sufficiente concentrazione e, in casi in cui la glicemia è molto bassa o prolungata, sarà opportuno rinviare la prova stessa.

In caso di iperglicemia, in cui compaiono sete intensa e necessità impellente di urinare, anche durante lo svolgimento di tali prove, è indispensabile consentire al ragazzo di recarsi in bagno o di assumere acqua.

Non esistono motivi per escludere o scoraggiare la partecipazione del bambino, adolescente e giovane con diabete alle gite scolastiche. Spesso rappresentano per il ragazzo una motivazione potente per superare le sue paure e incertezze rispetto al diabete e imboccare il cammino verso una progressiva autonomia. Sarà fondamentale, nel mettere a punto il programma del viaggio: prevedere che ci siano pasti il più possibile regolari con apporto di carboidrati; fornire ai genitori il programma dettagliato delle giornate e l'attività fisica connessa, in modo da consentire il preventivo adattamento della terapia; chiedere un elenco di numeri di persone e/o sanitari di riferimento da chiamare in caso di necessità; assicurarsi che il ragazzo abbia sempre con sé gli alimenti per correggere le glicemie basse e il glucometro per misurarle e abbia a disposizione il glucagone.

E' inoltre necessario assicurarsi che il ragazzo faccia regolarmente la dose insulinica e, in caso di attività fisica non prevista, ricordare al ragazzo di assumere carboidrati extra. Se il ragazzo non è autonomo nella gestione della terapia sarà necessario prevedere una figura *ad hoc* che si occupi di lui (4).

Il documento strategico di intervento integrato condiviso da AGD Italia, Ministero della Salute e Ministero dell'Istruzione propone inoltre un modello di percorso di gestione integrata specificando i diritti dello studente stesso affetto da diabete e di tutti gli attori coinvolti nel percorso di cura, nel rispetto dei reciproci ruoli istituzionali o familiari e compatibilmente con l'assetto organizzativo locale, ovvero:

- la famiglia e/o gli esercenti la potestà genitoriale;
- il Servizio Sanitario con le sue articolazioni;
- Il sistema scolastico;
- le associazioni per l'aiuto ai giovani con diabete;
- le organizzazioni di volontariato organizzato e di sostegno alla persona;
- gli enti locali (Province e Comuni).

Poiché le raccomandazioni del ministro dell'Istruzione, dell'Università e della Ricerca e del ministro della Salute del 25/11/2005 per la somministrazione dei farmaci in orario scolastico (9) non contemplano tutta la gamma di situazioni da affrontare, il nuovo documento di indirizzo chiarisce il percorso integrato necessario al rilascio della certificazione sanitaria per la somministrazione di farmaci in orario scolastico, individuando precisi criteri in considerazione dei quali può essere prevista:

1. assoluta necessità;
2. somministrazione indispensabile in orario scolastico;
3. non discrezionalità da parte di chi somministra il farmaco, né in relazione alla individuazione degli eventi in cui occorre somministrare il farmaco né in relazione ai tempi alla posologia, alle modalità di somministrazione e/o di conservazione;
4. fattibilità della somministrazione da parte di personale non sanitario ma adeguatamente formato.

Viene inoltre specificato che:

- il soccorso e l'assistenza di alunni con diabete che esigono la somministrazione di farmaci si configura come attività che non richiede il possesso di cognizioni specialistiche di tipo sanitario, né l'esercizio di discrezionalità tecnica da parte dell'adulto che interviene;
- tale attività di soccorso e l'assistenza rientrano in un piano terapeutico stabilito da sanitari del SSN, la cui omissione può causare gravi danni alla persona;
- la prestazione di soccorso e l'assistenza viene supportata da una specifica "formazione in situazione" riguardante la patologia, che può rientrare nell'ambito della più generale formazione sui temi della sicurezza.

Viene prevista l'adozione di protocolli scritti condivisi per la gestione dell'ordinario (insulina e controllo glicemico) e delle emergenze (glucagone) e indicazioni specifiche nei casi di auto-somministrazione, somministrazione a opera di un familiare, modifiche della terapia, passaggio dell'alunno ad altro Istituto/Scuola/Ente di formazione professionale e programmi di formazione/informazione a:

- personale docente, non docente ed educatori;
- educatrici ed educatori dei nidi d'infanzia;
- personale dei centri estivi, del pre- e post-scuola e di ogni altro contesto educativo in cui possa presentarsi necessità di somministrazione di farmaci (campi studio/centri diurni e socioriabilitativi ecc.);
- personale identificato ai sensi del TU sicurezza (DLgs 81/08) nella scuola;

- personale sanitario;
- famiglia;
- associazioni di volontariato.

Alle iniziative di formazione/informazione viene prevista anche la partecipazione delle associazioni di tutela (familiari di alunni con diabete mellito) per garantire l'apporto di contenuti operativi e di corretta relazione con gli alunni. Il documento sottolinea che la formazione del personale coinvolto potrà concludersi con il rilascio di un attestato che documenti la competenza acquisita (4).

Per quanto attiene l'opportunità di individuazione di altri soggetti istituzionali del territorio nel rispetto nelle specifiche realtà organizzative a livello locale, il documento suggerisce di fare riferimento a protocolli di intesa fra strutture sanitarie e scolastiche elaborati a livello regionale (10-14).

Bibliografia

1. Patterson CC, Dahlquist GG, Gyurus E, et al.; EURODIAB Study Group. Incidence trends for childhood type 1 diabetes in Europe during 1989-2003 and predicted new cases 2005-20: a multicentre prospective registration study. *Lancet* 2009;13:2027-33
2. AMD-SID-SIEDP-OSDI. Organizzazione dell'assistenza alla persona con diabete in ospedale e sul territorio. Roma 2012. www.aemmedi.it/files/Linee-guida_Raccomandazioni/2012/Documento_diabetologia_ambulatoriale_e_del_territorio.pdf
3. Ministero della Salute, Commissione Nazionale Diabete, Direzione generale per la Programmazione Sanitaria. Piano sanitario per la malattia diabetica. *Gazzetta Ufficiale* n. 32 del 7.2.2013 - Supplemento ordinario n. 9. www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_1885_allegato.pdf
4. Documento strategico di intervento integrato per l'inserimento del bambino, adolescente e giovane con diabete in contesti Scolastici, Educativi, Formativi al fine di tutelarne il diritto alla cura, alla salute, all'istruzione e alla migliore qualità di vita. AGD Italia in collaborazione con Ministero della Salute Ministero dell'Istruzione, dell'Università, della Ricerca. Novembre 2013. www.agditalia.it/pdf/AGDI_senato.pdf
5. American Diabetes Association Position Statement. Diabetes care in the school and day care setting. *Diabetes Care* 2014;37(Suppl):S91-S96
6. National Diabetes Education Programm. Helping the student with diabetes succeed: a guide for school personnel. 2012
7. American Diabetes Association. Guide to raising a child with diabetes, 3rd edition. 2011
8. Linee-guida per l'educazione alimentare nella scuola italiana. MIUR 22/09/2011 http://archivio.pubblica.istruzione.it/allegati/prot7835_11.pdf
9. Ministero della Pubblica Istruzione. Linee-guida per la definizione di interventi finalizzati all'assistenza di studenti che necessitano di somministrazione di farmaci in orario scolastico. (Moratti - Storace, 25 novembre 2005) http://archivio.pubblica.istruzione.it/normativa/2005/allegati/linee_guida_farmaci.pdf
10. Ufficio scolastico regionale per la Toscana. Diabete Giovanile: come favorire l'inserimento del bambino con diabete in ambito scolastico. Piano individuale di trattamento diabetologico. Maggio 2009
11. Provincia autonoma di Trento. Atto di indirizzo per l'azienda sanitaria e le istituzioni scolastiche e formative, finalizzato all'adozione di procedure uniformi e di tutela per la permanenza scolastica degli studenti con diabete. Luglio 2010
12. Linee di indirizzo per la definizione di intese provinciali inerenti la somministrazione di farmaci in contesti extrafamiliari, educativi o scolastici, in Emilia Romagna. DGR 166/2012
13. Protocollo per la somministrazione di farmaci e la gestione di interventi connessi a patologie croniche a scuola. Regione Lombardia. Circolare n. 30/SAN del 12/7/2005
14. Regione Umbria Protocollo di Intesa in materia di somministrazione di farmaci a scuola. Febbraio 2010

D. CURA DEL DIABETE NEI CAMPI EDUCATIVI PER PERSONE CON DIABETE

RACCOMANDAZIONI

Ogni partecipante al campo educativo deve avere una cartella clinica standardizzata compilata dalla famiglia e dal diabetologo curante.

(Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B)

Durante la permanenza nel campo deve essere eseguita una registrazione quotidiana dell'andamento glicemico del partecipante e delle dosi di insulina praticate. Il diario delle

glicemie, delle dosi di insulina e di qualsiasi provvedimento medico sia stato intrapreso nel corso della permanenza nel campo deve essere messo a disposizione della famiglia alla fine del soggiorno.

(Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B)

E' essenziale che lo staff assistenziale sia guidato da persone con esperienza nel trattamento di tutte le forme di diabete e comprenda medici, educatori e infermieri specializzati e dietisti con esperienza in ambito diabetologico.

(Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B)

Tutto lo staff del campo (medici, infermieri, dietisti, volontari) deve essere sottoposto a un colloquio di verifica della formazione di base da parte del responsabile del campo per assicurare l'idoneità a lavorare in team e con i bambini.

(Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B)

COMMENTO

Ampliamente riconosciuti dalle principali istituzioni diabetologiche internazionali come tappa di fondamentale importanza nel processo educativo dei giovani diabetici, in cui è possibile verificare l'efficacia della loro autonomia terapeutica (1), i campi scuola o soggiorni educativo-terapeutici rappresentano un'opportunità di integrazione sociale in un'atmosfera sicura e finalizzata a fornire educazione e addestramento pratico nella gestione del diabete, consentendo inoltre al giovane un'esperienza in autonomia dalla famiglia e quindi caratterizzata dalla necessità di maggiore responsabilità nella gestione della propria malattia. Promuovere tali attività costituisce una delle possibili linee di intervento individuate dal Piano sulla malattia diabetica, redatto dalla Commissione Nazionale Diabete della Direzione Generale per la Programmazione Sanitaria del Ministero della Salute e pubblicato nel febbraio del 2013, dopo la condivisione con la Conferenza Stato-Regioni (2).

Tra gli obiettivi dei campi vi è quello di offrire ai giovani diabetici un'opportunità di incontro e condivisione delle proprie esperienze. Affinché ciò avvenga lo staff assistenziale deve comprendere educatori e infermieri specializzati e dotati di esperienza nel campo del diabete. Dietisti con esperienza in ambito diabetologico devono contribuire alla strutturazione del menu e del programma educativo (3). Tutto lo staff del campo (medici, infermieri, dietisti, volontari) deve essere sottoposto a un colloquio di verifica della formazione di base da parte del responsabile del campo per assicurare l'idoneità a lavorare in team e con i bambini.

Durante il soggiorno nel campo è utile coinvolgere i ragazzi in attività sportive sotto supervisione, in modo da dimostrare la compatibilità di tali attività con il diabete oltre che l'opportunità di utilizzo dell'attività fisica come strumento di cura nella gestione della propria malattia.

L'esperienza del campo è di breve durata e, generalmente, associata ad attività fisica di entità superiore a quella praticata a casa e in spazi e ambienti perlopiù differenti. 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 annotate dettagliatamente l'anamnesi, le vaccinazioni praticate, la dieta abituale, eventuali intolleranze alimentari e il regime terapeutico ordinariamente seguito comprensivo della dose e tipo di insulina, nonché dell'orario delle iniezioni praticate abitualmente, se praticate, oppure del regime insulinico in pompa e delle dosi di correzione utilizzate ordinariamente. Devono inoltre essere annoverate alcune informazioni mediche aggiuntive come quelle relative a eventuali ricoveri pregressi, a episodi di ipoglicemia severa, alla storia dei livelli di emoglobina glicosilata, alla necessità e utilizzo di altri farmaci e a qualsiasi aspetto psicologico del giovane che si ritiene possa

essere di aiuto nel perseguire il benessere psicofisico del partecipante nel corso della sua permanenza nel campo.

Durante il campo deve essere eseguita una registrazione quotidiana dell'andamento glicemico del partecipante e delle dosi di insulina praticate. E' importante che lo staff medico sia preventivamente a conoscenza del programma di attività fisica e degli orari dei pasti programmati in ogni singola giornata di campo per poter operare gli opportuni accorgimenti posologici alla terapia insulinica. Per garantire sicurezza e trattamento ottimale del diabete, devono essere eseguite molteplici misurazioni della glicemia nelle 24 ore a ogni partecipante del campo: prima dei pasti, al momento di coricarsi, prima dopo e/o durante l'esercizio fisico prolungato e/o intenso, a metà della notte quando è indicato per una precedente ipoglicemia, dopo ogni bolo correttivo di insulina. Poiché l'esercizio fisico può influenzare la glicemia anche a distanza di 12-18 ore, in alcuni casi può rendersi necessario un controllo notturno. L'utilizzo del monitoraggio glicemico in continuo non preclude la necessità di effettuare verifiche mediante stick glicemico.

Eventuali variazioni importanti del regime dietetico dovranno essere discusse con il partecipante e con la sua famiglia, oltre che con il diabetologo che lo cura abitualmente.

Il diario delle glicemie, delle dosi di insulina e di qualsiasi provvedimento medico sia stato intrapreso nel corso della permanenza nel campo deve essere messo a disposizione della famiglia alla fine del soggiorno.

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. Se il campo fosse ubicato in un'area lontana da tali strutture, un servizio di elitransporto dovrebbe essere assicurato in caso di emergenze (4).

Benché i campi scuola educativi per bambini/adolescenti con diabete siano ritenuti essenziali al fine di una buona gestione e di un buon adattamento alla patologia cronica, la loro realizzazione è ostacolata in Italia dal mancato inserimento nei LEA (Livelli Essenziali di Assistenza) regionali di tali strumenti di cura (5).

Promuovere l'inserimento nell'ambito dei LEA dei campi scuola per i giovani, al fine di facilitare il processo di responsabilizzazione e l'autogestione del diabete costituisce una delle priorità espresse dal *Manifesto dei Diritti della persona con diabete* (6).

