

POSITION STATEMENT

Gli standard ADA
delle cure mediche
per i pazienti con
diabete mellito
2005

EDIZIONE ITALIANA

POSITION STATEMENT

Gli standard ADA
delle cure mediche
per i pazienti con
diabete mellito
2005

EDIZIONE ITALIANA

*Un servizio di aggiornamento scientifico supportato da
un grant educativo non condizionante di*



Standards of Medical Care in Diabetes

Traduzione italiana, revisione e adattamento a cura di:

LUCA MONGE* e ALBERTO DE MICHELI**

* SOC Diabetologia e Malattie Metaboliche

Azienda Ospedaliera CTO/CRF/ICORMA

Torino

** UOC Diabetologia

Azienda Ospedaliera Universitaria San Martino

Genova

La versione originale del testo qui proposto è stata pubblicata dall'ADA sul proprio website:

http://care.diabetesjournals.org/content/vol28/suppl_1/

© 2005 American Diabetes Association from Diabetes Care, Vol. 28, Supp. 1, 2005

Reprinted with permission from the American Diabetes Association

© 2005 edizione italiana: Infomedica Srl

Via P. Giannone, 10

10121 Torino

Tel. 011.859990 – Fax 011.859890

e-mail: info@infomedica.com

www.infomedica.com

Infomedica Srl – Formazione & Informazione Medica



Certificata ISO 9001:2000 - IQNet - SQS n. CH22441-01 per la "Formazione & Informazione Medica"



Nota: i Curatori e l'Editore della presente edizione italiana sono consapevoli che, pur avendo curato in ogni particolare la pubblicazione, possono essere incorsi in sviste o errori, di cui si scusano in anticipo e per i quali ringraziano per le segnalazioni del caso. La pubblicazione riflette i punti di vista e le esperienze degli Autori e non necessariamente quelli dell'Editore o dello sponsor al cui grant educativo si deve appunto la presente edizione italiana. Ogni prodotto menzionato deve essere usato in accordo con le schede tecniche fornite dalle aziende produttrici.

Prefazione

Questo lavoro non è solo la traduzione di materiale utile nella pratica quotidiana, ma è il primo passo per arrivare a discutere e a definire gli standard di cura diabetologici in Italia. L'obiettivo è ambizioso, ma fondamentale: AMD è infatti impegnata a costruire la futura attività diabetologica (in sintesi: "come si farà la diabetologia fra cinque anni"), vuole porsi – per quanto riguarda la nostra professione – come interlocutore privilegiato delle istituzioni e del mondo diabetologico in generale per partecipare in modo propositivo ai cambiamenti che ci coinvolgono. L'obiettivo è dare evidenza al ruolo centrale del diabetologo nel miglioramento continuo della qualità dell'assistenza alle persone con malattie metaboliche e diabete, quanto mai necessario in questi momenti di forti cambiamenti in ambito sanitario a cui AMD sta concretamente partecipando: basta infatti ricordare la Gestione Integrata, il Disease Management, l'Accreditamento Professionale, la Scuola di Formazione per l'ECM, la possibilità di avere un aggiornamento continuo in ambito EBM. La novità più recente in cantiere AMD è la formazione alla costruzione dei Percorsi Assistenziali, richiamati fortemente dalle recenti norme (Piano Prevenzione attiva 2005-2007, 8 giugno 2005): il PA è il percorso di cura del paziente in ambito diabetico.

Vi chiederete a questo punto a che cosa servano gli standard di cura e questa traduzione che ne è il primo mattone. Vi rispondo con una frase attribuita ad un anonimo mercante medievale: *“abbiamo scelto le merci più belle e pregiate, i cavalli più forti e resistenti, gli abiti migliori, le vettovaglie da portare, le armi più sicure; abbiamo salutato le moglie, i figli, gli amici... Ma non sapevamo dove andare”*.

Ecco quindi che gli standard di cura diventano la nostra meta, gli obiettivi del Percorso Assistenziale, uno strumento fondamentale di aggregazione delle diverse attività in cantiere AMD, che dà un senso molto più forte agli obiettivi dei prossimi anni.

Ringrazio quindi Luca e Alberto, per questo lavoro e per il progetto complessivo che stanno sviluppando, occasione di crescita per chiunque è impegnato nel nostro lavoro.

Umberto Valentini

Presidente

Associazione Medici Diabetologi

Introduzione

L'American Diabetes Association (ADA) pubblica ogni anno, da oltre 15 anni, come supplemento del primo numero di *Diabetes Care*, le proprie *Clinical Practice Recommendations*. Esse sono divenute un punto di riferimento per la praticità e l'aggiornamento sistematico dei loro contenuti.

L'autorevolezza è garantita dalla revisione formale da parte del Comitato per la pratica professionale dell'ADA e del Comitato esecutivo del Consiglio nazionale dell'associazione: esse rappresentano pertanto l'opinione ufficiale dell'ADA.

Ciò è molto importante, ma in tempi di *evidence-based medicine* il parere di autorevoli esperti non è sufficiente. Le *Clinical Practice Recommendations*, pertanto, corredano ogni raccomandazione con il livello dell'evidenza, secondo un sistema esplicito di gradazione: una garanzia per il lettore, che può sempre giudicare la raccomandazione e la sua forza, e operare conseguentemente le sue scelte cliniche.

Ogni anno viene inoltre svolto un lavoro sistematico di aggiornamento e le revisioni operate vengono esplicitamente comunicate ai lettori; il numero di pubblicazioni valide che possono influenzare la pratica clinica è sempre crescente e soltanto un metodo come questo può garantire un comportamento clinico adeguato allo "stato dell'arte".

Nel 2005 la struttura degli *Standards of Medical Care in Diabetes*, documento centrale delle *Clinical Practice Recommendations* è stata significativamente modificata e in essa sono stati inglobati molti temi in passato trattati soltanto nell'ambito di singoli Position Statements: esse sono pertanto diventate un conciso documento "globale" sulla cura del diabete.

AMD ha ritenuto utile offrire ai propri soci una traduzione degli *Standards*, ritenendoli uno strumento di lavoro aggiornato, documentato, utile per la pratica quotidiana per la sua essenzialità e linearità d'esposizione.

I limiti principali di questa scelta sono chiari: certamente non sempre *Standards* di cura adatti agli Stati Uniti d'America sono totalmente applicabili alla realtà italiana, ed è prealtro noto che su alcune posizioni esistano divergenze nell'ambito della comunità diabetologica internazionale: ricordiamo come unico esempio il livello di glicemia a digiuno per la diagnosi di alterata tolleranza glucidica.

Ma i limiti sono superabili: ci auguriamo che da questa prima condivisione possa nascere un percorso che ci porti a creare standard di cura nostri, totalmente radicati nella nostra realtà, base di riferimento per percorsi diagnostico-terapeutico-assistenziali capaci di ottimizzare la cura di tutti i nostri pazienti.

Luca Monge e Alberto De Micheli

Sommario

I. CLASSIFICAZIONE E DIAGNOSI	7
A. Classificazione	7
B. Diagnosi	8
II. SCREENING DEL DIABETE	8
III. DIAGNOSI DEL DIABETE GESTAZIONALE	9
IV. PREVENZIONE/DIFFERIMENTO DELL'INSORGENZA DEL DIABETE DI TIPO 2	10
V. CURA DEL DIABETE	12
A. Valutazione iniziale	12
B. Gestione	13
C. Controllo glicemico	13
1. Valutazione del controllo glicemico	13
a. Autocontrollo glicemico	13
b. HbA _{1c}	13
2. Obiettivi glicemici	14
D. Terapia medica nutrizionale	15
E. Attività fisica	16
F. Valutazione psicosociale e cura	17
G. Consulenza per il trattamento del diabete	17
H. Malattie intercorrenti	17
I. Vaccinazioni	17
VI. PREVENZIONE E GESTIONE DELLE COMPLICANZE DEL DIABETE	18
A. Malattia cardiovascolare	18
1. Controllo della pressione arteriosa	18
2. Dislipidemia e suo trattamento	19
3. Farmaci antiaggreganti piastrinici	21
4. Cessazione del fumo	21
5. Screening e trattamento della cardiopatia coronarica	21
B. Screening e trattamento della nefropatia diabetica	22
C. Screening e trattamento della retinopatia diabetica	24
D. Cura del piede	25
VII. CURA DEL DIABETE IN POPOLAZIONI PARTICOLARI	26
A. Bambini e adolescenti	26
B. Cura preconcezionale	28
C. Persone anziane	29
VIII. CURA DEL DIABETE IN SPECIFICHE SITUAZIONI CLINICHE	30
A. In ospedale	30
B. La cura del diabete a scuola	33
IX. IPOGLICEMIA/LAVORO	34
X. STRATEGIE PER IL MIGLIORAMENTO DELLA CURA DEL DIABETE	34
<i>Referenze bibliografiche</i>	35

Gli standard delle cure mediche per i pazienti con diabete mellito

AMERICAN DIABETES ASSOCIATION

Il diabete mellito è una malattia cronica che richiede continue cure mediche e attività educativa del paziente volta all'auto-gestione al fine di prevenire le complicanze acute e di ridurre il rischio di complicanze a lungo termine. Il diabete, malattia complessa, richiede una pluralità di interventi oltre al semplice controllo dei livelli glicemici, ed è disponibile una grande quantità di prove che sostengono l'efficacia di tali interventi nel migliorare gli esiti della malattia.