Bibliografia

1. SID-AMD-SIEDP. Transizione del Giovane con Diabete dalla Diabetologia Pediatrica alla Diabetologia dell'Adulto: Percorso Assistenziale Condiviso. 2009 www.policlinico.unina.it/siti/podio/doc/doc_transizione/SillabusDiabetetransizione.pdf
2. Ministero della Salute, Commissione Nazionale Diabete, Direzione generale per la programmazione sanitaria. Piano sulla malattia diabetica. Gazzetta Ufficiale n. 32 del 7.2.2013 - Supplemento ordinario n. 9 www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_1885_allegato.pdf
3. The American Academy of Pediatrics. Creating Healthy Camp Experiences. Policy Statement. Pediatrics 2011;127:794-799
4. American Diabetes Association. Diabetes management at camps for children with diabetes. Diabetes Care 2013;36(Suppl 1):e3
5. AMD-SID-SIEDP-OSDI. Organizzazione dell'assistenza alla persona con diabete in ospedale e sul territorio. 2012 www.aemmedi.it/files/Linee-guida_Raccomandazioni/2012/Documento_diabetologia_ambulatoriale_e_del_territorio.pdf
6. Associazione parlamentare per la tutela e la promozione del diritto alla prevenzione e associazione Diabete Italia. Manifesto dei diritti della persona con diabete. 2009 www.siditalia.it/altri-documenti/312-09072010-manifesto-dei-diritti-della-persona-con-diabete/download.html

E. CURA DEL DIABETE NEGLI ISTITUTI DI CORREZIONE

RACCOMANDAZIONI

Al momento dell'entrata nell'istituto di correzione i pazienti diabetici dovrebbero, in modo tempestivo, avere una valutazione anamnestica completa ed essere sottoposti a una visita completa da parte del personale sanitario.

(Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B)

Devono essere identificati i pazienti con diabete tipo 1 per l'alto rischio di chetoacidosi diabetica. I pazienti in terapia con insulina dovrebbero, comunque, avere una determinazione della glicemia capillare entro 1-2 ore dall'arrivo.

(Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B)

La terapia 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. A tale scopo è necessario fornire materiale informativo sulle raccomandazioni nutrizionali nel diabete e nelle patologie metaboliche.

(Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B)

I menù forniti devono essere bilanciati. E' opportuno, pertanto, seguire protocolli procedurali specifici (preferibilmente elaborati sulla base delle raccomandazioni delle società medico-scientifiche sull'argomento), riguardanti numero, tipologia e orari dei pasti. Tali protocolli devono essere finalizzati anche ad abbassare il rischio di ipoglicemia nei detenuti in trattamento con insulina o con ipoglicemizzanti orali potenzialmente in grado di indurre ipoglicemie.

(Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B)

Il controllo glicemico capillare deve essere impostato secondo protocolli formali ben definiti ed elaborati sulla base delle raccomandazioni delle società medico-scientifiche sull'argomento, in relazione al tipo di diabete e al programma farmacologico e nutritivo stabilito.

(Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B)

Se il paziente si trova recluso in un istituto penitenziario non provvisto di servizio infermieristico continuativo, dovrebbe essere trasferito in un istituto penitenziario di secondo livello, al fine di poter fronteggiare adeguatamente le necessità cliniche legate al diabete e l'eventuale somministrazione di insulina.

(Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B)

Particolare attenzione deve essere prestata nei confronti dei detenuti in terapia con ipoglicemizzanti orali e/o insulina che manifestino propositi autolesionistici o con turbe psichiatriche.

(Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B)

E' 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; dove non esistano locali idonei, 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 riconoscimento e al trattamento delle emergenze metaboliche (ipo-

e iperglicemia); inoltre, deve essere fornita adeguata educazione al detenuto diabetico al fine di coinvolgerlo nel processo di cura.

(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 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, contenente dettagli sulla terapia farmacologica in corso, sullo stato di salute in generale e sul compenso metabolico, deve essere impostato con adeguato anticipo, per consentire la continuità della cura, facilitare la presa in carico da parte delle strutture sanitarie esterne e individuare eventuali carenze nelle conoscenze del paziente in merito alla gestione del diabete in caso di scarcerazione.

(Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B)

Il piano di dimissione dei detenuti in procinto di scarcerazione deve comprendere raccomandazioni in merito alla prevenzione delle complicanze a lungo termine del diabete, ai programmi di screening ai quali sottoporsi al fine della diagnosi precoce di queste ultime e a eventuali opportune modifiche dello stile di vita da attuare.

(Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B)

In caso di detenzione di bambini e adolescenti il piano di cura deve essere redatto in considerazione delle differenti necessità in termini di introito calorico giornaliero e attività fisica tipiche della fase di accrescimento corporeo. Il piano di cura di detenuti in età evolutiva deve riferirsi a protocolli procedurali specifici del caso.

(Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B)

COMMENTO

L'ingresso in carcere e la permanenza in un ambiente "ostile" – con la conseguente perdita della libertà personale e le ripercussioni sullo stato emotivo e sull'autostima – rappresentano condizioni di stress prolungato potenzialmente capaci di interferire sull'equilibrio metabolico del soggetto affetto o a rischio di diabete. Inoltre, in pazienti in condizioni di restrizione della libertà, l'impossibilità di svolgere un programma seppure minimo di attività fisica (specie laddove non esistono strutture idonee) e un'alimentazione spesso non ben equilibrata, 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. Queste condizioni, unitamente a quelle derivanti dalla gestione della terapia ipoglicemizante, dalla difficoltà ad affrontare situazioni di emergenze metaboliche e dall'impossibilità di eseguire periodicamente il controllo delle complicanze, devono essere attentamente considerate fin dall'ingresso nell'istituto di correzione. Allo scopo di stabilire in ogni paziente il fabbisogno calorico e la composizione della dieta, il medico penitenziario dovrebbe disporre di materiale informativo sulle raccomandazioni nutrizionali nel diabete e nelle patologie metaboliche, affinché gli standard di cura nazionali per il diabete siano raggiunti anche in queste strutture. I menù forniti devono essere bilanciati, basati sulle raccomandazioni per una sana

alimentazione fornite dalle società medico-scientifiche (1-2); a questo scopo è opportuno fornire protocolli procedurali specifici, riguardanti numero, tipologia e orari dei pasti.

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. L'esame obiettivo e la raccolta anamnestica deve essere mirata a determinare il tipo di diabete, la terapia in corso, l'eventuale abuso di alcol e/o sostanze stupefacenti, lo stile di vita. Il detenuto dovrebbe inoltre essere sottoposto a screening per la presenza di eventuali complicanze del diabete in corso.

In particolare, l'identificazione immediata di tutti i pazienti insulino-trattati è essenziale per identificare quelli a maggior rischio di complicanze 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. Il controllo glicemico capillare deve essere impostato secondo protocolli ben definiti in relazione al tipo di diabete, alla terapia e alla dieta (3).

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 (4). 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 (3).

In caso di trasferimento di un diabetico fra istituti di correzione, deve essere compilata una relazione medica, che accompagni il paziente, comprensiva di schema terapeutico farmacologico, posologia e tempi di somministrazione, data e orario dell'ultima somministrazione, risultati recenti del monitoraggio glicemico, presenza di complicanze o di altre patologie intercorrenti, nome e modalità di contatto di un membro del personale assistenziale che possa fornire informazioni aggiuntive se necessarie.

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.

In previsione della scarcerazione, il piano di dimissione, contenente dettagli sulla terapia farmacologica in corso, sullo stato di salute in generale e sul compenso metabolico, deve essere impostato con adeguato anticipo, per consentire la continuità della cura, facilitare la presa in carico da parte delle strutture sanitarie esterne e individuare eventuali carenze nelle conoscenze del paziente in merito alla gestione del diabete.

Il piano di dimissione dei detenuti in procinto di scarcerazione deve comprendere anche raccomandazioni in merito alla prevenzione delle complicanze a lungo termine del diabete, ai programmi di screening ai quali sottoporsi al fine della diagnosi precoce di queste ultime e a eventuali opportune modifiche dello stile di vita da attuare (3).

Bibliografia

1. ADI-AMD-SID. Raccomandazioni 2013-2014. La terapia medica nutrizionale nel diabete mellito. Raccomandazioni 2013-2014 www.aemmedi.it/files/Linee-guida_Raccomandazioni/2013/RAC_NUTRIZIONE_DEF_2013-2014.pdf
2. AMD-SID. Standard italiani per la cura del diabete mellito 2009-2010. Torino 2010 www.aemmedi.it/files/Linee-guida_Raccomandazioni/2010/2010-2010_linee_guida.pdf
3. American Diabetes Association. Diabetes management in correctional institutions. Diabetes Care 2014;37:S104-S111
4. Federal Bureau of Prisons. Clinical Practice Guidelines. Management of Diabetes. June 2012 <http://www.bop.gov/resources/pdfs/diabetes.pdf>

F. DIABETE E CURE PALLIATIVE

RACCOMANDAZIONI

L'approccio al paziente diabetico in fase terminale deve essere differenziato in funzione delle prospettive di sopravvivenza:

Prognosi di poche settimane o mesi

I valori glicemici vanno mantenuti in un range compreso fra 180 e 360 mg/dl, al fine di ridurre al minimo il rischio di ipoglicemia; l'approccio va personalizzato nel caso di iperglicemia sintomatica.

(Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B)

Possono essere evitate indicazioni dietetiche restrittive.

(Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B)

La frequenza del monitoraggio glicemico deve essere ridotta al minimo accettabile.

(Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B)

Con la riduzione dell'appetito, nel diabete tipo 2 la dose di ipoglicemizzanti orali deve essere ridotta, dando la preferenza a sulfoniluree a breve durata di azione o glinidi, ed evitando la metformina. Nel paziente tipo 1 la dose di insulina può essere ridotta a causa dell'anoressia o del vomito; anche in assenza di alimentazione una dose minima di insulina è comunque necessaria per evitare la chetoacidosi.

(Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B)

Prognosi di pochi giorni:

Se il paziente è cosciente e presenta sintomi di iperglicemia, si può somministrare insulina rapida quando la glicemia è >360 mg/dl.

(Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B)

Se il paziente non è cosciente, è opportuno sospendere la terapia ipoglicemizzante e il monitoraggio glicemico condividendo con i familiari questa scelta.

(Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B)

COMMENTO

Definizione di cure palliative

Il termine "palliativo" non significa "inutile"; la sua definizione esatta deriva dalla parola latina *pallium*: mantello, protezione. In letteratura compaiono diverse definizioni di cure palliative. Riportiamo quelle più comunemente utilizzate.

Una prima definizione è quella data dall'OMS. In un technical report del 1990 (1) viene detto che "le cure palliative si occupano in maniera attiva e totale dei pazienti colpiti da una malattia che non risponde più a trattamenti specifici e la cui diretta conseguenza è la morte. Il controllo del dolore, di altri sintomi e degli aspetti psicologici, sociali e spirituali è di

fondamentale importanza. Lo scopo delle cure palliative è il raggiungimento della miglior qualità di vita possibile per i pazienti e le loro famiglie. Alcuni interventi palliativi sono applicabili anche più precocemente nel decorso della malattia, in aggiunta al trattamento oncologico”.

Quasi sovrapponibile è quanto riportato, a livello europeo, dalla European Association for Palliative Care (EAPC) (2), secondo la quale le cure palliative sono “la cura attiva e globale prestata al paziente quando la malattia non risponde più alle terapie aventi come scopo la guarigione”. In questo caso, il controllo del dolore e degli altri sintomi, dei problemi psicologici, sociali e spirituali assume importanza primaria.

Nel nostro paese ci si può rifare a quanto riportato nel 2003 dalla Conferenza Stato-Regioni (3). In questo documento si afferma che “le cure palliative costituiscono una serie di interventi terapeutici e assistenziali finalizzati alla cura attiva, totale, di malati la cui malattia di base non risponde più a trattamenti specifici”.

Più recentemente, la legge 38 del marzo 2010 (4) definisce cure palliative: “l’insieme degli interventi terapeutici, diagnostici e assistenziali, rivolti sia alla persona malata sia al suo nucleo familiare, finalizzati alla cura attiva e totale dei pazienti la cui malattia di base, caratterizzata da un’inarrestabile evoluzione e da una prognosi infausta, non risponde più a trattamenti specifici “ e sancisce, con i successivi decreti attuativi, il diritto all’accesso alle cure come LEA in Italia.

L’evoluzione della disciplina delle cure palliative ha stabilito l’importanza dell’approccio “palliativistico” al paziente in fase terminale e sta ora esplorandone l’efficacia di intervento precoce in associazione alle cure “standard” in ambito oncologico (simultaneous care).

Occorre pertanto effettuare alcune distinzioni importanti del contributo che il diabetologo può fornire in questo ambito.

Per il paziente affetto da malattia incurabile ma con una buona performance, con diabete preesistente tipo 1 o tipo 2 o con diabete indotto da steroide o associato a malattia pancreatica, in presenza di malattia incurabile occorre un adattamento della terapia antidiabetica finalizzata alla riduzione della sintomatologia legata al diabete e al rischio di complicazione di patologie concomitanti (infezioni, mucositi, disidratazione...) e alla prevenzione delle complicanze acute. La modificazione della terapia dovrebbe essere operata tempestivamente al variare delle condizioni cliniche (variazioni ponderali o eventuale introduzione di steroide o sua variazione) e delle richieste del paziente. Il raggiungimento di un buon controllo metabolico, generalmente con terapia insulinica, in una fase precoce potrebbe attenuare lo sviluppo di cachessia e mantenere e ridurre il rischio di disidratazione. E’ inoltre opportuno considerare una semplificazione della terapia e rivalutare gli obiettivi glicemici.

Diabete e cure palliative

La revisione della letteratura non ha permesso di individuare evidenze e linee-guida specifiche per la gestione del diabete nel contesto delle cure palliative (5).

I pochi articoli che trattano in maniera specifica di questo argomento sono basati esclusivamente su parere di esperti e sull’esperienza clinica, attraverso analisi retrospettive, o su focus group su familiari e personale di assistenza coinvolto. Quasi tutti i dati sono relativi a pazienti terminali affetti da patologia neoplastica (6).

Il problema prevalente, ancora senza risposta certa, è se il controllo della glicemia in fase terminale possa migliorare il comfort del paziente attraverso la prevenzione dei sintomi di ipo- e iperglicemia, o se gli svantaggi e il disagio derivanti dalla prosecuzione del

monitoraggio glicemico e della terapia insulinica possano superare questo eventuale beneficio (7).

A questo proposito si possono riconoscere due posizioni contrastanti. La prima sostiene che in una situazione clinica gravemente compromessa l'iperglicemia è condizione ulteriormente invalidante con sintomi di sete, disidratazione, poliuria, dolore addominale, confusione e sonnolenza. Nei pazienti terminali essa è anche più frequente a causa della risposta allo stress acuto proprio delle gravi malattie e della frequente presenza di infezioni (ad es. broncopolmonite). L'uso di insulina per via sottocutanea in tali pazienti sarebbe pertanto giustificato, nonostante la necessità di sottoporli al disagio del monitoraggio glicemico.

La seconda posizione sostiene invece che durante le fasi terminali un'iperglicemia clinicamente rilevante è in realtà improbabile, a causa della scarsa o assente assunzione orale di cibo da parte del paziente. Proseguire la terapia ipoglicemizante esporrebbe anzi i pazienti alla comparsa di ipoglicemia (con tutti i fastidiosi sintomi di accompagnamento), favorita dall'insufficienza epatica e renale, spesso presenti nei pazienti terminali. Inoltre, questa scelta comporterebbe la necessità di continuare il monitoraggio della glicemia, pratica disagiata e spesso mal tollerata dai pazienti.

Particolarmente in pazienti con diabete tipo 1, la gestione della fase terminale crea diversi interrogativi medici ed etici. L'insulina in questi pazienti è un farmaco "salvavita" e la sua sospensione potrebbe essere confusa con una forma di eutanasia. Tuttavia, molti pazienti terminali rifiutano tutte le terapie farmacologiche in grado di prolungare loro la vita e tale scelta deve essere rispettata (8).

Approcci pragmatici, anche se al momento non chiaramente supportati da evidenze sperimentali, sono stati sviluppati e adottati da varie società medico-scientifiche a tale riguardo, così da rispondere alle esigenze sempre crescenti di questa popolazione di pazienti (9,10,11).

Bibliografia

1. WHO 1990. Cancer pain relief and palliative care. Technical report series 804. World Health Organization, Geneva
2. European Association for Palliative care. Definition of palliative care. Accessibile al: www.eapcnet.org/about/definition.html (visitato il 07/12/2013)
3. Presidenza del Consiglio dei Ministri. Repertorio Atti n. 1665 del 13 marzo 2003. Conferenza Stato-Regioni - Seduta del 13/03/2003
4. Legge n. 38, 15 marzo 2010, G.U. Serie Generale, n. 65 del 19 marzo 2010
5. Quinn K, Hudson P, Dunning T. Diabetes management in patients receiving palliative care. J Pain Symptom Manage 2006;32:275-286
6. McCoubrie R, Jeffrey D, Paton C, et al. Managing diabetes mellitus in patients with advanced cancer: a case note audit and guidelines. European Journal of Cancer Care 2005;14:244-248
7. Ford-Dunn S, Quin J. Management of diabetes in the terminal phase of life. Pract Diab Int 2004;21:175-176
8. Poulson J. The management of diabetes in patients with advanced cancer. J Pain Symptom Management 1997;13:339-346
9. Rowles S, Kilvert A, Sinclair A. ABCD position statement on diabetes and end of life care. Pract Diab Int 2011;28:26-27
10. Diabetes UK. End of life Diabetes Care. Clinical care recommendations, 2nd edition 2013 www.trend-uk.org/documents/End_of_Life%20clinical%20recommendations.pdf
11. Sinclair A, June J, Hill J. An emerging theme in diabetes care: end of life. Journal of Diabetes Nursing 2012;16:415-417

IX. Diabete mellito e normative

A. CERTIFICAZIONE PER LA PATENTE DI GUIDA

Indicazioni principali

- I conducenti sono classificati in due gruppi, essenzialmente correlabili all'utilizzo privato o professionale della patente di guida.
- Per entrambi i gruppi sia il medico monocratico che le Commissioni mediche locali si valgono della consulenza da parte di un medico specialista in diabetologia o specializzazione equipollente operante presso le strutture pubbliche o private accreditate e convenzionate.
- La patente di guida non deve essere né rilasciata né rinnovata al candidato o al conducente affetto da diabete mellito che soffre di ipoglicemia grave e ricorrente o di un'alterazione dello stato di coscienza per ipoglicemia.
- Il giudizio di idoneità, il profilo di rischio e la durata di validità della patente sono legati alla presenza di ipoglicemie, al compenso metabolico, alla presenza di complicanze, al tipo di farmaci utilizzati, capaci o non capaci di causare ipoglicemia, all'età del paziente.
- Il Certificato diabetologico non deve essere stato rilasciato in data anteriore a 3 mesi.
- Per la redazione del certificato possono essere accettati esami strumentali e di laboratorio effettuati entro l'anno con l'eccezione dell'emoglobina glicata il cui referto non deve essere superiore a 6 mesi.

COMMENTO

Per molti diabetici la patente di guida è necessaria per lavorare, prendersi cura della famiglia, accedere a strutture, servizi e istituzioni pubbliche e private, frequentare gli amici, andare a scuola ed eseguire molte altre funzioni della vita quotidiana. C'è stato un lungo dibattito se e in quale grado il diabete possa essere un elemento di rilievo nel determinare la capacità di guidare e la idoneità o meno alla patente di guida. Molti diabetici possono guidare veicoli a motore senza alcun pericolo, solo una valutazione individuale, quando necessaria può definire la necessità di restrizioni alla guida. La diagnosi di diabete non è sufficiente per dare alcun giudizio sulla capacità individuale di condurre un veicolo a motore (1).

La normativa per l'idoneità alla guida di autoveicoli è attualmente regolata dal decreto legislativo 18/04/2011, n. 59 (2).

In questo ambito, i conducenti sono classificati in due gruppi, essenzialmente correlabili all'utilizzo privato o professionale della patente di guida (3):

- **Gruppo 1:** conducenti di veicoli delle categorie AM, A, A1, A2, B1, B e BE.
- **Gruppo 2:** conducenti di veicoli delle categorie C, CE, C1, C1E, D, DE, D1 e D1E nonché i titolari di certificato di abilitazione professionale di tipo KA e KB, giusta il disposto di cui all'articolo 311, comma 2, del DPR 16/12/1992, n. 495.

Per i pazienti diabetici viene dato particolare rilievo alla presenza o meno di ipoglicemie che vengono definite in termini formali precisi ai fini medico legali e all'utilizzo di farmaci capaci di causarle. Nelle disposizioni per "ipoglicemia grave" si intende la condizione in cui è necessaria l'assistenza di un'altra persona, mentre per "ipoglicemia ricorrente" si intende la manifestazione in un periodo di 12 mesi di una seconda ipoglicemia grave. Tale condizione è riconducibile esclusivamente a patologia diabetica in trattamento con farmaci che possono indurre ipoglicemie gravi, come l'insulina o farmaci orali "insulino-stimolanti" come sulfoniluree e glinidi.

Le procedure e le indicazioni per la certificazione sono differenziate nei diversi gruppi di pazienti:

Gruppo 1

- L'accertamento dei requisiti per il rilascio o il rinnovo della patente di guida è effettuato dal medico monocratico di cui al comma 2 dell'articolo 119 del codice della strada, previa acquisizione del parere di un medico specialista in diabetologia o con specializzazione equipollente operante presso le strutture pubbliche o private accreditate e convenzionate.
- In caso di presenza di comorbidità o di gravi complicanze che possono pregiudicare la sicurezza alla guida il giudizio di idoneità è demandato alla Commissione medica locale.
- Per i candidati o conducenti affetti da diabete mellito in trattamento solo dietetico, o con farmaci che non inducono ipoglicemie gravi, come metformina, inibitori dell'alfa-glicosidasi, glitazoni, agonisti del recettore del GLP-1, inibitori del DDP-4 in monoterapia o in associazione tra loro, il limite massimo di durata di validità della patente di guida, in assenza di complicanze che interferiscano con la sicurezza alla guida, può essere fissato secondo i normali limiti di legge previsti in relazione all'età.
- In caso di trattamento farmacologico con farmaci che possono indurre una ipoglicemia grave il candidato o il conducente può essere dichiarato idoneo alla guida di veicoli del gruppo 1 fino a un periodo massimo di 5 anni, nel rispetto dei limiti previsti in relazione all'età.
- La patente di guida non deve essere né rilasciata né rinnovata al candidato o al conducente affetto da diabete mellito che soffre di ipoglicemia grave e ricorrente o di un'alterazione dello stato di coscienza per ipoglicemia. Il candidato o conducente affetto da diabete mellito deve dimostrare di comprendere il rischio di ipoglicemia e di controllare in modo adeguato la sua condizione.

Gruppo 2

- Per i candidati o conducenti affetti da diabete mellito in trattamento solo dietetico, o con farmaci che non inducono ipoglicemie gravi, come metformina, inibitori dell'alfa-glicosidasi, glitazoni, agonisti del recettore del GLP-1, inibitori del DDP-4 in monoterapia o in associazione tra loro, il limite massimo di durata della patente di guida, in assenza di complicanze che interferiscano con la sicurezza alla guida, può essere fissato secondo i normali limiti di legge previsti in relazione all'età.
- In caso di trattamento con farmaci che possano indurre ipoglicemie gravi (come insulina e farmaci orali come sulfoniluree e glinidi), l'accertamento dei requisiti per il rilascio o il rinnovo della patente di guida del gruppo 2 da parte della Commissione medica locale a candidati o conducenti affetti da diabete mellito è effettuato avvalendosi di consulenza da parte di un medico specialista in diabetologia o specializzazione equipollente (ai sensi del DM 30/01/1998 e successive modifiche e integrazioni) operante presso le strutture pubbliche o private accreditate e convenzionate, che possa attestare le seguenti condizioni:
 - a) assenza di crisi di ipoglicemia grave nei dodici mesi precedenti;
 - b) il conducente risulta pienamente cosciente dei rischi connessi all'ipoglicemia;
 - c) il conducente ha dimostrato di controllare in modo adeguato la sua condizione, monitorando il livello di glucosio nel sangue, secondo il piano di cura;
 - d) il conducente ha dimostrato di comprendere i rischi connessi all'ipoglicemia;
 - e) assenza di gravi complicanze connesse al diabete che possano compromettere la sicurezza alla guida.

In questi casi, la patente di guida può essere rilasciata o confermata di validità per un periodo massimo di 3 anni o per un periodo inferiore in relazione all'età.

- In caso di crisi di ipoglicemia grave nelle ore di veglia, anche al di fuori delle ore di guida, ricorre l'obbligo di segnalazione all'Ufficio Motorizzazione civile, per l'adozione

del provvedimento di cui all'articolo 128 del codice della strada.

- In caso di modifiche della terapia farmacologica durante il periodo di validità della patente di guida di veicoli sia di Gruppo 1 che di Gruppo 2, con aggiunta di farmaci che possono indurre ipoglicemia grave (insulina o farmaci orali secretagoghi come sulfoniluree o glinidi) ricorre l'obbligo di segnalazione all'Ufficio Motorizzazione civile per l'adozione del provvedimento di cui all'articolo 128 del Codice della strada.

L'allegato B della circolare del Ministero della Salute Prot. n. 0017798-P del 25/07/2011 fornisce le indicazioni operative per i medici monocratici e per le commissioni mediche locali per la valutazione del profilo di rischio per la circolazione stradale dei soggetti affetti da diabete mellito, con riguardo al compenso glicemico, l'ipoglicemia, la presenza di complicanze.

1. Il Certificato diabetologico non deve essere stato rilasciato in data anteriore a 3 mesi.
2. Per la redazione del certificato possono essere accettati esami strumentali e di laboratorio effettuati entro l'anno, con l'eccezione dell'emoglobina glicata il cui referto non deve essere superiore a 6 mesi.
3. Valutazione del controllo glicemico: può essere definito ADEGUATO, riferito esclusivamente al giudizio di pericolosità alla guida, un valore di emoglobina glicata $<9,0\%$, non adeguato in caso di valori $>9,0\%$;
4. Valutazione delle ipoglicemie: dovranno essere tenuti presenti al fine di attribuzione del giudizio di BUONO, ACCETTABILE o SCARSO i seguenti parametri valutativi:
 - a. valutazione anamnestica della capacità del soggetto di avvertire l'ipoglicemia e gestirla precocemente e adeguatamente;
 - b. presenza/assenza di ipoglicemie gravi (che richiedono l'intervento di altra persona) e ricorrenti (almeno 2 episodi) riferite negli ultimi 12 mesi;
5. Formulazione del giudizio sul rischio per la sicurezza alla guida:
 - a) per rientrare in un profilo di RISCHIO BASSO:
 - assenza di retinopatia
 - assenza di neuropatia
 - assenza di nefropatia
 - ipertensione ben controllata
 - assenza di ipoglicemie gravi e ricorrenti riferite negli ultimi 12 mesi
 - capacità del soggetto di avvertire l'ipoglicemia e gestirla precocemente e adeguatamente
 - controllo glicemico ADEGUATO
 - giudizio sull'ipoglicemia BUONO
 - b) per rientrare in un profilo di RISCHIO MEDIO:
 - uso di farmaci che possono indurre ipoglicemie gravi
 - retinopatia non proliferante o proliferante, se con buona conservazione del visus
 - neuropatia autonoma o sensitivo-motoria di grado lieve, se con buona conservazione della percezione sensitiva e delle capacità motorie, non trattata con farmaci specifici
 - nefropatia se solo con microalbuminuria o macroalbuminuria
 - ipertensione se ben controllata
 - cardiopatia ischemica se ben controllata
 - assenza di ipoglicemie gravi e ricorrenti riferite negli ultimi 12 mesi
 - capacità del soggetto di avvertire l'ipoglicemia e gestirla precocemente e adeguatamente
 - controllo glicemico NON ADEGUATO
 - giudizio sull'ipoglicemia ACCETTABILE
 - c) per rientrare in un profilo di RISCHIO ELEVATO:
 - retinopatia proliferante, con riduzione del visus
 - neuropatia autonoma o sensitivo-motoria grave, con perdita della percezione

- sensitiva e delle capacità motorie, trattata con farmaci specifici
- nefropatia con insufficienza renale cronica
- ipertensione non controllata,
- TIA/Ictus, ischemia cardiaca recente (<1 anno) o non ben controllata
- ipoglicemie gravi e ricorrenti riferite negli ultimi 12 mesi
- incapacità del soggetto di avvertire l'ipoglicemia e gestirla precocemente e adeguatamente
- controllo glicemico NON ADEGUATO
- giudizio sull'ipoglicemia SCARSO

Riguardo ai tempi del rinnovo la circolare indica:

Profilo di rischio BASSO: rinnovo

- 10 anni (conducente di età <50 anni)
- 5 anni (conducente di età >50 anni e <70 anni)
- 3 anni (conducente di età >70 anni)

Profilo di rischio MEDIO: rinnovo

- 5 anni (conducente di età <50 anni)
- 3 anni (conducente di età >50 anni e <70 anni)
- 1 anno (conducente di età >70 anni)

Profilo di rischio ELEVATO: nella circolare non vengono date indicazioni specifiche.