Gli standard di cura qui proposti sono stati redatti con l'intento di fornire ai clinici, ai pazienti, ai ricercatori e a quanti sono coinvolti nella cura del diabete, obiettivi di trattamento e strumenti per valutare la qualità della cura. In questo documento vengono presentati gli obiettivi ritenuti "desiderabili" nella gestione della maggior parte delle persone affette da diabete, anche se preferenze individuali, comorbidità e altri fattori legati al paziente possono richiederne una personalizzazione. Inoltre, questi standard non intendono precludere valutazioni più approfondite o gestione dei pazienti da parte di altri specialisti, quando necessario.

Per informazioni più dettagliate, si consiglia di fare riferimento a Bode (Ed.): *Medical Management of Type 1 Diabetes* (1), Burant (Ed.): *Medical Management of Type 2 Diabetes* (2), e Klingensmith (Ed.): *Intensive Diabetes Management* (3).

Le raccomandazioni presentate sono relative ai procedimenti diagnostici e terapeutici che è noto o ritenuto che agiscano favorevolmente sugli esiti della malattia. Uno specifico sistema di classificazione (Tabella 1), sviluppato dall'ADA e modellato su criteri esistenti e accettati, è stato utilizzato per chiarire e codificare le prove scientifiche che sono alla base di queste raccomandazioni. Il livello di evidenza che sostiene ogni singola raccomandazione è riportato dopo ogni raccomandazione utilizzando le lettere A, B, C o E.

Tabella 1. Sistema di classificazione dell'evidenza secondo le Clinical Practice Recommendations dell'ADA*

Livello di evidenza	Descrizione
A	Evidenze chiare provenienti da studi clinici controllati randomizzati (RCT) ben condotti, generalizzabili e di alta qualità, di adeguata potenza, come: <ul style="list-style-type: none"> ● trial multicentrici ● metanalisi che incorporano nell'analisi valutazioni di qualità ● evidenze non sperimentali inconfutabili (ad esempio, la regola del "tutto o niente" sviluppata dal Center for Evidence Based Medicine di Oxford) Evidenze di sostegno provenienti da studi clinici controllati randomizzati (RCT) ben condotti, di adeguata potenza, come: <ul style="list-style-type: none"> ● trial ben condotti da una o più istituzioni sanitarie e/o di ricerca ● metanalisi che incorporino nell'analisi valutazioni di qualità
B	Evidenze sostenute da studi di coorte ben condotti: <ul style="list-style-type: none"> ● studi di coorte prospettici o registri ● metanalisi di studi di coorte Evidenze sostenute da studi caso-controllo ben condotti
C	Evidenze sostenute da studi non adeguatamente controllati o non controllati: <ul style="list-style-type: none"> ● RCT con uno o più difetti metodologici maggiori o tre o più difetti metodologici minori che potrebbero inficiare i risultati ● studi osservazionali con alta probabilità di bias (come serie di casi confrontati con controlli storici) ● serie di casi o rapporti di casi clinici Conflitti fra evidenze
E	Consensus di esperti o esperienza clinica

* Questa classificazione differisce negli aspetti formali da quella del Programma Nazionale delle Linee-Guida (www.pnlg.it).

I. CLASSIFICAZIONE E DIAGNOSI

A. Classificazione

Nel 1997, l'ADA pubblicò dei nuovi criteri diagnostici e classificativi (4); nel 2003, sono state attuate alcune modificazioni per

la diagnosi di alterata glicemia a digiuno (IFG) (5). L'attuale classificazione del diabete include quattro classi cliniche:

- **Diabete di tipo 1** (dovuto a distruzione β -cellulare, che conduce normalmente a deficit insulinico assoluto).

.....
 Originalmente approvato nel 1988. Ultima review/modifica, ottobre 2004.

Abbreviazioni: ABI, indice gamba-braccio; AMI, infarto acuto del miocardio; ARB, inibitori del recettore dell'angiotensina; CAD, malattia coronarica; CBG, glicemia capillare; CHD, cardiopatia coronarica; CHF, scompenso cardiaco congestizio; CSII, infusione continua sottocutanea di insulina; CVD, malattia cardiovascolare; DCCB, calcioantagonisti diidropiridinici; DKA, chetoacidosi diabetica; DSME, educazione all'autogestione del diabete; ECG, elettrocardiogramma; eGFR, volume di filtrazione glomerulare stimata; ESRD, nefropatia allo stadio terminale; FPG, glicemia plasmatica a digiuno; GCT, minicarico orale di glucosio; GDM, diabete gestazionale; GFR, volume di filtrazione glomerulare; HRC, caratteristiche di alto rischio; ICU, unità di terapia intensiva; IFG, alterata glicemia a digiuno; IGT, ridotta tolleranza al glucosio; MNT, terapia medica nutrizionale; NPDR, retinopatia diabetica non proliferante; OGTT, test di tolleranza glucidica orale; PAD, arteriopatia periferica; PDR, retinopatia diabetica proliferante; PPG, glicemia plasmatica postprandiale; SMBG, autocontrollo glicemico.

Acronimi degli studi: DCCT, Diabetes Control and Complications Trial; DPP, Diabetes Prevention Program; DRS, Diabetic Retinopathy Study; ETDRS, Early Treatment Diabetic Retinopathy Study; UKPDS, United Kingdom Prospective Diabetes Study.

- **Diabete di tipo 2** (dovuto a un difetto della secrezione insulinica, che può progressivamente peggiorare nel tempo, che si instaura su una condizione pre-esistente di insulino-resistenza).
- **Altri tipi specifici di diabete** (dovuti ad altre cause, ad esempio difetti genetici della funzione β -cellulare, difetti genetici nell'azione insulinica, malattie del pancreas esocrino, farmaci o sostanze chimiche).
- **Diabete gestazionale** (GDM) (diagnosticato durante la gravidanza).

B. Diagnosi

I criteri per la diagnosi del diabete nell'adulto non in gravidanza sono presentati in Tabella 2. Sono disponibili tre modalità per la diagnosi di diabete e ognuna, in mancanza di inequivocabili sintomi di iperglicemia, deve essere confermata in una altra giornata. Anche se il carico orale di 75 g di glucosio (OGTT) è la modalità più sensibile e lievemente più specifica per la diagnosi di diabete rispetto alla glicemia plasmatica a digiuno (FPG), esso è poco riproducibile e meno utilizzato nella pratica clinica. A causa della semplicità d'uso, dell'accettabilità da parte del paziente e del basso costo, la glicemia a digiuno è preferita sia nello screening, sia nei test diagnostici. Anche se attualmente non appare indicato l'uso della HbA_{1c} nella diagnosi del diabete, si sottolinea che la maggior parte della popolazione affetta da diabete secondo i criteri dell'OGTT, ma non secondo il criterio della FPG, ha valori di HbA_{1c} <7%.

Liperglicemia non sufficiente a diagnosticare il diabete è classificata in IFG (alterata glicemia a digiuno) o in ridotta tolleranza glucidica (IGT), a seconda dell'uso come test diagnostico della glicemia a digiuno o dell'OGTT:

- IFG = glicemia a digiuno compresa tra 100 mg/dl e 125 mg/dl;
- IGT = glicemia alla seconda ora dell'OGTT compresa tra 140 mg/dl e 199 mg/dl.

Recentemente, IFG e IGT sono state ufficialmente definite come **pre-diabete**. Entrambe le categorie, IFG e IGT, sono fattori di rischio per diabete e malattia cardiovascolare (CVD).

Tabella 2. Criteri per la diagnosi del diabete

1. Sintomi di diabete e una glicemia casuale ≥ 200 mg/dl. Per casuale si intende una glicemia effettuata durante la giornata indipendentemente dall'assunzione di cibo. I classici sintomi del diabete includono: poliuria, polidipsia e inspiegabile calo ponderale
oppure
2. Glicemia a digiuno ≥ 126 mg/dl. Il digiuno è definito da almeno 8 ore senza ingestione di cibo
oppure
3. Glicemia plasmatica a 2 ore ≥ 200 mg/dl durante un OGTT. Il test dovrebbe essere effettuato come consigliato dall'OMS, utilizzando un carico orale di 75 g di glucosio anidro sciolto in acqua

In assenza di sintomi inequivocabili di iperglicemia, questi criteri dovrebbero essere confermati ripetendo il test in un giorno successivo. L'OGTT non è consigliato per la routine diagnostica, ma dovrebbe essere utilizzato nei pazienti con IFG o quando il diabete è ancora sospettato nonostante un valore glicemico a digiuno nella norma e nella valutazione post partum delle donne con diabete gestazionale. OMS = Organizzazione Mondiale della Sanità.

Raccomandazioni

- La glicemia a digiuno è il test di scelta per la diagnosi del diabete nei bambini e negli adulti non in gravidanza. (E)
- Al momento non è indicato l'uso della HbA_{1c} per la diagnosi di diabete. (E)

II. SCREENING DEL DIABETE

C'è una differenza rilevante fra test diagnostici e screening. Quando un soggetto evidenzia i sintomi o i segni di una malattia, vengono attuati i test diagnostici e pertanto questi test non rappresentano uno screening. Lo scopo dello screening è quello di identificare soggetti asintomatici che sono probabilmente diabetici; i soggetti identificati come positivi allo screening, al fine di stabilire una diagnosi definitiva, dovranno essere sottoposti ai test diagnostici secondo i criteri standard.