Viene infine fatto obbligo di informare gli interessati che dovranno provvedere a segnalare alla Motorizzazione Civile Provinciale l'eventuale insorgenza di crisi ipoglicemiche gravi o di variazioni terapeutiche comportanti assunzione di farmaci che possono indurre ipoglicemia grave, utilizzando l'apposita modulistica.

Bibliografia

1. American Diabetes Association diabetes and driving. Diabetes Care 2014 37:S97-103
2. Decreto legislativo 18 aprile 2011, n. 59. Attuazione delle direttive 2006/126/CE e 2009/113/CE concernenti la patente di guida. (11G0104) G.U. Serie Generale n. 99 del 30 aprile 2011
http://www.gazzettaufficiale.it/atto/serie_generale/caricaDettaglioAtto/originario?atto.dataPubblicazioneGazzetta=2011-04-30&atto.codiceRedazionale=011G0104&elenco30Giorni=false
3. Circolare del Ministero della Salute, Prot. n. 0017798-P - 25.07.2011. Requisiti per l'idoneità alla guida - Indicazioni operative www.siditalia.it/altri-documenti/690-25072011-requisiti-per-lidoneita-alla-guida-indicazioni-operative/download.html

B. INVALIDITÀ CIVILE

Il certificato del medico

Per attivare la nuova procedura per il riconoscimento del proprio stato di handicap o di invalidità, occorre andare da un medico abilitato alla compilazione telematica del certificato medico introduttivo che attesti la natura delle infermità invalidanti. La compilazione e la trasmissione telematica del certificato viene effettuata tramite il sistema informatico dell'INPS ed è quindi consentita ai soli medici abilitati. I medici certificatori devono infatti essere accreditati presso il sistema dell'INPS, cioè essere in possesso del PIN (un codice numerico personalizzato), per permettere di identificarli in ogni successiva certificazione. L'elenco aggiornato dei medici certificatori accreditati è consultabile sul sito web dell'INPS.

In base ai modelli di certificazione predisposti dall'INPS il certificato deve contenere i seguenti dati del richiedente:

- dati anagrafici;
- le patologie invalidanti e la tipologia di menomazione (dati clinici e diagnosi);

- indicazione dell'impossibilità di deambulare senza l'aiuto permanente di un accompagnatore o della impossibilità di compiere gli atti quotidiani della vita senza assistenza continua (in caso di richiesta di indennità di accompagnamento);
- indicazione specifica delle finalità del certificato (per invalidità civile, cecità, sordità, handicap: legge 104/1992; disabilità: legge 68/1999).

Il certificato deve inoltre indicare espressamente se sono presenti:

- patologie oncologiche in atto (per poter fruire delle previsioni della legge 80/2006);
- patologie gravi o stabilizzate, elencate nel DM del 2/8/2007, che danno titolo alla non rivedibilità (per poter contenere i tempi di convocazione a visita entro quindici giorni).

Avvertenze

1. E' molto importante specificare esattamente la tipologia della richiesta (invalidità, handicap o disabilità) perché questa comporta sia un'eventuale diversa composizione della Commissione che effettuerà la visita medica sia il godimento di benefici e/o agevolazioni di diversa natura e specie.
2. In caso di patologie oncologiche è possibile richiedere, in base alla legge 80/2006, la procedura d'urgenza per il riconoscimento dell'invalidità civile e della situazione di grave handicap presso l'ASL di appartenenza.
3. Il certificato medico non è richiesto nel caso di sola domanda di collocamento mirato in base alla legge 68/1999 perché la domanda può essere presentata esclusivamente da chi ha già ottenuto il riconoscimento dello stato di invalidità con una percentuale superiore al 45% oppure da chi ha ottenuto il riconoscimento della condizione di cieco civile o sordo.

Il medico, dopo l'invio telematico all'INPS, consegna all'interessato:

- la stampa del certificato introduttivo firmata in originale (da esibire all'atto della visita);
- la stampa della ricevuta di trasmissione con il numero del certificato (il numero è da riportare nella domanda per l'abbinamento dei due documenti). Il certificato medico può riferirsi a differenti richieste di benefici e/o prestazioni. Saranno possibili successive ristampe del certificato e della relativa ricevuta solo da parte dello stesso medico certificatore. Ai fini dell'abbinamento con la domanda, il certificato ha una validità massima di trenta giorni dalla data del rilascio. Decorso questo termine, sarà necessario richiedere al medico un nuovo certificato.

La domanda di accertamento, da abbinare al certificato medico, può essere presentata all'INPS:

- *dagli Enti di patronato*. Gli Enti di patronato sono gli unici organismi abilitati all'utilizzo della procedura per seguire l'intero procedimento, dalla parte relativa all'accertamento sanitario fino all'eventuale pagamento delle provvidenze economiche (messaggio INPS del 29/01/2010);
- *dalle Associazioni di categoria dei disabili*. ANMIC (Associazione Nazionale Mutilati e Invalidi Civili), ENS (Ente Nazionale per la Protezione e l'Assistenza dei Sordi), UIC (Unione Italiana dei Ciechi e degli Ipovedenti) e ANFFAS (Associazione Nazionale Famiglie di Persone con Disabilità Intellettiva e/o Relazionale) sono le uniche associazioni di persone con disabilità autorizzate dall'INPS. Tali associazioni tuttavia sono abilitate a utilizzare la procedura solo per la compilazione e trasmissione telematica delle domande (messaggio INPS del 29/01/2010);
- dagli altri soggetti abilitati;
- direttamente dall'interessato o da soggetti da questi autorizzati.

Presentazione della domanda

Per conoscere le modalità da seguire per la presentazione diretta della domanda da parte dell'interessato e/o da soggetti da questi autorizzati telematicamente sul sito web dell'INPS, consultare il sito web dell'INPS.

- Se si decide di presentare la domanda autonomamente per prima cosa occorre avere il PIN (un codice numerico personalizzato) rilasciato dall'INPS. Grazie al PIN sarà anche possibile consultare sul sito web dell'INPS tutte le fasi successive del procedimento della propria pratica.
- Si può richiedere il PIN direttamente sul sito web dell'INPS dalla sezione Servizi online: dopo aver inserito i dati richiesti si visualizzeranno i primi otto caratteri del PIN; la seconda parte del PIN verrà poi recapitata per posta ordinaria. oppure tramite il Contact Center INPS al numero: 803164. Nel caso in cui l'INPS non disponga dei vostri dati anagrafici, il PIN non potrà essere rilasciato attraverso le modalità sopra descritte e sarà quindi necessario recarsi personalmente presso gli uffici INPS con un documento di identità valido e con il codice fiscale o tessera sanitaria. Per i minori è sufficiente esibire il solo codice fiscale o la tessera sanitaria.
- Dopo aver inserito il proprio PIN, si potrà accedere alla procedura di presentazione telematica della domanda (si ricorda di presentare la domanda entro massimo trenta giorni dalla data del rilascio del certificato medico che dovrà essere abbinato; decorso tale termine il certificato medico non sarà più utilizzabile).
- Dopo l'accesso si compila la domanda, inserendo tutti i dati richiesti, avendo cura di abbinare alla domanda il numero di certificato indicato sulla ricevuta di trasmissione rilasciata dal medico certificatore.
- E' possibile abbinare più certificati medici alla stessa domanda a condizione che si riferiscano a benefici/prestazioni diverse. Se invece si è in possesso di più certificati per lo stesso tipo di beneficio/prestazione si dovrà abbinare alla domanda solo quello che si ritiene più completo.
- Nella stessa domanda si può richiedere contemporaneamente il riconoscimento dello stato di invalidità civile, cecità e sordità civile, insieme al collocamento mirato in base alla legge 68/1999, avendo cura di compilare le apposite caselle sul modello di domanda.
- Non sarà necessario l'abbinamento con il certificato medico nel caso in cui si sia già ottenuto il riconoscimento dello stato di invalidità con una percentuale superiore al 45% o la condizione di cieco civile o sordo. Sarà tuttavia necessario esibire, all'atto della visita da parte della Commissione Medica Integrata, il verbale dell'avvenuto riconoscimento.

I dati da indicare nella domanda sono:

- Dati anagrafici e di residenza, completi di codice fiscale.
- Dati anagrafici dell'eventuale tutore.
- Eventuale domicilio provvisorio. In caso di ricovero è possibile indicare un recapito temporaneo per poter avere l'assegnazione di una visita presso un'Azienda sanitaria diversa da quella di residenza.
- Indirizzo e-mail per eventuali comunicazioni. Le comunicazioni inviate in tempo reale tramite e-mail saranno comunque recapitate anche per posta. Si ricorda che, se si è in possesso di una casella di posta elettronica certificata (PEC), le comunicazioni hanno valore legale.
- La tipologia di accertamento richiesta (invalidità, cecità, sordità, handicap, disabilità). Un'unica domanda può contenere più richieste; si può quindi richiedere contemporaneamente l'accertamento dell'handicap e quello dell'invalidità.
- Se trattasi di primo riconoscimento o aggravamento.

Terminata tutta l'acquisizione, il sistema consentirà l'invio telematico della domanda e del certificato abbinato all'INPS. Se la domanda è completa in tutte le sue parti, sarà possibile la chiusura dell'acquisizione; il sistema rilascerà quindi una ricevuta, che può essere stampata, attestante l'avvenuta ricezione della domanda. Tale ricevuta riporterà il numero di protocollo e la data di presentazione della domanda. Contestualmente alla ricevuta di accettazione verrà proposta un'agenda di appuntamenti e sarà possibile indicare delle preferenze per la data di convocazione a visita medica.

In sintesi:

A decorrere dal 01/01/2010 le domande per il riconoscimento dello stato di invalidità civile, cecità civile, sordità civile, handicap e disabilità, complete della certificazione medica attestante la natura delle infermità invalidanti, sono presentate all'INPS esclusivamente per via telematica.

1. *Il cittadino si reca dal medico certificatore.* La "certificazione medica" può essere compilata dal medico solo online, sul sito internet dell'istituto www.INPS.it. Il medico, dopo l'invio telematico del certificato, consegna al cittadino la stampa firmata, che dovrà essere esibita all'atto della visita, e la ricevuta di trasmissione con il numero di certificato.
2. L'elenco dei medici certificatori accreditati, in possesso di PIN è pubblicato sul sito internet.
3. *Il cittadino, in possesso del PIN,* compila la "domanda" esclusivamente online collegandosi sul sito internet dell'INPS – www.INPS.it – e abbina il numero di certificato indicato sulla ricevuta di trasmissione rilasciata dal medico certificatore entro il termine massimo di 30 giorni.
4. *La domanda e il certificato abbinato sono trasmessi all'INPS telematicamente.* L'avvenuta ricezione della domanda è attestata dalla ricevuta rilasciata dalla stessa procedura. L'INPS trasmette telematicamente la domanda alla ASL.

La domanda può essere presentata anche tramite i patronati, le associazioni di categoria o gli altri soggetti abilitati.

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)

Si raccomanda di specificare, nella prescrizione del piano terapeutico, il tipo di glucometro scelto per un determinato paziente.

(Livello della prova VI, Forza della Raccomandazione C)

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 DM 8/02/1982 (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 31 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.
2. *Aghi per sistemi iniettivi a penna*: per i pazienti che utilizzano sistemi iniettivi a penna, gli aghi compatibili con la penna stessa saranno concessi in numero pari al numero di iniezioni mensili.
3. *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".
4. *Strisce reattive per determinazione della glicemia*: il paziente ha diritto a ricevere le strisce reattive che normalmente usa per la determinazione della glicemia capillare in relazione al glucometro in suo possesso. Il numero di strisce reattive prescrivibili presenta delle differenze regionali, e varia a seconda del tipo di diabete, della terapia, del compenso glicometabolico e della presenza di malattie intercorrenti. Sarà comunque sempre il medico a identificare e quantificare le esigenze dei pazienti ai quali potranno essere concessi i diversi tipi di presidio. A questo proposito sono state recentemente pubblicate raccomandazioni da parte delle società medico-scientifiche diabetologiche (4).
5. *Glucometri portatili per la lettura ottica del valore glicemico*, che possono trovare indicazione terapeutica per l'autocontrollo e l'autogestione della malattia, potranno essere concessi sempre solo su prescrizione medica. Si raccomanda di specificare, nella prescrizione del piano terapeutico, il tipo di strumento scelto per quel paziente (modello e nome commerciale). La scelta del glucometro va fatta in base alle caratteristiche specifiche dello strumento e in relazione al tipo di paziente (stile di vita, limitazioni manuali o visive...) o alla situazione ambientale in cui viene utilizzato (in corso di attività sportiva, in diverse condizioni di temperatura ambientale) (4).
6. *Microinfusori*: potranno essere concessi solo a pazienti altamente selezionati, motivati e adeguatamente istruiti sempre e solo su specifico parere del medico diabetologo che opera nei Servizi diabetologici di II livello o in servizi di I livello aventi già esperienza in questo campo. Tra i vari sistemi di infusione è opportuno privilegiare i modelli più moderni e affidabili. Anche in questo caso, l'ASL, procederà all'acquisto degli apparecchi, i quali saranno forniti ai pazienti gratuitamente, in comodato d'uso, a cura dei Servizi di diabetologia. Laddove i Servizi di diabetologia siano collocati presso l'Azienda ospedaliera, l'ASL dovrà ovviamente concordare con l'Azienda ospedaliera stessa le modalità più opportune per rendere agevole al cittadino la fruizione di tali apparecchi. Il materiale di supporto all'apparecchio, concedibile nella quantità necessaria al corretto funzionamento dello stesso, non potrà essere che quello più idoneo per l'apparecchio stesso.