Diabete di tipo 1

Generalmente le persone affette da diabete di tipo 1 presentano i sintomi acuti del diabete e livelli glicemici plasmatici molto elevati. A causa dell'esordio acuto la maggior parte dei casi di diabete di tipo 1 sono individuati appena dopo la comparsa dei sintomi. È ampiamente condivisa l'idea che testare soggetti asintomatici per la presenza di autoanticorpi correlati al diabete di tipo 1 non possa essere attualmente consigliato come mezzo per identificare i soggetti a rischio.

Le ragioni per sostenere questa affermazione sono:

- 1) i valori soglia di alcuni marcatori autoimmuni non sono stati del tutto definiti in ambito clinico;
- 2) non vi è consenso su che cosa dovrebbe essere fatto in presenza di una positività agli autoanticorpi;
- 3) poiché l'incidenza del diabete di tipo 1 è bassa, eseguire lo screening su bambini sani permetterebbe di identificare solo un piccolo numero (<0,5%) di soggetti che potrebbero essere classificati come "pre-diabetici".

Sono in corso studi clinici mirati a verificare l'efficacia di vari metodi di prevenzione del diabete di tipo 1 in soggetti ad alto rischio (ad esempio, fratelli di pazienti con diabete di tipo 1). Questi studi potrebbero scoprire un metodo efficace per prevenire il diabete di tipo 1 e rendere appropriato – in un futuro prossimo – uno screening mirato.

Diabete di tipo 2

Il diabete di tipo 2 è invece spesso non diagnosticato sino a quando non si manifestano delle complicanze: si stima infatti che circa un terzo di tutte le persone con diabete non venga diagnosticato. I soggetti ad alto rischio dovrebbero essere sottoposti ad un esame di screening per diabete e pre-diabete. I criteri per la ricerca del diabete nei soggetti adulti, asintomatici sono presentati nella Tabella 3. L'efficacia di una diagnosi precoce attraverso lo screening di soggetti asintomatici non è stata ancora dimostrata (6). Lo screening dovrebbe essere condotto in un contesto sanitario; sia il dosaggio della glicemia a digiuno, sia l'OGTT (carico di 75 g di glucosio) fino alla seconda ora sono adatti a tal fine. L'OGTT individua le persone con IGT, quindi

Tabella 3. Criteri per l'attuazione dello screening del diabete in soggetti adulti asintomatici

1. Un test per la ricerca del diabete dovrebbe essere effettuato in tutti gli individui con età ≥ 45 anni, in particolare in quelli con un BMI $>25 \text{ kg/m}^2$ *, e – se normale – dovrebbe essere ripetuto ogni 3 anni.
2. Un test per la ricerca del diabete dovrebbe essere preso in considerazione in soggetti più giovani o dovrebbe essere effettuato più frequentemente in tutti gli individui in sovrappeso (BMI $>25 \text{ kg/m}^2$ *) e con fattori aggiuntivi di rischio:
 - sono abitualmente inattivi fisicamente
 - hanno un parente di primo grado con diabete
 - sono membri di etnie ad alto rischio (p. es.: afroamericani, latini, nativi americani, asiatici americani, abitanti delle isole del Pacifico)
 - hanno partorito un bambino di peso $>4 \text{ kg}$ o hanno una diagnosi di GDM
 - sono ipertesi ($\geq 140/90 \text{ mmHg}$)
 - hanno un colesterolo HDL $<35 \text{ mg/dl}$ e/o trigliceridi $>250 \text{ mg/dl}$
 - hanno una PCOS**
 - in precedenti valutazioni sono risultati IGT o IFG
 - hanno altre condizioni cliniche associate con l'insulino-resistenza (acanthosis nigricans)
 - hanno una storia di patologie vascolari

* Può non essere adeguato per tutti i gruppi etnici.

** PCOS, sindrome dell'ovaio policistico.

ad elevato rischio di sviluppare diabete e CVD. Deve essere sottolineato come i due test non individuino necessariamente gli stessi soggetti (7). Il dosaggio della glicemia a digiuno è più accettabile per il paziente, più riproducibile, meno costoso e facile da effettuare rispetto al 2-h OGTT; pertanto, il test di screening raccomandato per gli adulti non in gravidanza è la glicemia a digiuno. L'incidenza del diabete di tipo 2 nei bambini e negli adolescenti è aumentata drammaticamente nell'ultima decade. Analogamente alle raccomandazioni per lo screening negli adulti, dovrebbero essere valutati solo i bambini e i giovani ad aumentato rischio per la presenza o lo sviluppo del diabete di tipo 2 (8) (Tabella 4).

Efficacia dello screening dipende ovviamente dal contesto in cui esso viene effettuato. In generale, lo screening di comunità al di fuori del contesto sanitario può essere meno efficace a causa della mancata attuazione di un adeguato follow-up e della cura per i soggetti risultati positivi, o della mancata attuazione di una ripetizione della valutazione per i soggetti risultati negativi. In altri termini, lo screening al di fuori del contesto sanitario può identificare test alterati che non saranno mai discussi con il proprio medico curante, può produrre una scarsa adesione al trattamento raccomandato e garantire un impatto molto incerto in termini di salute a lungo termine. Anche lo screening di comunità può non essere adeguatamente mirato: ad esempio, esso può non raggiungere i gruppi a più alto rischio e inappropriatamente testare quelli a basso rischio (i sani preoccupati) o addirittura quelli già diagnosticati (9,10).

Sulla base dell'opinione degli esperti lo screening dovrebbe essere effettuato nei soggetti sani a cadenza triennale iniziando dall'età di 45 anni, in particolare nei soggetti con un BMI $\geq 25 \text{ kg/m}^2$. Il rationale della scelta di questo intervallo temporale per la ripetizione del test di screening è che in tal modo i falsi

Tabella 4. Ricerca del diabete di tipo 2 nei bambini**Criteri:**

- Sovrappeso (BMI $>85^{\circ}$ percentile per età e sesso, peso per altezza $>85^{\circ}$ percentile oppure peso $>120\%$ del peso ideale per l'altezza)

più

- due dei seguenti fattori di rischio:
 - anamnesi familiare positiva per diabete di tipo 2 in parenti di primo o di secondo grado
 - razza/etnia (afroamericani, latini, nativi americani, asiatici americani, abitanti delle isole del Pacifico)
 - segni di insulino-resistenza o condizioni associate con l'insulino-resistenza (acanthosis nigricans, ipertensione, dislipidemia, PCOS)

Età d'inizio: 10 anni o all'inizio della pubertà, se la pubertà è più precoce

Frequenza: ogni 2 anni glicemia a digiuno

Il giudizio clinico dovrebbe essere utilizzato per diagnosticare il diabete nei soggetti ad alto rischio che non rientrano in questi criteri. PCOS, sindrome dell'ovaio policistico.

negativi ripeteranno l'esame prima che trascorra un lungo periodo di tempo e che, comunque, è molto improbabile che un soggetto sviluppi una qualsiasi complicanza di grado significativo nei 3 anni successivi a un test di screening negativo. Lo screening dovrebbe essere preso in considerazione, o effettuato con maggiore frequenza, per i soggetti più giovani in sovrappeso, che abbiano uno o più fattori di rischio per il diabete di tipo 2.

Raccomandazioni

- Lo screening finalizzato alla ricerca del pre-diabete (IFG o IGT) e del diabete dovrebbe essere preso in considerazione per i soggetti con età >45 anni, in particolare in presenza di un BMI $\geq 25 \text{ kg/m}^2$. Lo screening dovrebbe inoltre essere consigliato nei soggetti con età <45 anni in sovrappeso qualora sia presente un altro fattore di rischio per il diabete (Tabella 3). In caso di negatività, la ripetizione del test dovrebbe essere effettuata ogni 3 anni. (E)
- Effettuare lo screening per pre-diabete e diabete negli adulti ad alto rischio anche se asintomatici e nei bambini in un contesto sanitario. (E)
- Per lo screening, sia la glicemia plasmatica a digiuno sia l'OGTT a 2 ore (carico con 75 g di glucosio) sono da considerarsi adeguati. (B)
- La glicemia plasmatica a digiuno è il test da preferire per lo screening di pre-diabete e diabete. Anche l'OGTT può essere utilizzato nello screening del pre-diabete e del diabete in soggetti ad alto rischio. (E)

III. DIAGNOSI DEL DIABETE GESTAZIONALE

La valutazione del rischio del diabete gestazionale (GDM) dovrebbe essere presa in considerazione alla prima visita prenatale. Le donne con un alto rischio di GDM (obesità grave, anamnesi di GDM, glicosuria o forte familiarità per diabete) dovrebbero effettuare una glicemia a digiuno il più presto possibile (11). Una glicemia a digiuno $\geq 126 \text{ mg/dl}$ o una glicemia occasionale $\geq 200 \text{ mg/dl}$ è diagnostica per diabete e richiede conferma in un successivo controllo, sempre che non siano presenti sintomi inequivocabili di iperglicemia. Le donne ad alto

rischio di GDM negative a questo primo screening e le donne a medio rischio dovrebbero essere, comunque, testate tra la 24^a e la 28^a settimana di gravidanza. La valutazione dovrebbe essere effettuata con una delle seguenti modalità:

- Approccio con singolo test: effettuare un OGTT somministrando 100 g di glucosio.
- Approccio a due fasi: effettuare uno screening iniziale misurando la glicemia plasmatica o serica un'ora dopo un carico orale di 50 g di glucosio (minicarico orale o GCT) e, qualora la risposta glicemica superi il valore soglia, confermare la diagnosi con un OGTT 100 g. Quando si utilizza tale approccio, la soglia di ≥ 140 mg/dl al GCT identifica circa l'80% delle donne con GDM; se la soglia viene abbassata a ≥ 130 la sensibilità del test raggiunge il 90%.