Bibliografia

1. Decreto ministeriale 8 febbraio 1982. Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana n. 46, 17/02/1982
2. Legge 16 marzo 1987, n. 115. Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana n. 71, 26/03/1987
www.siditalia.it/component/content/article/45-altri-documenti/135-legge-115-una-legge-a-difesa-dei-diabetici.html
3. Decreto Presidente della Repubblica, n. 698. Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana n. 298, 22/12/1994
4. AMD-SID-SIEDP-OSDI-SIBioC-SIMeL. Raccomandazioni per l'autocontrollo della glicemia nel paziente diabetico
www.aemmedi.it/files/Linee-guida_Raccomandazioni/2013/RACCOMANDAZIONI%20%20PER%20L'AUTOCONTROLLO-signed.pdf

D. FARMACI CON PRESCRIZIONE SOGGETTA A PIANO TERAPEUTICO

A partire dal 2005, l'AIFA ha spesso posizionato i farmaci innovativi per la cura del diabete nella classe di rimborsabilità A, ma con prescrizione soggetta a diagnosi e piano terapeutico da parte di un centro specialistico.

Negli anni, numerosi farmaci soggetti a questo piano prescrittivo (glargine, detemir, pioglitazone) sono diventati liberamente prescrivibili anche dal MMG.

Un diverso sistema prescrittivo, sempre comportante la compilazione del piano terapeutico, è attualmente utilizzato per i farmaci, di recente introduzione, attivi sul sistema delle incretine (exenatide, liraglutide, lixisenatide, sitagliptin, vildagliptin, saxagliptin, linagliptin oltre a preparati di associazione di questi ultimi farmaci con metformina).

Tali farmaci sono sottoposti a monitoraggio AIFA, volto a determinare l'appropriatezza d'uso, il profilo di efficacia, la tollerabilità e la sicurezza nella normale pratica clinica. Il loro utilizzo è limitato alle strutture diabetologiche ospedaliere o territoriali del SSN o con esso convenzionate, che abbiano proceduto alla propria registrazione via internet, sul sito: <http://antidiabetici.agenziafarmaco.it>.

L'AIFA, con apposite determinazioni sui singoli farmaci pubblicate sulla Gazzetta Ufficiale, stabilisce le indicazioni e le associazioni con altri farmaci per le quali viene concessa la rimborsabilità del farmaco a carico del SSN. Tali regole sono valide per la rimborsabilità a carico del SSN italiano e non coincidono necessariamente con le indicazioni e le associazioni possibili riportate nel riassunto delle caratteristiche del prodotto approvate dall'EMA.

Per ogni paziente inserito viene compilata una scheda di raccolta dei dati anagrafici, clinici e di laboratorio, oltre al piano terapeutico, la cui validità è stabilita a seconda del farmaco prescritto. A ogni rinnovo del piano, il diabetologo deve compilare schede di follow-up, segnalando dati clinici relativi all'efficacia della terapia, a eventuali reazioni avverse ed eventi di altra natura. Viene anche preparata una lettera informativa indirizzata al medico di medicina generale, il quale potrà prescrivere il farmaco, nell'ambito di validità del piano, e accedere in qualsiasi momento alla scheda di interruzione del trattamento dei suoi pazienti.

X. Strategie per migliorare la cura del diabete e Piano nazionale sulla malattia diabetica

RACCOMANDAZIONI

La cura deve seguire i principi del *Chronic Care Model* (CCM) per assicurare interazioni produttive tra un gruppo di professionisti preparato e proattivo e un paziente informato, attivo e capace di autogestirsi.

(Livello della prova I, Forza della raccomandazione A)

Se possibile, il sistema sanitario deve sostenere una cura fondata sul supporto di un team, il coinvolgimento della comunità, i registri dei pazienti, l'utilizzo di sistemi di supporto alle decisioni per le esigenze dei singoli pazienti.

(Livello della prova III, Forza della raccomandazione B)

Le decisioni sulla cura devono essere tempestive e fondate su linee-guida basate sulle prove, personalizzate sulle preferenze individuali dei pazienti, le comorbidità e la prognosi complessiva.

(Livello della prova III, Forza della raccomandazione A)

Deve essere adottato uno stile di comunicazione centrata sul paziente che consideri le preferenze del paziente, il livello di alfabetizzazione e affronti e superi le barriere culturali alla cura efficace.

(Livello della prova III, Forza della raccomandazione A)

Fondamenti

In diversi contesti clinici l'attuazione sistematica degli standard di cura del diabete è risultata essere inadeguata. I dati pubblicati sugli *Annali* AMD dimostrano che, nonostante un progressivo miglioramento nel tempo, gli obiettivi di cura non sono ancora raggiunti in modo ottimale ed esistono eterogeneità fra sedi diverse (1,2).

E' verosimile che la causa principale dei livelli di cura inadeguati sia da ricercare nel sistema di erogazione dei servizi, che non è progettato per l'erogazione di cure per patologie croniche, è troppo spesso frammentario, difetta nelle capacità di informazione clinica, spesso duplica i servizi irrazionalmente, non è rivolto alla personalizzazione della cura sulla base delle specificità individuali sociali e sanitarie (1).

Il CCM si è dimostrato efficace nel miglioramento della qualità di cura del diabete (1).

Gli elementi costitutivi di questo modello sono rappresentati da:

1. La programmazione degli interventi (prevenzione, diagnosi, cura e controlli) per migliorare la gestione delle malattie croniche in tutti i loro stadi. Questa programmazione è alla base della cosiddetta "sanità di iniziativa": in essa il team di operatori (ognuno con compiti ben definiti, operante in maniera integrata con tutti gli altri) non si limita ad attendere che le persone con malattie croniche si rivolgano alle strutture sanitarie al momento del bisogno, ma opera in modo da prevenire la comparsa delle malattie e, quando esse si manifestino, in modo da gestirle al meglio e prevenirne le complicanze.
2. Il coinvolgimento dei cittadini per diffondere la conoscenza delle malattie e la capacità di autogestione delle stesse.
3. Il supporto decisionale per la applicazione di linee-guida basate sulle prove.
4. Sistemi informativi adeguati a offrire la valutazione dei bisogni assistenziali della comunità attraverso l'analisi dei fattori che determinano le condizioni di salute e a

fornire interventi specifici per il paziente attraverso la raccolta e la gestione dei dati clinici.

5. Risorse di comunità e politiche per promuovere attivamente stili di vita sani.
6. L'organizzazione dei servizi sanitari per creare una cultura della qualità a tutti i livelli e in tutti gli operatori dello staff.

Per la cura del diabete la creazione di team multidisciplinari si è rivelata il metodo migliore per attuare il modello e per facilitare l'autogestione da parte dei pazienti (5,6,7).

In questa prospettiva si possono individuare tre obiettivi specifici:

1. Ottimizzare la condotta del team che fornisce la cura. Dare la priorità e ottimizzare la cura dei pazienti che non raggiungono gli obiettivi (8), attraverso strategie quali: esplicitare gli obiettivi della cura, identificare e superare le barriere culturali a una cura efficace (9,10), integrare le linee-guida basate sulle prove e gli strumenti di informazione clinica nel processo di cura (11), utilizzare tutte le risorse del team (medici specialisti e generalisti, infermieri [12], dietisti, farmacisti [13]). Tutti questi metodi si sono rivelati efficaci nel migliorare il raggiungimento degli obiettivi.
2. Sostenere i cambiamenti comportamentali dei pazienti: stile di vita (attività fisica, alimentazione, fumo, mantenimento del peso ottimale, capacità di affrontare situazioni diverse; autogestione della malattia (assunzione e modulazione della terapia; automonitoraggio della glicemia e della pressione arteriosa, se necessario); prevenzione delle complicanze (autocontrollo del piede, screening attivo di tutte le complicanze, vaccinazioni). L'educazione e il supporto continuativo all'autotrattamento del diabete si sono dimostrati efficaci nel migliorare la autocura, la soddisfazione e gli obiettivi dei pazienti (14,15).
3. Cambiare l'organizzazione del sistema di cura. I cambiamenti che si sono dimostrati efficaci nel migliorare la qualità di cura del diabete sono: fondare la cura su linee-guida basate sulle prove (4), ampliare il ruolo dei team assistenziali (17,18), ridisegnare i processi di cura (19), utilizzare in modo ottimale le cartelle elettroniche (20,21), attivare ed educare i pazienti (22,23), identificare e utilizzare risorse di comunità e politiche per sostenere stili di vita sani (24).

Il Piano sulla malattia diabetica

Il trattamento ottimale del diabete richiede un approccio organizzato e sistematico a livello nazionale e locale con l'utilizzo nella clinica di un team coordinato di professionisti dedicati che lavorino in un ambiente il cui obiettivo principale sia una cura di alta qualità che pone al centro il paziente. In questa prospettiva nel dicembre 2012 è stato varato dal Ministero della Salute il Piano sulla malattia diabetica, preparato dalla Commissione Nazionale Diabete, nell'ambito della Direzione generale per la programmazione sanitaria del Dipartimento della programmazione e dell'ordinamento del Sistema sanitario nazionale (25).

Il Piano nasce dall'esigenza di sistematizzare a livello nazionale tutte le attività nel campo della malattia diabetica al fine di rendere più omogeneo il processo diagnostico-terapeutico. Esso illustra le principali vie per affrontare le problematiche relative alla malattia, individuando obiettivi centrati sulla prevenzione, sulla diagnosi precoce, sulla gestione della malattia e delle complicanze, sul miglioramento dell'assistenza e degli esiti. All'interno del piano sono definiti obiettivi, generali e specifici, strategie e linee di indirizzo prioritarie. Vengono pure disegnate alcune modalità di assistenza alle persone con diabete. Vengono infine indicate alcune aree ritenute prioritarie per il miglioramento della assistenza diabetologica, finalizzate a eventuali progetti-obiettivo, nella considerazione che il piano costituisca la piattaforma su cui costruire programmi di intervento specifici scelti e condivisi con Regioni e Province autonome.

Per prevenire il diabete e ridurre l'impatto sociale è tuttavia necessario che il SSN nelle sue articolazioni, le associazioni di pazienti, la comunità medica e scientifica, le persone con

diabete e tutti coloro che li assistono si adoperino per assicurare un efficace coordinamento dei servizi.

Per il successo del piano sono quindi elementi essenziali l'organizzazione e la corretta allocazione delle risorse umane e strutturali: in particolare i professionisti specializzati nell'assistenza diabetologica, i medici di medicina generale, i pediatri di libera scelta e tutti gli altri interlocutori sanitari devono intervenire in modo integrato e coordinato, migliorare le loro conoscenze per fornire appropriate indicazioni e assumere, ove necessario, comportamenti in grado di garantire anche un supporto psicosociale.

Di non secondaria importanza è il ruolo del volontariato, che deve divenire un interlocutore stabile nelle attività di programmazione e verifica e che, attraverso specifici processi di qualificazione, può divenire partner per lo sviluppo di programmi e attività di informazione/educazione dei pazienti e dei caregiver.

Inoltre, un corretto sviluppo dei servizi non può fare a meno di un'approfondita conoscenza dell'incidenza, della prevalenza, dei cambiamenti nei trend e dei costi relativi al diabete. L'esistenza di un adeguato sistema informativo, costruito e reso accessibile a livello locale, regionale e nazionale, appare pertanto necessaria per procedere alla programmazione e alla pianificazione degli interventi.

Una ricerca di qualità è infine richiesta per la prevenzione, la diagnosi precoce e il miglioramento del trattamento per le persone con o a rischio di diabete.

Il Piano sulla malattia diabetica è in continuità con numerose linee di attività del Ministero della Salute iniziate da tempo, in particolare con il progetto IGEA (Integrazione, Gestione e Assistenza per la malattia diabetica) (26) e il sistema PASSI (Progressi delle aziende sanitarie per la Salute in Italia) (27).

Il progetto IGEA ha rappresentato la prima esperienza organica di un programma nazionale di governo clinico nel campo delle patologie croniche. Attraverso un insieme di azioni e interventi ha favorito l'adozione di programmi di gestione integrata, dando indicazioni organizzative e operative per la gestione integrata del diabete. In particolare:

- è stata definita una linea guida sui requisiti clinico organizzativi per la gestione integrata del diabete mellito tipo 2 nell'adulto con l'obiettivo di definire le modalità organizzative, formulare le raccomandazioni per migliorare la qualità della cura e per prevenire le complicanze del diabete e definire gli indicatori per il monitoraggio del processo e degli esiti di cura;
- sono stati definiti requisiti informativi per un sistema di gestione integrata del diabete insieme a un set minimo di indicatori clinici, di sistema e di attuazione;
- è stato definito un piano nazionale di formazione e sono state realizzate numerose edizioni, nazionali e regionali, del corso di formazione per formatori e del corso per operatori;
- è stato realizzato un documento sui percorsi assistenziali per la gestione integrata.

Il sistema PASSI (Progressi delle aziende sanitarie per la Salute in Italia) è un programma continuo di sorveglianza della popolazione italiana adulta (18-69 anni) sui principali fattori di rischio per la salute (sedentarietà, scorretta alimentazione, fumo, alcol, rischio cardiovascolare, sicurezza domestica, screening oncologici, ecc.), affidato dal Centro nazionale per la prevenzione e il controllo delle malattie (CCM) al Centro Nazionale di Epidemiologia, Sorveglianza e Promozione della Salute (CNESPS) dell'ISS.

Il sistema PASSI, rilevando la presenza dei fattori di rischio associati al diabete e monitorando alcune attività di controllo e prevenzione, fornisce informazioni utili sulla qualità dell'assistenza ricevuta dalle persone diabetiche. Il PASSI, inoltre, raccoglie dati

direttamente sul diabete attraverso un modulo specifico che viene somministrato dagli intervistatori a quanti affermano di avere ricevuto tale diagnosi.

La mission del Piano sulla malattia diabetica è:

- promuovere la prevenzione primaria e la diagnosi precoce;
- centrare l'assistenza sui bisogni complessi di salute del cittadino;
- contribuire al miglioramento della tutela assistenziale della persona con o a rischio di diabete, riducendo il peso della malattia sulla singola persona, sul contesto sociale e sul Servizio Sanitario;
- contribuire a rendere i servizi più efficaci ed efficienti in termini di prevenzione e assistenza, assicurando equità di accesso e contrastando le disuguaglianze sociali;
- promuovere la continuità assistenziale, favorendo l'integrazione fra gli operatori;
- contribuire a ridurre la variabilità clinica, diffondendo la medicina basata sulle evidenze (EBM);
- promuovere l'utilizzo congruo delle risorse.

In queste prospettive, nel pieno rispetto dei modelli organizzativi e operativi delle singole regioni e delle specificità dei contesti locali, il piano sulla malattia diabetica:

- definisce ampi obiettivi e linee di indirizzo prioritarie;
- definisce indirizzi strategici per specifici interventi;
- descrive modelli per ottimizzare la disponibilità e l'efficacia dell'assistenza;
- evidenzia le aree dell'assistenza che richiedono ulteriore sviluppo.

Sono stati definiti dieci obiettivi generali, che focalizzano l'attenzione su alcune aree chiave, al fine di ridurre l'impatto della malattia sulle persone con o a rischio di diabete, sulla popolazione e sul SSN. Tali obiettivi non sono elencati per importanza e non vi è una implicazione di priorità:

1. "Migliorare la capacità del SSN nell'erogare e monitorare i servizi, attraverso l'individuazione e l'attuazione di strategie che perseguano la razionalizzazione dell'offerta e che utilizzino metodologie di lavoro basate soprattutto sull'appropriatezza delle prestazioni erogate".
2. "Prevenire o ritardare l'insorgenza della malattia attraverso l'adozione di idonei stili di vita; identificare precocemente le persone a rischio e quelle con diabete; favorire adeguate politiche intersettoriali per la popolazione generale e a rischio e per le persone con diabete".
3. "Aumentare le conoscenze circa la prevenzione, la diagnosi, il trattamento e l'assistenza, conseguendo, attraverso il sostegno alla ricerca, progressi di cura, riducendo le complicanze e la morte prematura".
4. "Rendere omogenea l'assistenza, prestando particolare attenzione alle disuguaglianze sociali e alle condizioni di fragilità e/o vulnerabilità sociosanitaria sia per le persone a rischio che per quelle con diabete".
5. "Nelle donne diabetiche in gravidanza raggiungere outcome materni e del bambino equivalenti a quelli delle donne non diabetiche; promuovere iniziative finalizzate alla diagnosi precoce nelle donne a rischio; assicurare la diagnosi e l'assistenza alle donne con diabete gestazionale".
6. "Migliorare la qualità di vita e della cura e la piena integrazione sociale per le persone con diabete in età evolutiva anche attraverso strategie di coinvolgimento familiare".
7. "Organizzare e realizzare le attività di rilevazione epidemiologica finalizzate alla programmazione e al miglioramento dell'assistenza, per una gestione efficace ed efficiente della malattia".
8. "Aumentare e diffondere le competenze tra gli operatori della rete assistenziale favorendo lo scambio continuo di informazioni per una gestione efficace ed efficiente, centrata sulla persona".

9. “Promuovere l’appropriatezza nell’uso delle tecnologie”.

10. “Favorire varie forme di partecipazione, in particolare attraverso il coinvolgimento di Associazioni riconosciute di persone con diabete, sviluppando l’empowerment delle persone con diabete e delle comunità”.

I capisaldi per consolidare la strategia del Piano sono:

- Rete assistenziale con forte integrazione tra medici di medicina generale/pediatri di libera scelta, team della struttura specialistica e associazioni di volontariato.
- Assistenza ambulatoriale per ridurre il numero dei ricoveri evitabili.
- Team specialistici dedicati.
- Adeguata organizzazione delle attività del medico di medicina generale/pediatra di libera scelta.
- Ingresso nel percorso diagnostico-terapeutico attraverso la valutazione dell’intensità di cura e in relazione alla “stadiazione” della malattia e dei fabbisogni assistenziali dei pazienti, in una logica di “salute globale”, un concetto di salute che includa anche l’*illness*, cioè la “malattia vissuta” e i bisogni non clinici.
- Sistemi di misura e di miglioramento della qualità delle cure e della qualità della vita.
- Autonomizzazione della persona con diabete (empowerment nella cura e nella gestione del percorso assistenziale).
- Responsabilizzazione delle direzioni strategiche e dei responsabili gestionali.
- Efficaci sistemi di comunicazione.
- Ruolo delle farmacie nell’approccio integrato alla gestione del diabete.

Alcuni dati recentemente pubblicati, ad esempio quelli del progetto internazionale DAWN (Diabetes Attitudes, Wishes and Needs) (28) e i primi dati dello stesso studio italiano (29), hanno individuato aree di criticità nella assistenza diabetologica (in particolare legate all’impatto psicosociale della malattia), facendo emergere carenze su cui è necessario concentrare un forte impegno. Sono state evidenziate barriere di comunicazione tra operatori sanitari e tra operatori e paziente, carenze nella continuità assistenziale, scarsa aderenza alla terapia farmacologica e non farmacologica, ricadute su molteplici aspetti della vita personale e familiare della persona con diabete.

Il piano ha definito pertanto le aree di miglioramento della assistenza diabetologica in Italia:

- a. stili di vita
- b. controllo dei fattori di rischio cardiovascolari
- c. gestione delle complicanze vascolari
- d. educazione terapeutica
- e. terapia farmacologica
- f. piede diabetico
- g. patologie del cavo orale
- h. diabete e gravidanza
- i. diabete in età evolutiva
- j. passaggio dalla diabetologia pediatrica a quella dell’adulto
- k. gestione della persona con diabete ricoverata per altra patologia
- l. uso appropriato delle tecnologie
- m. associazioni di persone con diabete
- n. epidemiologia e registrazione dei dati.

E’ stato infine definito un sistema di monitoraggio del piano, da indirizzarsi lungo alcune direttrici:

- i. il monitoraggio a livello centrale, del recepimento del Piano da parte delle Regioni a livello locale, attraverso l’analisi, finalizzata al benchmarking interregionale, degli atti formali di recepimento, nonché degli strumenti conseguenti, di cui ogni regione si doterà (linee di indirizzo, piani programmatici) per contestualizzare, sulla base delle

- proprie scelte strategiche specifiche ma in armonia con una logica di “unitarietà nella differenza”, l’articolazione organizzativa e operativa prevista dal Piano e il processo attuativo dei progetti in esso indicati;
- ii. il monitoraggio degli assetti organizzativi e operativi che scaturiranno dalle scelte attuative del piano nelle singole regioni; in particolare: la riorganizzazione e il riorientamento dei servizi attuali verso la prospettiva di un “nuovo sistema di cure primarie”, relativamente alla gestione del diabete mellito, più orientato all’efficacia, all’efficienza e a una vera attenzione ai bisogni “globali” (non solo clinici) dei pazienti, alle potenzialità di questi ultimi nell’autogestione della propria patologia e dei propri percorsi assistenziali, alla effettiva valorizzazione dei contributi scaturenti dalla rete dei caregiver e, più in generale, dalle risorse comunitarie, in primis quelle del volontariato qualificato;
 - iii. l’andamento dei principali indicatori di salute relativi alla patologia diabetica per cercare di comprendere, nel breve e nel medio/lungo periodo, quanto le strategie attuate, e non solo ipotizzate, siano effettivamente in grado di generare risultati – in termini di performance, di outcome, di modalità e di costi di gestione.

Sono stati quindi proposti degli indicatori di piano a diversi livelli.

- *Monitoraggio a livello centrale del recepimento del Piano da parte delle Regioni*
Indicatori proposti:
 - delibera regionale di recepimento del Piano;
 - atti di costituzione di apposita commissione o gruppo a livello regionale per la sua diffusione e norme per la sua attuazione regionale;
 - censimento delle strutture specialistiche con analisi dati disponibili.
- *Valutazione degli effetti dell’attuazione del Piano basata sugli outcome*
Indicatori proposti:
 - attivazione della rete assistenziale (delibere, norme che definiscano e regolamentino la integrazione e il lavoro in rete);
 - acquisizione nelle singole aziende sanitarie degli atti necessari per raggiungere gli obiettivi del piano;
 - prevalenza e incidenza del diabete nella popolazione generale;
 - prevalenza del diabete in ospedale.
- *Valutazione delle strategie basata sulla regolare revisione delle linee di indirizzo del Piano e dei progressi fatti verso la loro attuazione*
Indicatori proposti:
 - adozione locale di PDTA specifici per il diabete;
 - formazione locale di gruppi multiprofessionali (diabetologi, medici di medicina generale, operatori sanitari di diabetologia, direzioni sanitarie, associazioni) per il coordinamento dell’attività diabetologica e la definizione del PDTA;
 - progettazione e realizzazione di interventi integrati sociosanitari di prevenzione del diabete;
 - progettazione e realizzazione di interventi integrati sociosanitari di prevenzione dell’obesità;
 - progettazione e realizzazione di interventi integrati sociosanitari di prevenzione del rischio cardiovascolare.

Gli indicatori proposti potrebbero essere declinati a livello centrale e locale, secondo le varie competenze:

- *A livello centrale*
 - delibera regionale di recepimento del Piano;
 - atti costituzione di apposita commissione o gruppo a livello regionale per la sua diffusione e norme per la sua attuazione regionale;

- atti di attivazione della rete assistenziale (delibere, norme che definiscano e regolamentino la integrazione e il lavoro in rete).
- *A livello regionale e aziendale*
 - adozione locale di PDTA specifici per il diabete;
 - formazione locale di gruppi multiprofessionali (diabetologi, medici di medicina generale, pediatri di libera scelta, operatori sanitari diabetologici, direzioni sanitarie, associazioni) per il coordinamento dell'attività diabetologica e la definizione del PDTA;
 - progettazione e realizzazione di interventi integrati sociosanitari di prevenzione del diabete;
 - progettazione e realizzazione di interventi integrati sociosanitari di prevenzione dell'obesità;
 - progettazione e realizzazione di interventi integrati sociosanitari di prevenzione del rischio cardiovascolare;
 - attivazione del flusso informativo integrato tra le aziende per la patologia diabetica.

Bibliografia

1. Annali AMD 2012 www.infodiabetes.it/files/ANNALI-AMD/2012/Annali%202012.pdf
2. Annali AMD 2010 www.infodiabetes.it/files/ANNALI2010.pdf
3. American Diabetes Association Standards of Medical Care in Diabetes 2014. Diabetes Care 2014 37:S14-S80
4. The Robert Wood Johnson Foundation. Evidence for better care: Diabetes www.improvingchroniccare.org/index.php?p=Diabetes&s=86
5. Renders CM, Valk GD, Griffin S, et al. Interventions to improve the management of diabetes mellitus in primary care, outpatient and community settings. Cochrane Database Syst Rev 2001;(1):CD001481
6. Katon WJ, Lin EH, Von Korff M, et al. Collaborative care for patients with depression and chronic illnesses. N Engl J Med 2010;363:2611-2620
7. Parchman ML, Zeber JE, Romero RR, et al. Risk of coronary artery disease in type 2 diabetes and the delivery of care consistent with the chronic care model in primary care settings: a STARNet study. Med Care 2007;45:1129-1134
8. Davidson MB. How our current medical care system fails people with Diabetes: lack of timely, appropriate clinical decisions. Diabetes Care 2009;32:370-372
9. Schillinger D, Piette J, Grumbach K, et al. Closing the loop: physician communication with diabetic patients who have low health literacy. Arch Intern Med 2003;163:83-90
10. Rothman R, Malone R, Bryant B, et al. The relationship between literacy and glycemic control in a Diabetes disease-management program. Diabetes Educ 2004;30:263-273
11. Garg AX, Adhikari NK, McDonald H, et al. Effects of computerized clinical decision support systems on practitioner performance and patient outcomes: a systematic review. JAMA 2005;293:1223-1238
12. Davidson MB, Ansari A, Karlan VJ. Effect of a nurse-directed Diabetes disease management program on urgent care/emergency room visits and hospitalizations in a minority population. Diabetes Care 2007;30:224-227
13. Wubben DP, Vivian EM. Effects of pharmacist outpatient interventions on adults with diabetes mellitus: a systematic review. Pharmacotherapy 2008;28:421-436
14. Duncan I, Birkmeyer C, Coughlin S, et al. Assessing the value of Diabetes education. Diabetes Educ 2009;35:752-760
15. Haas L, Maryniuk M, Beck J, et al.; on behalf of the 2012 Standards Revision Task force national standards for diabetes self-management education and support. Diabetes Care 2014 37:S144-S153
16. O'Connor PJ, Bodkin NL, Fradkin J, et al. Diabetes performance measures: current status and future directions. Diabetes Care 2011;34:1651-1659
17. Coleman K, Austin BT, Brach C, et al. Evidence on the Chronic Care Model in the new millennium. Health Aff (Millwood) 2009;28:75-85
18. Peikes D, Chen A, Schore J, et al. Effects of care coordination on hospitalization, quality of care, and health care expenditures among Medicare; JAMA 2009;301:603-618
19. Feifer C, Nemeth L, Nietert PJ, et al. Different paths to high-quality care: three archetypes of top-performing practice sites. Ann Fam Med 2007;5:233-241
20. Cebul RD, Love TE, Jain AK, et al. Electronic health records and quality of Diabetes Care N Engl J Med 2011;365 825-833
21. Ralston JD, Hirsch IB, Hoath J, et al. Web-based collaborative care for type 2 diabetes: a pilot randomized trial. Diabetes Care 2009;32:234-239
22. Battersby M, Von Korff M, Schaefer J, et al. Twelve evidence-based principles for implementing self-management support in primary care. Jt Comm J Qual Patient Saf 2010;36:561-570
23. Grant RW, Wald JS, Schnipper JL, et al. Practice-linked online personal health records for type 2 diabetes mellitus: a randomized controlled trial. Arch Intern Med 2008;168:1776-1782

24. Pullen-Smith B, Carter-Edwards L, Leathers KH. Community health ambassadors: a model for engaging community leaders to promote better health in North Carolina. J Public Health Manag Pract 2008;14(Suppl):S73-S81
25. Ministero della Salute, Commissione Nazionale Diabete, Direzione generale per la programmazione sanitaria del Dipartimento della programmazione e dell'ordinamento del sistema sanitario nazionale. **Piano sulla malattia diabetica**. www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_1885_allegato.pdf (visitato il 27/08/2013)
26. Sistema IGEA: Integrazione, gestione e assistenza, a cura del Centro Nazionale di Epidemiologia, Sorveglianza e Promozione della Salute. Accessibile al: www.epicentro.iss.it/igea/ (visitato il 27/08/2013)
27. La sorveglianza Passi. Progressi delle aziende sanitarie per la Salute in Italia. Accessibile al: www.epicentro.iss.it/passi (visitato il 27/08/2013)
28. DAWN, about Diabetes Attitudes, Wishes and Needs. Accessibile al: www.dawnstudy.com/ (visitato il 27/08/2013)
29. Studio DAWN italiano. Accessibile al: www.dawnstudyitaly.com/DAWN_italy.html (visitato il 27/08/2013)

XI. Appendice - Indicatori

La misura delle performance, la presentazione dei risultati alle parti sociali, la sempre maggiore estensione delle responsabilità dei professionisti gioca oggi un'importante partita in tutti i sistemi sanitari. Ai tecnici della sanità viene sempre più spesso richiesto di rendere conto del loro comportamento e di saper individuare e migliorare gli ambiti lavorativi di minor qualità; in questo senso, trovare e analizzare in tempi rapidi le informazioni diventa essenziale.