I criteri diagnostici per l'OGTT (100 g) sono i seguenti: ≥ 95 mg/dl a digiuno, ≥ 180 mg/dl alla prima ora, ≥ 155 mg/dl alla seconda ora e ≥ 140 mg/dl alla terza ora. Due o più valori di glicemia plasmatica devono risultare uguali o superiori al limite soglia per porre diagnosi di GDM. Il test dovrebbe essere eseguito la mattina dopo un digiuno di 8-14 ore. La diagnosi può essere effettuata utilizzando un OGTT somministrando 75 g di glucosio, anche se per il rischio fetale e materno il test non è così ben validato come l'OGTT 100 g.

I soggetti a basso rischio non richiedono la valutazione della glicemia, ma questa categoria è limitata alle donne che presentano tutte le seguenti caratteristiche:

- età <25 anni;
- peso normale prima della gravidanza;
- appartenenza a gruppi etnici a basso rischio di GDM;
- familiarità negativa per diabete nei parenti di primo grado;
- anamnesi negativa per alterata tolleranza al glucosio;
- anamnesi negativa per esiti ostetrici sfavorevoli.

Raccomandazioni

- Ricercare il diabete in gravidanza utilizzando l'analisi dei fattori di rischio e, se indicato, eseguire l'OGTT. (C)
- Le donne con diabete gestazionale dovrebbero essere sottoposte allo screening per il diabete 6 settimane dopo il parto e dovrebbero essere seguite nel tempo con successivi screening per pre-diabete e diabete. (E)

IV. PREVENZIONE/DIFFERIMENTO DELL'INSORGENZA DEL DIABETE DI TIPO 2

Alla fine della scorsa decade sono stati avviati alcuni studi finalizzati a determinare la realizzabilità ed il beneficio di diverse strategie di prevenzione o di ritardo dell'esordio del diabete di tipo 2 e sono stati pubblicati cinque studi randomizzati controllati, ben disegnati (12-16). Sono risultate efficaci le strategie di prevenzione del diabete basate sia sulle modificazioni dello stile di vita sia su alcuni farmaci ipoglicemizzanti, già approvati per il trattamento del diabete.

Nel Finnish Study (12) soggetti obesi di media età con ipotolleranza ai carboidrati sono stati randomizzati in due gruppi:

il gruppo di controllo riceveva brevi indicazioni dietetiche e consigli sull'attività fisica, mentre il gruppo di intervento riceveva indicazioni intensive personalizzate sul calo ponderale, sul programma alimentare e consigli sull'incremento dell'attività fisica. Dopo un follow-up medio di 3,2 anni si è osservata una riduzione relativa nell'incidenza del diabete del 58% nel gruppo di intervento rispetto al gruppo di controllo.

Nel Diabetes Prevention Program (DPP) (13) i soggetti coinvolti nello studio, rispetto alla coorte finlandese, erano leggermente più giovani e più obesi, ma avevano una pressoché identica tolleranza al glucosio. Circa il 45% dei partecipanti proveniva da gruppi etnici non caucasici (ad esempio, afroamericano, ispanico) e il 20% avevano un'età ≥ 60 anni. I soggetti sono stati inseriti in modo randomizzato in uno dei tre gruppi di intervento, il primo dei quali prevedeva un counseling intensivo sulla nutrizione e sull'attività fisica (gruppo "stile di vita") mentre gli altri due prevedevano un trattamento farmacologico: la biguanide (metformina) o il placebo. Questi due ultimi gruppi ricevevano inoltre una dieta standard e generiche raccomandazioni sull'attività fisica. Dopo un follow-up medio di 2,8 anni nel gruppo "stile di vita" si è osservata una riduzione relativa del 58% della progressione verso il diabete, che è risultata invece del 31% nel gruppo metformina rispetto al gruppo di controllo. In media il 50% delle persone del gruppo "stile di vita" raggiungevano l'obiettivo di una riduzione ponderale del 7%, e il 74% effettuavano almeno 150 min/settimana di attività fisica moderata/intensa.

Nel Da Qing Study (16) uomini e donne dell'omonima città cinese sono stati sottoposti a screening mediante l'OGTT e i soggetti con IGT sono stati randomizzati a un gruppo di controllo o a uno dei tre gruppi di trattamento attivo: sola dieta, sola attività fisica, dieta e attività fisica congiunte. I soggetti sono stati rivalutati ogni 2 anni e dopo un follow-up medio di 6 anni l'intervento con la sola dieta, la sola attività fisica, la dieta e l'attività fisica congiunte hanno rispettivamente evidenziato una riduzione relativa del rischio di sviluppare il diabete del 31, del 46 e del 42%.

Due altri studi, che hanno utilizzato l'intervento farmacologico con due diverse classi di agenti ipoglicemizzanti, hanno dimostrato la riduzione nella progressione verso il diabete. Nel Troglitazone in Prevention of Diabetes (TRIPOD) Study (14), donne ispaniche con pregresso diabete gravidico sono state randomizzate a ricevere o il placebo o il troglitazone (un farmaco ora non più in commercio, appartenente alla classe dei tiazolidinedioni). Dopo un follow-up di 30 mesi, il trattamento con troglitazone era associato con una riduzione relativa della progressione a diabete del 56%. Nello studio STOP-NIDDM (15) soggetti con IGT sono stati randomizzati in uno studio in doppio cieco a ricevere o un inibitore dell'alfa-glucosidasi (acarbosio) o un placebo. Dopo un periodo medio di follow-up di 3,3 anni, nel gruppo acarbosio rispetto al placebo, si rilevava una riduzione del rischio relativo, basata sull'OGTT, del 25% nella progressione verso il diabete. Se la diagnosi veniva confermata con un secondo OGTT, nel gruppo acarbosio rispetto al placebo si osservava una riduzione relativa del rischio del 36%.

La conoscenza sulle fasi precoci dell'iperglicemia che precedono la diagnosi di diabete e i successi riportati nei recenti studi sopradescritti dimostrano chiaramente che gli individui ad alto rischio possono essere identificati e che il diabete può essere ritardato, se non prevenuto. Il costo-efficacia di queste strategie di intervento non è ancora chiaro, ma l'enorme onere conseguente alle complicanze del diabete e i potenziali effetti ancillari di alcuni degli interventi citati ci inducono a pensare che uno sforzo per la prevenzione del diabete sia utile.

Modificazione dello stile di vita

Negli studi controllati che hanno incluso un braccio di intervento sullo stile di vita, sono stati necessari sforzi notevoli per ottenere solo modeste variazioni nel peso e nell'attività fisica, ma esse si sono dimostrate sufficienti per ottenere importanti riduzioni nell'incidenza del diabete. Nel Finnish Diabetes Prevention Study la perdita di peso ad un anno era in media di 4,14 kg, a 2 anni di 3,46 kg e dopo 5 anni di 2,07 kg (12); veniva consigliata come "esercizio moderato" una passeggiata a passo svelto, per 30 minuti al giorno. Nello studio finlandese si è osservata una diretta relazione tra aderenza all'intervento sullo stile di vita e riduzione dell'incidenza del diabete.

Nel DPP (13) il gruppo "stile di vita" ha perso circa 5,4 kg a 2 anni e 4,05 kg a 3 anni (il calo ponderale medio per la durata dello studio è stato 5,4 kg o il 6% del peso corporeo all'inizio dello studio). In entrambi questi studi la maggior parte dei soggetti era obeso (BMI ≥ 30 kg/m²) e veniva prescritta una dieta a basso contenuto in grassi (<25% di grassi); se la riduzione dell'apporto di grassi non permetteva di raggiungere l'obiettivo di calo ponderale, veniva prescritta una riduzione dell'apporto calorico. I partecipanti che all'inizio dello studio pesavano 54-78 kg, venivano istruiti a seguire una dieta da 1200 kcal/die (33 g di grassi), per i soggetti tra 79 e 99 kg una dieta da 1500 kcal/die (42 g di grassi), per i soggetti tra 100 e 113 kg una dieta da 1800 kcal/die (50 g di grassi) e, infine, per i soggetti con un peso >114 kg una dieta da 2000 kcal/die (55 g di grassi).

Interventi farmacologici

Tre studi di prevenzione del diabete hanno utilizzato la terapia farmacologica e tutti hanno riportato una riduzione significativa dell'incidenza del diabete. La biguanide metformina nel DPP riduce il rischio di diabete del 31% (13), l'inibitore dell'alfa-glucosidasi acarbosio nello studio STOP-NIDDM del 32% (15), e il tiazolidinedione troglitazone nel TRIPOD study del 56% (14).

Nel DPP, la metformina ha dimostrato sulla casistica complessiva un'efficacia inferiore di circa la metà rispetto alla dieta e all'esercizio fisico nel ritardare la comparsa del diabete, inoltre si è dimostrata quasi inefficace nei soggetti più vecchi (età ≥ 60 anni) e in quelli che non erano obesi (BMI <30 kg/m²). Al contrario la metformina si è dimostrata efficace tanto quanto le modificazioni dello stile di vita nei soggetti in età compresa tra 22 e 44 anni o in quelli con BMI ≥ 35 kg/m². Perciò la parte di popolazione in cui il trattamento con metformina ha lo stesso beneficio dell'intervento sullo stile di vita equivale ad un piccolo sottogruppo dei soggetti che sono probabilmente nella condizione di pre-diabete (IFG o IGT).

Vi sono inoltre dati che suggeriscono che il blocco del sistema renina-angiotensina (17) possa ridurre il rischio di sviluppare il diabete, ma sono necessari ulteriori studi prima che tali farmaci possano essere consigliati per la prevenzione del diabete.

Stile di vita o farmaci?

Il DPP è l'unico studio nel quale è stato effettuato un confronto fra i due tipi di intervento terapeutico: le modificazioni dello stile di vita hanno dimostrato circa il doppio dell'efficacia nel prevenire il diabete rispetto all'intervento con metformina (riduzione relativa rispettivamente 58% vs 31%). Il maggior beneficio ottenuto con la perdita di peso e l'aumento dell'attività fisica consiglia fortemente l'uso della modificazione dello stile di vita come prima scelta nella prevenzione o nel ritardo della comparsa del diabete. Gli obiettivi da raccomandare sono modesti cali di peso (5-10% del peso corporeo) e moderata attività fisica (30 minuti al giorno). Poiché questo intervento non solo ha dimostrato di prevenire o ritardare a comparsa del diabete, ma ha anche una molteplicità di altri effetti benefici, i medici e gli infermieri dovrebbero invitare tutti i soggetti sovrappeso o sedentari ad adottare questi cambiamenti dello stile di vita, e tali raccomandazioni dovrebbero essere riproposte ad ogni occasione.

Una volta considerati tutti questi aspetti, non vi sono attualmente evidenze sufficienti per consigliare l'uso della terapia farmacologica in sostituzione, o in aggiunta routinaria, alla modificazione dello stile di vita nella prevenzione del diabete. I messaggi sulla salute pubblica, i professionisti nel campo della sanità, il Sistema Sanitario dovrebbero insieme incoraggiare i cambiamenti dello stile di vita verso un modello più sano. Sono necessarie ulteriori ricerche per capire meglio come favorire efficaci ed efficienti programmi di prevenzione primaria del diabete di tipo 2.

Raccomandazioni

- Gli individui ad alto rischio di sviluppare diabete devono diventare consapevoli dei benefici di una modesta perdita di peso e di una regolare attività fisica. (A)
- I soggetti con ipotolleranza ai carboidrati dovrebbero ricevere un counseling sulla perdita di peso così come indicazioni per aumentare l'attività fisica. (A)
- I soggetti con alterata glicemia a digiuno dovrebbero ricevere un counseling sulla perdita di peso così come indicazioni per aumentare l'attività fisica. (E)
- Un follow-up del counseling sembra essere importante per il raggiungimento del successo terapeutico. (B)
- Il controllo sulla comparsa del diabete dovrebbe essere effettuato ogni 1-2 anni. (E)
- Dovrebbe essere posta una particolare attenzione, e attuato un appropriato trattamento, agli altri fattori di rischio di patologia cardiovascolare (ad esempio, fumo, ipertensione, dislipidemia). (A)
- La terapia farmacologica non dovrebbe essere utilizzata routinariamente per prevenire il diabete fino a che non vi siano maggiori informazioni circa il rapporto costo-efficacia di tale intervento. (E)

V. CURA DEL DIABETE

A. Valutazione iniziale

Per classificare correttamente il paziente dovrebbe essere effettuata una visita medica completa, determinata la presenza o l'assenza di complicanze croniche del diabete, formulato un piano di gestione e fornite le basi per una cura continuativa. Se la diagnosi di dia-

bete è già stata posta, la valutazione dovrebbe riesaminare il trattamento precedente e il grado di compenso glicemico presente e passato. Dovrebbe essere inoltre effettuata una valutazione laboratoristica adeguata a stabilire le condizioni cliniche generali del paziente. Una disamina delle componenti della valutazione complessiva (Tabella 5) aiuteranno il team diabetologico nel garantire la gestione ottimale del paziente diabetico.

Tabella 5. Componenti della valutazione complessiva del diabete

Anamnesi

- Sintomi, dati di laboratorio e risultati di esami particolari in relazione con la diagnosi di diabete
- Valori precedenti di HbA_{1c}
- Valutazione delle abitudini alimentari, dello stato nutrizionale, anamnesi ponderale; crescita e sviluppo in bambini e adolescenti
- Valutazione in dettaglio dei precedenti programmi terapeutici, comprendendo la dieta e l'educazione all'autogestione del diabete, gli atteggiamenti e le credenze sulla salute
- Attuale trattamento del diabete, comprendendo i farmaci, il piano alimentare, il risultato dell'autocontrollo e il suo utilizzo
- Anamnesi dell'attività fisica
- Frequenza, gravità e cause di complicanze acute, come chetoacidosi e ipoglicemia
- Precedenti o attuali infezioni, in particolare della cute, dei piedi, dei denti o dell'apparato genitourinario
- Sintomi o terapie delle complicanze croniche associate al diabete a carico di occhi, reni, nervi periferici, apparato genitourinario (incluse le patologie sessuali), vescica, funzione gastrointestinale (inclusa la malattia celiaca nel diabete di tipo 1), cuore, circolo vascolare periferico, piedi, apparato cerebrovascolare
- Altri farmaci che possano interferire con i livelli glicemici
- Fattori di rischio per l'aterosclerosi: fumo, ipertensione, obesità, dislipidemia e anamnesi familiare positiva
- Storia e terapia di altre patologie, incluse quelle endocrine e i disturbi del comportamento alimentare
- Valutazione dei disturbi dell'umore
- Storia familiare del diabete e delle altre malattie endocrine
- Stile di vita e fattori culturali, psicosociali, educativi ed economici che possano influenzare la gestione del diabete
- Tabacco, alcol e/o uso di sostanze stupefacenti
- Contraccezione, anamnesi sessuale e della riproduzione

Esame obiettivo

- Altezza e peso (confronto con i parametri normali per l'età nel bambino e nell'adolescente)
- Maturazione sessuale (se in peripubertà)
- Pressione arteriosa, inclusa la valutazione in ortostatismo quando indicato (confronto con i parametri normali per l'età)
- Esame oftalmoscopico del fundus
- Esame del cavo orale
- Palpazione tiroidea
- Visita cardiologica
- Palpazione addominale (es.: per epatomegalia)
- Valutazione dei polsi con palpazione e auscultazione
- Valutazione delle mani e delle dita
- Esame del piede
- Esame della cute (per l'acanthosis nigricans e i siti di iniezione insulinica)
- Esame neurologico
- Sintomi di malattie che possono causare un diabete secondario (es.: emocromatosi, malattie pancreatiche)

Esami di laboratorio

- HbA_{1c}
- Profilo lipidico a digiuno, comprendente colesterolo totale, colesterolo HDL, trigliceridi e colesterolo LDL
- Microalbuminuria nel diabete di tipo 1 con diagnosi di diabete da almeno 5 anni e in tutti i pazienti di tipo 2; alcuni consigliano di iniziare lo screening dei bambini in età puberale prima dei 5 anni di diagnosi di diabete
- Creatinina sierica nell'adulto (nel bambino solo se è presente proteinuria)
- Ormone tireostimolante (TSH) in tutti i diabetici di tipo 1; nel tipo 2, se clinicamente indicato
- Elettrocardiogramma nell'adulto, se clinicamente indicato
- Esame delle urine per valutare chetonuria, proteinuria e sedimento

Consulenze

- Visita oculistica, se indicata
- Pianificazione familiare per le donne in età riproduttiva
- MNT, se indicata
- Specialista in terapia educativa, se questa non è garantita dal medico o da altre figure del team diabetologico
- Specialista in terapia comportamentale, se indicato
- Specialista del piede, se indicato
- Altre visite specialistiche e servizi se necessari

B. Gestione

Le persone affette da diabete dovrebbero ricevere cure da un team coordinato da un medico. Il team può includere (ma non in senso necessariamente limitativo) medici, infermieri, dietisti, farmacisti, nonché professionisti di salute mentale esperti o con particolari interessi alle problematiche diabetologiche. È essenziale, in questo approccio integrato, che i pazienti assumano un ruolo attivo nella loro cura.