I database di tipo amministrativo, ormai molto diffusi, sono di scarsa utilità per gli scopi più propriamente medici e molte organizzazioni sanitarie nel mondo, per risolvere questo limite, hanno implementato strategie di promozione e sviluppo dell'uso di banche dati negli ambienti clinici.

Le principali criticità riguardanti la qualità di questi database sono rappresentate dal grado di copertura della popolazione assistita e dall'esattezza dei dati raccolti. Un database diventa uno strumento di lavoro di buona qualità se assicura da un lato il massimo di completezza nella raccolta dati, includendo al suo interno il maggior numero di soggetti eleggibili, dall'altro la presenza di variabili ben definite, affidabili, inserite secondo codifiche e regole dichiarate in modo esplicito (**Tabella 37**) (1).

Tabella 37. Considerazioni di metodo per la qualità di un database

COPERTURA DELLA POPOLAZIONE ELEGGIBILE • Completezza dei dati clinici • Rappresentatività della popolazione nella situazione territoriale • Entità d'inclusione nel data base dei soggetti ambulatoriali eleggibili • Entità di copertura delle informazioni per singolo paziente
ACCURATEZZA • Uso di definizioni esplicite delle variabili • Uso di regole esplicite per la raccolta dati • Definizione del formato con cui sono raccolti i dati • Affidabilità delle codifiche dei dati • Validazione dei dati raccolti • Indipendenza delle osservazioni

Raccolta dati, misurazioni, analisi, miglioramento

Ogni Servizio di Diabetologia per essere in grado di dimostrare la conformità della propria organizzazione rispetto alle migliori conoscenze scientifiche del momento dovrebbe prevedere la progettazione e l'attuazione delle azioni di misura, d'analisi e di monitoraggio. Costruire un sistema informativo capace di raccogliere informazioni per misurare la qualità della pratica professionale permetterebbe: di ottenere una raccolta ragionata di informazioni capaci di evidenziare i problemi generali e specifici dell'organizzazione, di orientare le decisioni professionali, di modificare i processi lavorativi degli staff, di porre le basi per il miglioramento degli esiti clinici, gestionali ed economici (vedi estratto della tabella **UNI EN ISO 9001:2008**, **Tabella 38**) (2).

Gli *Standard di cura* italiani rappresentano lo sforzo congiunto delle società medico-scientifiche e delle associazioni coinvolte nella cura del diabete per la produzione di raccomandazioni per la pratica clinica quanto più possibile basate sulle evidenze scientifiche.

Tabella 38. UNI EN ISO 9001:2008**8 Misurazione, analisi e miglioramento****8.2 Monitoraggio e misurazione****8.2.2 Audit interno**

L'organizzazione deve condurre a intervalli pianificati audit interni per determinare se il sistema di gestione per la qualità:

- a) è conforme a quanto pianificato (la stessa norma al punto 7.1 dichiara che l'organizzazione deve pianificare e sviluppare i processi necessari per la realizzazione del prodotto, che, per i presenti Standard, deve essere inteso come il servizio erogato dal centro diabetologico);
- b) è efficacemente attuato e mantenuto.

8.2.3 Monitoraggio e misurazione dei processi - Requisiti

L'organizzazione deve applicare metodi adeguati per monitorare e, ove applicabile, misurare i processi del sistema di gestione per la qualità. Questi metodi devono dimostrare la capacità dei processi di ottenere i risultati pianificati. Qualora i risultati pianificati non siano ottenuti, devono essere intraprese correzioni e azioni correttive, per quanto appropriato.

Nota: Nel determinare metodi adeguati, è consigliabile che l'organizzazione prenda in considerazione il tipo e l'estensione del monitoraggio o della misurazione appropriati per ciascuno dei propri processi in relazione all'impatto sulla conformità del prodotto e sull'efficacia del sistema di gestione per la qualità.

8.2.4 Monitoraggio e misurazione dei prodotti - Requisiti

L'organizzazione deve monitorare e misurare le caratteristiche del prodotto per verificare che i requisiti del prodotto siano stati soddisfatti.

Da ref. 2.

Tuttavia, la semplice disseminazione di raccomandazioni basate sull'evidenza può non essere sufficiente per influenzare e ottimizzare la pratica clinica. Infatti, molteplici possono essere i fattori che influenzano la qualità della cura erogata, rendendola a volte distante dai target raccomandati.

Diventa sempre più forte l'esigenza di integrare la diffusione di raccomandazioni per la pratica clinica con l'utilizzo di sistemi di misurazione del loro impatto e di confronto delle performance dei centri. La misura del divario esistente tra qualità di cura ideale, rappresentata dai target raccomandati, e qualità di cura erogata e l'analisi approfondita delle possibili cause di tale divario possono rappresentare un potente strumento per indurre effettivi cambiamenti nella pratica clinica (3-7).

Partendo da queste premesse, diverse organizzazioni sanitarie, tra cui l'IDF, hanno promosso da qualche anno iniziative per misurare e migliorare la qualità della cura nelle persone con diabete (5-11).

Gli indicatori di qualità

Gli indicatori (8-16) sono delle variabili che aiutano a descrivere i complessi fenomeni dell'assistenza sanitaria e che permettono di prendere le decisioni necessarie al suo miglioramento continuo. Di norma gli indicatori sono categorizzati in varie tipologie, secondo il tipo di informazione che consentono di rilevare:

1. *indicatori di struttura*: includono le caratteristiche strutturali e organizzative dei centri e le caratteristiche dei medici;
2. *indicatori di processo*: includono le procedure diagnostiche, preventive, terapeutiche e riabilitative messe in atto;

3. *indicatori di esito o outcome*: includono parametri che permettono di valutare i cambiamenti, favorevoli o avversi, nello stato di salute reale o potenziale di una persona, gruppo o comunità, che possono essere attribuiti all'assistenza ricevuta. Le misure di outcome possono a loro volta essere distinte in misure intermedie (ad es., controllo metabolico, valori pressori, valori di colesterolo) e misure finali (eventi cardiovascolari maggiori, mortalità, ecc.).

Dato che la “fattibilità”, ovvero la possibilità di raccogliere il dato in maniera accurata, attendibile, riproducibile e a un costo ragionevole, è un requisito fondamentale, l'obiettivo primario di questo genere di iniziative è definire un set d'indicatori “minimale ma efficace”, cioè in grado di descrivere adeguatamente la pratica clinica, ma ottimizzando nello stesso tempo lo sforzo richiesto per la raccolta dei dati. Gli indicatori proposti, quindi, rappresentano sempre un bilancio tra rilevanza clinica e fattibilità. A tal proposito, è interessante notare che, proprio alla luce della difficoltà di raccogliere alcuni dati in maniera accurata, standardizzata e riproducibile per la maggioranza dei pazienti, esistono aspetti chiave nella cura della patologia diabetica (es. i percorsi educativi e l'insorgenza di complicanze micro- e macrovascolari) che attualmente sono esclusi dai set d'indicatori normalmente impiegati.

Oltre alle difficoltà legate alla raccolta standardizzata dei dati, un'altra ragione per l'esclusione d'indicatori di outcome finali quali amputazione, cecità, eventi cardiovascolari ecc., è dovuta alla impossibilità di legare il miglioramento della performance a livello del singolo centro con l'immediato miglioramento dell'indicatore. La valutazione di questa tipologia di misure, quindi, è importante perlopiù nel confronto tra diversi sistemi sanitari e in termini di indicatori di popolazione, più che come risultato dell'attività di miglioramento continuo.

Anche per la misura di indicatori di esito intermedio possono esserci delle difficoltà. E' infatti ormai chiaro che gli obiettivi metabolici da raggiungere nei singoli pazienti possano essere differenti e dipendere da numerosi altri fattori (età, complicanze, aspettative di vita, ecc.) (17). Pertanto gli indicatori dovrebbero essere personalizzati sugli obiettivi da raggiungere nei singoli pazienti, ma questo è spesso difficile da realizzare (18).

Le cartelle cliniche informatizzate

Un aiuto nella determinazione degli indicatori di qualità può venire dall'utilizzo nella gestione dei pazienti di cartelle cliniche informatizzate (19). Per far ciò è necessario definire in maniera rigorosa, la lista degli indicatori e quale sia il “set standard” di informazioni sul diabete necessario per poterli correttamente determinare.

Per far sì che tale set di dati possa essere ottenuto da diverse cartelle informatizzate è necessario che il formato e/o unità di misura di tali dati sia esattamente definito, possibilmente utilizzando le codifiche universali disponibili, come ad es. i codici ICD-9-CM e ATC per esprimere univocamente patologie e classi di farmaci.

Solo se un sistema è concepito secondo questi canoni può fornire dei dati che possono essere utilizzati dalla singola struttura, ma anche aggregati con quelli forniti da altre strutture ed essere utilizzati per instaurare confronti efficienti tra diverse strutture o tra diversi contesti sanitari.

Questo renderebbe possibile valutare il gap esistente tra la propria performance e specifici standard rappresentati sia dai target raccomandati, sia, soprattutto, dai risultati ottenuti, in condizioni d'assistenza analoghe, dai centri “best performer”.

L'analisi dei dati dovrebbe quindi contribuire a orientare le decisioni su come modificare alcuni aspetti organizzativi e dell'attività in staff e su come porre le basi per il miglioramento continuo degli esiti clinici e gestionali (20-22).

L'esperienza italiana: gli Annali AMD

In Italia, AMD ha attivato da diversi anni un processo articolato rivolto all'identificazione dei parametri per la valutazione della qualità dell'assistenza diabetologica e alla loro applicazione su un campione molto ampio di strutture.

In dettaglio, l'intero percorso ha previsto diverse fasi:

- Il primo passo è consistito nell'identificazione di un set d'indicatori utili per valutare la qualità dell'assistenza erogata dalle strutture diabetologiche. Gli indicatori AMD vengono periodicamente aggiornati per tener conto delle nuove evidenze scientifiche e delle nuove raccomandazioni che emergono a livello internazionale. L'ultima versione è stata rilasciata nel 2013 (23).
- Attualmente l'iniziativa *Annali* AMD prevede la valutazione sistematica di 68 indicatori, di cui 15 condivisi con l'IDF. Si tratta di indicatori di processo, di outcome intermedio, di intensità/appropriatezza terapeutica e di uno score di qualità di cura complessiva (score Q), che si è dimostrato in grado in diversi studi indipendenti di predire l'insorgenza delle complicanze sia macro- sia microvascolari (24).
- Contestualmente è stato prodotto il *File dati* AMD, ovvero il set standardizzato di dati, desumibili dalla cartella clinica informatizzata, necessario per costruire gli indicatori.
- E' stato creato, su base volontaristica, un network di Servizi di diabetologia, in cui l'unico criterio d'inclusione era la dotazione di una cartella clinica informatizzata in grado di estrarre il *File dati* AMD.
- Dal 2004, i centri hanno fornito il loro *File dati* AMD.
- I dati sono stati analizzati centralmente e pubblicati ogni anno come *Annali* AMD (25).
- In parallelo, ai centri è stato fornito il "Software Indicatori" per la valutazione della propria performance e il confronto con i risultati medi nazionali.

Nell'arco degli anni (dal 2004 al 2012) il numero dei centri coinvolti nella raccolta è aumentato da 89 a 300, per un totale annuo di oltre 550.000 persone con diabete.

Si è registrato un miglioramento nella maggioranza degli indicatori impiegati, soprattutto nei centri che hanno aderito all'iniziativa fin dalla prima edizione. Parallelamente si è registrato un miglioramento della "bontà del dato", stabilita secondo specifici criteri di accuratezza e completezza, di per sé indice di miglioramento della qualità dell'assistenza (26,27).

Gli indicatori di qualità selezionati

I 15 indicatori condivisi tra AMD e IDF sono da intendere come un set d'indicatori più essenziale e in grado di consentire anche confronti con altre realtà assistenziali di altri paesi. Si propone di seguito il dettaglio di tale set minimale, ma al tempo stesso esaustivo d'indicatori assieme a modalità standardizzate per il loro calcolo. Rispetto agli indicatori IDF, negli indicatori AMD alcuni parametri presentano dei target diversi, più in linea con la realtà italiana (**Tabella 39**).

Tabella 39. Gli indicatori AMD e IDF

Aspetti della cura e caratteristiche dei relativi indicatori (da File Dati AMD 2014) - Argomento	Indicatore selezionato	Tipo di indicatore	Denominatore	Risultato	Dati da raccogliere per il calcolo dell'indicatore	Formato dei dati
Screening e diagnosi	Numero di pazienti con nuova diagnosi di DM2 nell'anno	Descrittivo generale	Numero totale di pazienti con DM2 visti nell'anno	% di pazienti con nuova diagnosi di DM2 rispetto al numero totale di pazienti con DM2 visti nell'anno	Classificazione del DM Anno di diagnosi del DM	Codici ICD-9-CM 250.x0 or 250.x2 Data aaaa
Indicatore di Processo	% di pazienti con almeno 1 valutazione dell'HbA _{1c} nell'anno	Processo	Numero totale di pazienti con DM2 visti nell'anno	% di pazienti con almeno 1 valutazione dell'HbA _{1c} nell'anno rispetto al totale dei pazienti visti nell'anno	Date di tutti i test dell'HbA _{1c} eseguiti nell'anno	Date aaaa-mm-gg
Indicatore di Processo (Protezione cardiovascolare)	% di pazienti con almeno una valutazione del profilo lipidico nell'anno	Processo	Numero totale di pazienti con DM2 visti nell'anno	% di pazienti visti nell'anno con almeno una valutazione del profilo lipidico nell'anno (colesterolo LDL o colesterolo totale + colesterolo HDL + trigliceridi misurati nella stessa data).	Data della valutazione più recente del profilo lipidico nell'anno	Data aaaa-mm-gg
Indicatore di Processo (Danno renale)	% di pazienti con almeno 1 valutazione della creatinina nel corso dell'anno	Processo	Numero totale di pazienti con DM2 visti nell'anno	% di tutti i pazienti visti nell'anno con almeno una valutazione della creatinina nel corso dell'anno.	Data della valutazione più recente delle creatinina	Data aaaa-mm-gg

Indicatore di Processo (Cura del piede)	% di pazienti che hanno avuto almeno un esame del piede nel corso dell'anno	Processo	Numero totale di pazienti con DM2 visti nell'anno	% di pazienti visti nell'anno che hanno avuto almeno un'ispezione del piede.	Data del più recente esame del piede nel corso dell'anno	Data aaaa-mm-gg
Indicatore di Processo (Screening dell'occhio)	% di pazienti che hanno avuto almeno un esame dell'occhio nel corso dell'anno	Processo	Numero totale di pazienti con DM2 visti nell'anno	% di pazienti che hanno avuto almeno un esame dell'occhio nel corso dell'anno (esame del fondo dell'occhio o laser-terapia) Stadiazione della retinopatia registrata nel corso dell'anno.	Data della valutazione più recente dell'occhio: esame del fondo dell'occhio o laser-terapia Registrazione della stadiazione della retinopatia nel corso dell'anno	Data aaaa-mm-gg Codici ICD-9-CM 362.01 362.02 362.83
Livelli di controllo della glicemia **	% di pazienti con $HbA_{1c} \leq 53$ mmol/mol ($\leq 7,0\%$) IDF <7%	Outcome	Numero totale di pazienti con DM2 visti nell'anno con almeno una valutazione dell' HbA_{1c}	% di pazienti con livelli di $HbA_{1c} \leq 53$ mmol/mol tra quelli che hanno avuto almeno un valore di HbA_{1c} registrato nel corso dell'anno. Il valore superiore della norma è richiesto per permettere confronti tra misurazioni con differenti range di normalità	Valore più recente di HbA_{1c} misurato nell'anno Limite superiore della norma impiegato nel test dell' HbA_{1c}	Numerico Numerico

Livelli di controllo della glicemia **	% di pazienti con $HbA_{1c} \geq 64$ mmol/mol (8,0%) IDF >9%	Outcome	Numero totale di pazienti con DM2 visti nell'anno con almeno una valutazione dell'HbA_{1c}	% di pazienti con livelli di $HbA_{1c} \geq 64$ mmol/mol tra quelli che hanno avuto almeno un valore di HbA_{1c} registrato nel corso dell'anno. Il valore superiore della norma è richiesto per permettere confronti tra misurazioni con differenti range di normalità.	Valore più recente di HbA_{1c} misurato nell'anno Limite superiore della norma impiegato nel test dell'HbA_{1c}	Numerico Numerico
Controllo della glicemia: terapia orale	% di pazienti in sola dieta con $HbA_{1c} \leq 53$ mmol/mol (7,0%)	Processo	Numero totale di pazienti con DM2 in sola dieta visti nell'anno e con almeno una valutazione dell'HbA_{1c} nell'anno	% di pazienti in sola dieta visti nell'anno con livelli di $HbA_{1c} \leq 53$ mmol/mol. Il valore superiore della norma è richiesto per permettere confronti tra misurazioni con differenti range di normalità.	Tipo di trattamento antidiabetico Valore più recente di HbA_{1c} misurato nell'anno Limite superiore della norma impiegato nel test dell'HbA_{1c}	Solo dieta = NO Codici ATC A10Bxxx e NO Codici ATC A10Axxx Numerico Numerico
Controllo della glicemia: terapia insulinica	% di pazienti non trattati con insulina nonostante livelli di $HbA_{1c} \geq 75$ mmol/mol (9,0%)	Processo	Numero totale di pazienti con DM2 non trattati con insulina visti nell'anno e con almeno una valutazione dell'HbA_{1c} nell'anno	% di pazienti non trattati con insulina visti nell'anno con livelli di $HbA_{1c} \geq 75$ mmol/mol (9,0%). Il valore superiore della norma è richiesto per permettere confronti tra misurazioni con differenti range di normalità.	Tipo di trattamento antidiabetico Valore più recente di HbA_{1c} misurato nell'anno Limite superiore della norma impiegato nel test dell'HbA_{1c}	Codici ATC: A10Bxxx (iporali) e NO codici ATC: A10Axxx (insulina) Numerico Numerico

Controllo della pressione arteriosa	% di pazienti con PA $\leq 130/80$ mmHg	Outcome	Numero totale di pazienti con DM2 visti nell'anno e con almeno una valutazione della PA nell'anno	% di pazienti con sia i valori di PA sistolica sia i valori di PA diastolica più recenti (registrati nella stessa data) entro il target.	Valori più recenti della PA sistolica e diastolica misurati nell'anno	Numerico/Numerico
Controllo della pressione arteriosa **	% di pazienti con PA $\geq 140/90$ mmHg non trattati con farmaci antipertensivi IDF >140/90	Outcome	Numero totale di pazienti con DM2 con almeno una valutazione della PA nell'anno e con livelli di PA $\geq 140/90$ mmHg	% di pazienti non trattati con farmaci antipertensivi nonostante valori di PA sistolica ≥ 140 mmHg e/o di PA diastolica ≥ 90 mmHg. Si utilizza il valore più recente di PA misurato nell'anno.	No trattamento antipertensivo Valori più recenti della PA sistolica e diastolica misurati nell'anno	NO codici ATC: C02xxxx C03xxxx C07xxxx C08xxxx C09xxxx Numerico/Numerico
Protezione cardiovascolare **	% di pazienti con livelli di colesterolo LDL < 100 mg/dl ($< 2,59$ mmol/l) IDF LDL cholesterol < 80 mg/dl (2,0 mmol/l)	Outcome	Numero totale di pazienti con DM2 visti nell'anno e con almeno una valutazione del profilo lipidico nell'anno	% di pazienti con livelli di colesterolo LDL < 100 mg/dl ($< 2,59$ mmol/l) su tutti i pazienti visti nell'anno e con almeno una valutazione del profilo lipidico nell'anno. Si utilizza il valore più recente di colesterolo LDL (misurato o calcolato con la formula di Friedwald).	Valori più recenti del profilo lipidico (colesterolo LDL o colesterolo totale + colesterolo HDL + trigliceridi) misurati nell'anno	Numerico

Protezione cardiovascolare	% di pazienti con livelli di colesterolo LDL ≥ 130 mg/dl ($\geq 3,37$ mmol/l) non trattati con farmaci ipolipemizzanti IDF LDL cholesterol ≥ 115 mg/dl (3,0 mmol/l)	Outcome	Numero totale di pazienti con DM2 con almeno una valutazione del profilo lipidico nell'anno e con livelli di colesterolo LDL ≥ 130 mg/dl	% di pazienti visti nell'anno non trattati con farmaci ipolipemizzanti nonostante valori di colesterolo LDL ≥ 130 mg/dl ($\geq 3,37$ mmol/l). Si utilizza il valore più recente di colesterolo LDL (misurato o calcolato con la formula di Friedwald).	No trattamento ipolipemizzante Valori più recenti del profilo lipidico (colesterolo LDL o colesterolo totale + colesterolo HDL + trigliceridi) misurati nell'anno	NO codici ATC C10xxxx Numerico/Numerico
Protezione cardiovascolare	% di fumatori	Outcome	Numero totale di pazienti con DM2 visti nell'anno	% di fumatori rispetto al numero totale di pazienti con DM2 visti nell'anno.	Registrazione dello stato di fumatore nell'anno	Numerico (1 = NO, 2 = Sì)
Cura del piede	% di pazienti che hanno avuto almeno un esame del piede nel corso dell'anno	Processo	Numero totale di pazienti con DM2 visti nell'anno	% di pazienti visti nell'anno che hanno avuto almeno un'ispezione del piede.	Data del più recente esame del piede nel corso dell'anno	Data aaaa-mm-gg

Bibliografia

1. Working Group. Report of the Working Group on Transparency and Accountability. Washington, DC: International Monetary Fund;1998
2. Norma Europea. Sistemi di gestione per la qualità; requisiti. UNI EN ISO 9001; novembre 2008
3. Hayward RA, Hofer TP, Kerr EA, et al. Quality improvement initiatives: issues in moving from diabetes guidelines to policy. *Diabetes Care* 2004;27(Suppl 2):B54-60
4. Fleming BB, Greenfield S, Engelgau MM, et al. The Diabetes Quality Improvement Project: moving science into health policy to gain an edge on the diabetes epidemic. *Diabetes Care* 2001;24:1815-1820
5. Saaddine JB, Engelgau MM, Beckles GL, et al. A diabetes report card for the United States: quality of care in the 1990s. *Ann Intern Med* 2002;136:565-574
6. Tricco AC, Ivers NM, Grimshaw JM, et al. Effectiveness of quality improvement strategies on the management of Diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2012;379:2252-2261
7. Worswick J, Wayne, SC, Bennett R, et al. Improving quality of care for persons with diabetes: an overview of systematic reviews-what does the evidence tell us? *Systematic Rev* 2013;2:26
8. Nicolucci A, Greenfield S, Matthe S. Selecting indicators for the quality of diabetes care at the health systems level in OECD countries. *Int J Qual Health Care* 2006;18(Suppl 1):26-30
9. TRIAD Study Group: The Translating Research Into Action for Diabetes (TRIAD) study: a multicentre study of Diabetes in managed care. *Diabetes Care* 2002;25:386-389
10. EUCID - Health & Consumer Protection Directorate - General. Final report European Core Indicators in Diabetes project. Accessibile al: http://ec.europa.eu/health/ph_projects/2005/action1/docs/action1_2005_frep_11_en.pdf (visitato il 24/12/2013)
11. IDF Guideline for type 2 diabetes. Accessibile al: www.idf.org/sites/default/files/IDF-Guideline-for-Type-2-Diabetes.pdf (visitato il 24/12/2013)
12. Joint Commission on Accreditation of healthcare Organization. Characteristics of indicators in primer on indicator development and application. Oakbrook Terrace (IL), 1990
13. Donabedian A. Outcomes and quality. *QRB* 1992;19:356-360
14. Morosini PL, Zanetti M. Gli indicatori sanitari: presentazione. *Epid Prev* 1983;19-20
15. Nicolucci A, Greenfield S, Matthe S. Selecting indicators for the quality of Diabetes care at the health systems level in OECD countries. *Int J Qual Health Care* 2006;18(Suppl 1):26-30
16. Ahmann AJ. Guidelines and performance measures for Diabetes *Am J Manag Care* 2007;13(Suppl 2):S41-6
17. Laiteerapong N, Priya MJ, Aviva GN, et al. Public health implications of recommendations to individualize glycemic targets in adults with diabetes. *Diabetes Care* 2013;36:84-89
18. O'Connor PJ, Bodkin NL, Fradkin J, et al. Diabetes performance measures: current status and future directions. *Diabetes Care* 2011;34:1651-1659
19. Cebul RD, Love TE, Jain AK, Hebert CJ. Electronic health records and quality of diabetes care. *N Engl J Med* 2011;365:825-833
20. Gill JM, Foy AJ Jr, Ling Y. Quality of outpatient care for diabetes mellitus in a national electronic health record network. *Am J Med Qual* 2006;21:13-7
21. Giorda CB, Guida P, Avogaro A, et al.; on behalf of the EFFECTUS Steering Committee. Association of physicians' accuracy in recording with quality of care in cardiovascular medicine. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2009;16:722-728
22. Club Diabete Sicili@. Five-year impact of a continuous quality improvement effort implemented by a network of Diabetes outpatient clinics. *Diabetes Care* 2008;31:57-62
23. Nuovi indicatori File dati AMD 2014. Accessibile al: www.infodiabetes.it/pages/annali_amd/ (visitato 24/12/2013)
24. Rossi MC, Lucisano G, Comaschi M. Quality of Diabetes predicts the development of cardiovascular events: results of the AMD-QUASAR study. *Diabetes Care* 2011;34:347-352
25. Annali AMD. Analisi prospettica 2004-2011. Accessibile al: www.infodiabetes.it/files/ANNALI-AMD/2012/Annali%202012.pdf (visitato il 24/12/2013)
26. Rossi MC, Nicolucci A, Arcangeli A, et al.; Associazione Medici Diabetologi Annals Study Group. Baseline quality-of-care data from a quality-improvement program implemented by a network of diabetes outpatient clinics. *Diabetes Care* 2008;31:2166-2168
27. Giorda CB, Nicolucci A, Pellegrini F, et al. Improving quality of care in people with type 2 diabetes through the Associazione Medici Diabetologi-Annals initiative: a long-term cost-effectiveness analysis. *Diabetic Medicine* (accepted 13/11/2013)