Il piano di cura dovrebbe essere formulato come una alleanza terapeutica personalizzata tra il paziente/la sua famiglia e i membri del team sanitario. Qualsiasi piano di cura dovrebbe comprendere necessariamente l'educazione all'autogestione del diabete. Nella definizione del piano di cura, attenzione particolare deve essere posta all'età del paziente, all'attività scolastica, al lavoro e alle sue condizioni, all'attività fisica, alle abitudini alimentari, alla situazione sociale, alla personalità, ai fattori culturali e alla presenza di complicazioni del diabete o di altre patologie. Dovrebbero essere utilizzate strategie e tecniche diversificate al fine di garantire un'adeguata educazione terapeutica ed un adeguato sviluppo, da parte del paziente, delle capacità di risolvere i problemi nell'ambito dei vari aspetti della gestione del diabete. L'attuazione del piano di cura richiede che ogni aspetto sia stato chiarito e concordato tra il paziente e il team, e che gli obiettivi e il piano del trattamento siano ragionevoli.

C. Controllo glicemico

1. Valutazione del controllo glicemico

Sono disponibili numerose tecniche per valutare l'efficacia del piano di gestione del controllo glicemico.

a. Autocontrollo glicemico. Il Consensus statement dell'ADA sull'automonitoraggio della glicemia (SMBG) fornisce una rassegna completa dell'argomento (18,19). I principali studi clinici sull'impatto del compenso glicemico sulle complicanze del diabete hanno incluso lo SMBG quale componente dell'intervento multifattoriale, sostenendo che esso è un efficace elemento terapeutico. Lo SMBG permette al paziente di valutare la propria risposta individuale alla terapia e di valutare se gli obiettivi glicemici vengono raggiunti. I risultati dello SMBG possono essere utilizzati nel prevenire l'ipoglicemia e adeguare la terapia, la MNT e l'attività fisica.

La frequenza ottimale, così come la distribuzione temporale, dello SMBG dovrebbe essere determinata dalle esigenze del paziente e dagli obiettivi della cura. Lo SMBG giornaliero è particolarmente importante per i pazienti trattati con insulina per il monitoraggio e per la prevenzione delle ipoglicemie asintomatiche. Per la maggior parte dei pazienti con diabete di tipo 1, e per le donne in gravidanza che effettuano la terapia insulinica, lo SMBG è raccomandato 3 o più volte al giorno. La frequenza ottimale e la distribuzione temporale dello SMBG per i pazienti con diabete di tipo 2 non sono note, ma dovrebbero essere sufficienti a facilitare il raggiungimento degli obiettivi glicemici. I pazienti diabetici di tipo 2 in terapia insulinica normalmente necessitano di uno SMBG più intensivo di quelli non insulino trattati. In occasione di aggiunte o modifiche terapeutiche, il diabetico – sia

di tipo 1 sia di tipo 2 – dovrebbe controllarsi più frequentemente del solito. Non è noto il ruolo dello SMBG in pazienti con uno stabile compenso glicemico e sola terapia dietetica.

Dato che l'accuratezza dello SMBG è dipendente dallo strumento e dall'utilizzatore (20), è importante per i sanitari valutare la tecnica di autocontrollo glicemico in ogni singolo paziente, sia inizialmente sia, in seguito, a intervalli regolari. L'uso ottimale dello SMBG richiede inoltre un'adeguata capacità di analisi dei dati. I pazienti dovrebbero essere istruiti su come utilizzare i dati per modificare – al fine di raggiungere gli obiettivi glicemici – l'alimentazione, l'esercizio o la terapia farmacologica. I sanitari dovrebbero valutare a intervalli regolari l'abilità del paziente nell'utilizzare lo SMBG come strumento di gestione della terapia.

Raccomandazioni

- I trial clinici che hanno utilizzato l'insulina e dimostrato l'importanza del controllo glicemico intensivo hanno utilizzato lo SMBG come componente fondamentale della strategia terapeutica. (A)
- Nei pazienti in terapia insulinica intensiva lo SMBG dovrebbe essere effettuato almeno 3 volte al giorno. (A)
- Nei pazienti in terapia insulinica non intensiva o che utilizzano ipoglicemizzanti orali o trattati con sola terapia dietetica, lo SMBG è utile nel raggiungimento degli obiettivi glicemici. (E)
- Per raggiungere gli obiettivi glicemici postprandiali può essere indicato lo SMBG postprandiale. (E)
- È necessario istruire il paziente allo SMBG e valutare periodicamente la tecnica utilizzata dal paziente e la sua capacità nell'utilizzare i dati ottenuti per modificare la terapia. (E)

b. HbA_{1c}. Effettuando il test della HbA_{1c} è possibile misurare la media della glicemia dei 2-3 mesi precedenti (20) e in tal modo valutare l'efficacia della terapia in atto. Il test della HbA_{1c} dovrebbe essere eseguito regolarmente in tutti i pazienti con il diabete, anzitutto per documentare il grado di compenso glicemico nella valutazione iniziale e quindi come parte della cura. Poiché la HbA_{1c} riflette la glicemia media degli ultimi 2-3 mesi, per determinare se il controllo metabolico è stato raggiunto e mantenuto nell'obiettivo è richiesta una misurazione all'incirca ogni 3 mesi. La regolare effettuazione della HbA_{1c} permette di rilevare in modo tempestivo un allontanamento dall'obiettivo terapeutico (Tabella 6). Per il singolo paziente la frequenza del dosaggio della HbA_{1c} dovrebbe dipendere dalla situazione clinica, dal tipo di terapia in atto e dal giudizio del curante.

Il controllo glicemico è meglio valutabile se si combinano i risultati dello SMBG del paziente (quando effettuato) e la HbA_{1c}. La HbA_{1c} dovrebbe essere utilizzata non solo per verificare il controllo glicemico degli ultimi 2-3 mesi, ma anche per verificare la precisione dello strumento, il diario del paziente e l'adeguatezza del piano di SMBG. La Tabella 7 presenta le correlazioni tra i livelli di HbA_{1c} e il valore di glicemia media basate sui dati del DCCT (21).

Raccomandazioni

- Effettuare il test della HbA_{1c} almeno 2 volte all'anno in pazienti nell'obiettivo terapeutico (e che hanno uno stabile controllo glicemico). (E)

Tabella 6. Sommario delle raccomandazioni per adulti con diabete

Controllo glicemico	
HbA _{1c}	<7,0%*
Glicemia pre-prandiale	90-130 mg/dl
Glicemia post-prandiale [†]	<180 mg/dl
Pressione arteriosa	<130/80 mmHg
Lipidi [‡]	
LDL	<100 mg/dl
Trigliceridi	<150 mg/dl
HDL	>40 mg/dl [§]

Concetti chiave nella ricerca degli obiettivi glicemici:

- La HbA_{1c} è l'obiettivo primario per il controllo glicemico
- Gli obiettivi devono essere individualizzati
- Alcune tipologie di pazienti (bambini, donne in gravidanza, anziani) necessitano di particolari considerazioni
- Obiettivi glicemici meno intensivi possono essere indicati nei soggetti con gravi o frequenti ipoglicemie
- Obiettivi glicemici più intensivi (p. es.: HbA_{1c} normale, <6%) possono ulteriormente ridurre le complicanze al prezzo di un maggior numero di episodi ipoglicemici (in particolare nei soggetti con diabete di tipo 1)
- La glicemia post-prandiale può diventare un obiettivo terapeutico, se gli obiettivi di HbA_{1c} non sono raggiunti nonostante un adeguato controllo pre-prandiale

* Facendo riferimento ai valori di 4,0-6,0% della popolazione non diabetica, così come definiti dal DCCT. [†] La misurazione della glicemia postprandiale dovrebbe essere effettuata 1-2 ore dopo l'inizio del pasto, in concomitanza del picco glicemico. [‡] Le attuali linee-guida del NCEP/ATP III consigliano nel caso di trigliceridemia ≥200 mg/dl di utilizzare il colesterolo non HDL (colesterolo totale meno HDL). L'obiettivo è ≤130 mg/dl (31). [§] Per le donne si consiglia di aumentare il valore di HDL di 10 mg/dl.

- Effettuare il test della HbA_{1c} trimestralmente nei pazienti la cui terapia è stata cambiata o che non sono nell'obiettivo terapeutico. (E)

2. Obiettivi glicemici

Il controllo glicemico è fondamentale nella gestione del diabete mellito. Studi clinici randomizzati controllati come il Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) (22) e lo United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) (23,24) hanno dimostrato che il miglioramento del compenso glicemico si associa a una riduzione prolungata dell'incidenza di retinopatia, nefropatia e neuropatia (25). In questi studi i trattamenti che riducevano il valore medio di HbA_{1c} a circa 7% (circa l'1% al di sopra del valore di normalità) sono stati associati a un numero minore di complicanze microvascolari a lungo termine; d'altro canto, il controllo intensivo è stato associato a un maggior rischio di episodi ipoglicemici maggiori e a incremento ponderale (26,27). Studi epidemiologici (22-27) e una recente meta-analisi (28) supportano il ruolo potenziale del controllo glicemico intensivo nella riduzione della malattia cardiovascolare, ma questo potenziale beneficio non è stato ancora dimostrato in uno studio randomizzato controllato.

Tabella 7. Correlazioni tra livelli di HbA_{1c} e glicemia plasmatica media su multipli test effettuati su 2-3 mesi (21)

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

Gli obiettivi glicemici raccomandati per i soggetti adulti non in gravidanza sono indicati in Tabella 6. Un limite importante dei dati attualmente a disposizione è che essi non identificano il livello ottimale di controllo per particolari tipologie di pazienti, così come vi sono differenze individuali nel rischio di ipoglicemia, nell'incremento ponderale e in altri effetti indesiderati. Inoltre, con interventi multifattoriali non è chiaro come le differenti componenti (per esempio interventi educativi, obiettivi glicemici, variazioni nello stile di vita e utilizzo di farmaci) contribuiscano alla riduzione delle complicanze. Non ci sono dati disponibili da studi clinici sull'effetto del controllo glicemico in soggetti con complicanze avanzate, nell'anziano (età ≥65 anni) o nei bambini (età <13 anni). Obiettivi di trattamento meno rigidi potrebbero essere più appropriati in soggetti con una ridotta aspettativa di vita, in soggetti molto giovani o nei più anziani, e in soggetti con comorbidità. Ipoglicemie gravi e frequenti sono un'indicazione a modificare i regimi di trattamento innalzando gli obiettivi glicemici.

Livelli glicemici più bassi (per esempio una HbA_{1c} normale, <6%) possono essere scelti per singoli pazienti sulla base dei dati epidemiologici che suggeriscono che non esiste una soglia di HbA_{1c} al di sotto della quale un ulteriore abbassamento non riduca il rischio di complicazioni; ciò è fattibile comunque, accettando la possibilità di aumento delle ipoglicemie (in particolare nei pazienti con diabete di tipo 1). Il rischio assoluto e i benefici di una riduzione degli obiettivi glicemici non sono, comunque, noti. Il rischio assoluto e i benefici di una HbA_{1c} <6% sono attualmente in corso di valutazione in uno studio nel diabete di tipo 2 (ACCORD [Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes]).

In alcuni studi epidemiologici un'elevata glicemia dopo carico (2-h OGTT) è stata associata ad aumentato rischio cardiovascolare indipendentemente dalla glicemia basale. Una glicemia post-prandiale (PPG) >140 mg/dl è inusuale in soggetti non diabetici, anche se abbondanti pasti serali possono essere seguiti da valori glicemici fino a 180 mg/dl. Sono attualmente disponibili nuovi farmaci che controllano prevalentemente la glicemia post-prandiale riducendo parallelamente la HbA_{1c}; pertanto, in individui che hanno valori di glicemia pre-prandiale nel target, ma che non raggiungono gli obiettivi di HbA_{1c}, è possibile ridurre la HbA_{1c} prendendo in considerazione il monitoraggio della glicemia 1-2 ore dopo l'inizio del pasto e finalizzando il trattamento a valori <180 mg/dl. Bisogna comunque sottolineare che l'effetto sulle complicanze micro- e macrovascolari di questo approccio non è stato studiato (29).

Per ulteriori informazioni sul controllo glicemico nelle donne con diabete gravidico si consiglia di far riferimento al Position Statement dell'ADA *Gestational Diabetes Mellitus* (11). Per informazioni sul controllo glicemico in gravidanza in donne con diabete preesistente, fare riferimento al libro *Medical Management of Pregnancy Complicated by Diabetes* (3rd ed.) (30).

Raccomandazioni

- La riduzione della HbA_{1c} è stata associata a una riduzione delle complicanze microvascolari e della neuropatia. (A)
- Produci o modifica il piano di cura al fine di raggiungere una glicemia nella norma o vicino alla norma e una HbA_{1c} <7%. (B)
- Obiettivi di compenso glicemico più severi (per esempio una HbA_{1c} normale, <6%) possono essere presi in considerazione in singoli pazienti. (B)
- Un valore più basso di HbA_{1c} è associato ad un minor rischio di infarto del miocardio e morte cardiovascolare. (B)
- Una gestione aggressiva del compenso glicemico con insulina può ridurre la morbilità nei pazienti con gravi malattie acute, nel periodo peri-operatorio e dopo un infarto del miocardio e in gravidanza. (B)
- Obiettivi di compenso glicemico meno rigidi possono essere appropriati in pazienti con anamnesi positiva per gravi ipoglicemie, per pazienti con ridotta aspettativa di vita, per bambini piccoli o adulti anziani, per individui con altre patologie. (E)

D. Terapia medica nutrizionale

La terapia medica nutrizionale (MNT) è una componente integrale della gestione del diabete e dell'educazione all'autogestione. Nella Technical review e nel Position statement dell'ADA sono disponibili una rassegna di evidenze scientifiche e informazioni dettagliate (32, 33). Al fine di raggiungere gli obiettivi terapeutici, le persone affette da diabete dovrebbero ricevere una MNT individualizzata, preferibilmente preparata da un dietista esperto nella MNT del diabete. Gli obiettivi della MNT applicabili a tutte le persone affette da diabete sono i seguenti:

- Raggiungere e mantenere gli obiettivi terapeutici raccomandati, comprendenti i livelli glicemici e la HbA_{1c}; i livelli di colesterolo LDL, colesterolo HDL e di trigliceridi; la pressione arteriosa e il peso corporeo (Tabella 6).
- Prevenire e trattare le complicanze croniche e le comorbilità del diabete. Modificare l'apporto calorico e lo stile di vita come indicato per la prevenzione e il trattamento dell'obesità, della dislipidemia, della malattia cardiovascolare, dell'ipertensione e della nefropatia.
- Favorire il benessere attraverso un'alimentazione sana e un'attività fisica regolare.
- Indirizzare le esigenze nutrizionali individuali prendendo in considerazione le preferenze personali, culturali e lo stile di vita, nel rispetto dei desideri del paziente e della sua disponibilità al cambiamento.

Gli obiettivi della MNT da applicare a particolari condizioni sono i seguenti:

- Per i giovani con diabete di tipo 1 (34), fornire un adeguato apporto calorico per assicurare una crescita e uno sviluppo

normale; integrare gli schemi di terapia insulinica con le abitudini alimentari e l'attività fisica.

- Per i giovani con diabete di tipo 2, che sono frequentemente in sovrappeso od obesi, favorire il cambiamento nelle abitudini alimentari e nell'attività fisica al fine di ridurre l'insulino-resistenza e migliorare lo stato metabolico complessivo.
- Per le donne in gravidanza o durante l'allattamento, garantire un adeguato apporto calorico e di nutrienti necessari per garantire esiti ottimali. In gravidanza il conteggio e la registrazione dell'apporto di carboidrati contribuiscono a un controllo glicemico ottimale.
- Per gli adulti anziani, provvedere ai fabbisogni nutrizionali e psicosociali individualizzati per l'età.
- Per i soggetti trattati con insulina o con farmaci secretagoghi, fornire un'educazione al trattamento (e alla prevenzione) di ipoglicemia, malattie acute e problemi glicemici legati all'esercizio fisico.
- Per i soggetti a rischio di diabete, ridurre il rischio favorendo l'attività fisica e promuovendo scelte alimentari che facilitino un moderato calo ponderale o almeno prevenivano l'incremento ponderale.

L'ottenimento degli obiettivi correlati alla nutrizione richiede uno sforzo coordinato di tutte le componenti del team diabetologico, in primo luogo il paziente stesso. A causa della complessità dei problemi nutrizionali, si raccomanda che il responsabile della MNT del team sia un dietista con adeguate conoscenze e capacità nell'attuare la terapia nutrizionale nell'ambito della gestione complessiva del diabete e dell'educazione correlata. È comunque essenziale che tutti i membri del team siano a conoscenza del piano nutrizionale e siano di supporto nel favorire le necessarie variazioni dello stile di vita del paziente.

La MNT richiede una valutazione dell'anamnesi alimentare, dello stato metabolico, dello stile di vita e della capacità e disponibilità nel fare cambiamenti, definire obiettivi, comprendere istruzioni dietetiche e fare valutazioni. Per facilitare l'aderenza alla terapia dietetica, il piano nutrizionale dovrebbe essere personalizzato e tenere in considerazione cultura, stile di vita e aspetti economici. Il monitoraggio di glicemia e HbA_{1c}, dei lipidi, della pressione arteriosa e della situazione renale sono essenziali per valutare gli esiti correlati alla nutrizione. Se gli obiettivi (Tabella 6) non vengono raggiunti, dovranno essere attuate variazioni alla terapia complessiva del diabete e, nello specifico, al piano nutrizionale.

I carboidrati della dieta (35). La regolazione della glicemia per ottenere livelli vicini alla norma è obiettivo primario nella gestione del diabete e, pertanto, le strategie nutrizionali che limitano l'iperglicemia post-prandiale sono importanti nel ridurre le complicanze del diabete. Sia la quantità (grammi) sia il tipo dei carboidrati contenuto nel cibo influenzano il livello glicemico. La quantità totale dei carboidrati assunti è un forte predittore della risposta glicemica, e monitorare il totale dei carboidrati in grammi, utilizzando lo scambio o il conteggio dei carboidrati, rimane una strategia chiave nel raggiungimento del controllo glicemico. Una recente analisi di studi randomizzati controllati che hanno analizzato l'efficacia dell'indice glicemico

(una misura dell'effetto del tipo di carboidrati) sul controllo glicemico complessivo afferma che l'uso di questa tecnica può garantire un beneficio aggiuntivo rispetto alla valutazione della sola quantità dei carboidrati.

Le diete a basso contenuto di carboidrati non sono consigliate nella terapia del diabete. Anche se i carboidrati della dieta sono il determinante principale della glicemia post-prandiale, essi sono un'importante fonte di energia, vitamine idrosolubili, minerali e fibre. Perciò, in accordo con il National Academy of Science-Food and Nutrition Board, si raccomanda un apporto di carboidrati tra il 50 e il 65% delle calorie totali; inoltre, considerato che il cervello e il sistema nervoso centrale hanno un fabbisogno assoluto di glucosio come fonte di energia, non è consigliato un apporto giornaliero di carboidrati <130 g.

La gestione del peso corporeo (36). Il sovrappeso e l'obesità sono strettamente collegati alla comparsa del diabete di tipo 2 e possono complicarne la gestione. L'obesità è inoltre un fattore di rischio indipendente per l'ipertensione, la dislipidemia e la CVD – quest'ultima causa principale di mortalità nei pazienti diabetici. Un moderato calo ponderale migliora il compenso glicemico, riduce il rischio di CVD e può prevenire la comparsa del diabete di tipo 2 nei soggetti con pre-diabete. Il calo ponderale è, inoltre, un'importante strategia terapeutica in tutti i soggetti obesi o in sovrappeso con diabete mellito di tipo 2 o a rischio di sviluppare il diabete. Nella maggior parte dei casi l'approccio principale per ottenere il calo ponderale è la modificazione dello stile di vita, che include una riduzione dell'apporto calorico e un aumento dell'attività fisica. Una moderata riduzione dell'apporto calorico (500-1000 kcal/die) permette una lenta ma progressiva riduzione del peso (0,45-0,90 kg/settimana). Nella maggior parte dei pazienti le diete ipocaloriche dovrebbero garantire almeno 1000-1200 kcal nelle donne e 1200-1600 kcal per gli uomini.

L'attività fisica è un'importante componente di un programma di gestione del peso corporeo. Una regolare attività fisica, di moderata intensità, migliora il mantenimento a lungo termine del peso corporeo. Una regolare attività fisica migliora inoltre la sensibilità insulinica, il controllo glicemico e alcuni fattori di rischio per CVD (ad esempio ipertensione e dislipidemia); una aumentata fitness aerobica riduce il rischio di malattia coronaria (CHD). L'attività fisica raccomandata all'inizio del programma deve essere modesta, basata sulla propensione e sulle capacità del paziente, e deve essere aumentata gradualmente in durata e frequenza a 30-40 min di moderata attività aerobica per 3-5 giorni la settimana, quando possibile. Maggiori livelli di attività fisica di almeno un'ora al giorno di attività moderata (camminata) o 30 min/die di più vigorosa attività (jogging) possono essere necessari per ottenere un'efficace perdita di peso a lungo termine.

Raccomandazioni

- Le persone affette da diabete dovrebbero ricevere, preferibilmente da un dietista con competenze diabetologiche, una MNT individualizzata al fine di raggiungere gli obiettivi terapeutici. (B)
- Sia la quantità (grammi), 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. L'utilizzo dell'indice glicemico può fornire un ulteriore beneficio oltre a quello osservato quando si considera soltanto il totale dei carboidrati (B)

- Le diete a basso contenuto in carboidrati (totale dei carboidrati <130 g/die) non sono consigliate nella terapia del diabete. (E)
- Il calo ponderale è raccomandato per tutti i soggetti adulti in sovrappeso corporeo (BMI 25-29,9) o obesi (≥ 30) che hanno o che sono a rischio di sviluppare il diabete di tipo 2. (E)
- Nella maggior parte dei casi la modificazione dello stile di vita è l'approccio principale per ottenere il calo ponderale, modificazione che include una riduzione dell'apporto calorico e un aumento dell'attività fisica. Una moderata riduzione dell'apporto calorico (500-1000 kcal/die) permette una lenta ma progressiva riduzione del peso (0,45-0,90 kg/settimana). Nella maggior parte dei pazienti le diete ipocaloriche dovrebbero garantire almeno 1000-1200 kcal nelle donne e 1200-1600 kcal per gli uomini. (E)
- L'attività fisica raccomandata all'inizio del programma deve essere modesta, basata sulla propensione e sulle capacità del paziente, per essere aumentata gradualmente in durata e frequenza a 30-45 min di moderata attività aerobica per 3-5 giorni la settimana, quando possibile. Maggiori livelli di attività fisica di almeno un'ora al giorno di attività moderata (camminata) o 30 min/die di più vigorosa attività (jogging) possono essere necessari per ottenere un'efficace perdita di peso a lungo termine. (E)

E. Attività fisica

Le Technical review dell'ADA sull'esercizio fisico nei pazienti affetti da diabete hanno sintetizzato il significato dell'esercizio fisico nel piano terapeutico (37,38). L'esercizio regolare ha dimostrato di poter migliorare il controllo glicemico, di ridurre i fattori di rischio cardiovascolari, di contribuire al calo ponderale e di incrementare il senso di benessere generale. Inoltre, un'attività fisica regolare è in grado di prevenire il diabete di tipo 2 in soggetti ad alto rischio (12,13,16).

Prima di iniziare un programma di attività fisica, i pazienti dovrebbero effettuare una dettagliata valutazione medica con adeguati test diagnostici. Tale valutazione dovrebbe ricercare la presenza di complicanze micro- e macrovascolari che potrebbero essere peggiorate dai programmi di attività fisica (si veda più avanti la sezione riguardante lo screening della CHD). L'identificazione di particolari problemi permetterà di costruire un piano di attività fisica individualizzato che minimizzi il rischio per il paziente.

Le attività fisiche di qualunque livello, incluse le attività nel tempo libero, gli sport ricreativi e le performance agonistiche professionali, possono essere praticate dalle persone affette da diabete che non abbiano complicanze e abbiano un buon compenso glicemico. La capacità di adeguare il regime terapeutico (insulino-terapia e MNT) per permettere una sicura attività fisica è un'importante momento della strategia gestionale.

Raccomandazioni

- Un regolare programma di attività fisica, adattato alla presenza di complicanze del diabete, è consigliato per tutti i pazienti con diabete che siano in grado di attuarlo. (B)

E. Valutazione psicosociale e cura

La situazione psicologica e la condizione sociale possono condizionare la capacità del paziente di adempiere correttamente a tutte le necessità di cura del diabete (39-44); come conseguenza, le condizioni di salute possono essere compromesse. I conflitti familiari che si generano attorno alle necessità di cura sono frequenti e possono interferire con gli esiti del trattamento (45). Ci sono alcune opportunità chiave in cui il clinico può valutare la condizione psicosociale in modo corretto ed efficiente, per poter poi procurare una consulenza appropriata (46).

Opportunità chiave per lo screening della condizione psicosociale si hanno alla diagnosi, durante le visite programmate, durante i ricoveri, all'individuazione di una complicanza, o comunque, a discrezione del curante, qualora si identifichino problemi di controllo glicemico, qualità della vita o di adesione alla cura. 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 (42,44).

Lo screening psicosociale dovrebbe includere, anche se non è limitato a ciò, la valutazione dell'atteggiamento nei confronti della malattia, delle attese nei confronti della gestione medica e degli esiti, dell'affettività/umore, della qualità della vita (in generale e in relazione al diabete), delle risorse economiche, sociali ed emotive (43) e della storia psichiatrica (44,47,48). Deve essere posta una particolare attenzione ai casi di grossolane inadempienze terapeutiche (dovute a se stessi o ad altri) (39,48), depressione con possibilità di autolesionismo (40,41), comparsa di disordini alimentari (49) o di problemi che possano avere una natura organica e comparsa di una condizione cognitiva che riduca significativamente le capacità di giudizio (41). In questi casi si rende immediatamente necessaria una consulenza per una ulteriore valutazione da parte dello specialista di salute mentale con familiarità alle problematiche del diabete; è inoltre raccomandata una valutazione comportamentale delle capacità di gestione della terapia e dei comportamenti volti alla prevenzione delle complicanze del diabete.

È preferibile inserire il trattamento psicologico nell'ambito delle cure abituali piuttosto che attendere l'identificazione di uno specifico problema o il deterioramento del quadro psichico (46). Gli strumenti di screening possono facilitare questo obiettivo e, anche se il clinico può non sentirsi adeguato per il trattamento dei problemi psicologici, l'utilizzo della relazione medico-paziente quale base per un ulteriore trattamento può aumentare le possibilità che il paziente accetti una consulenza da altri servizi. È importante ricordare che il benessere emotivo fa parte della gestione del diabete (47).

Raccomandazioni

- Una valutazione preliminare psicologica e della condizione sociale dovrebbe essere inclusa nella gestione del diabete. (E)
- Lo screening psicosociale dovrebbe includere, anche se non in senso limitativo, la valutazione: dell'atteggiamento nei confronti della malattia, delle attese nei confronti della gestione medica e degli esiti, dell'affettività/umore, della qualità della vita, in

generale e in relazione al diabete, delle risorse economiche, sociali ed emozionali e della storia psichiatrica. (E)

- Quando l'aderenza al regime terapeutico è scarsa è necessario attuare uno screening per i problemi psicosociali come la depressione, i disordini alimentari e il deterioramento cognitivo. (E)
- È preferibile inserire il trattamento psicologico nell'ambito delle cure abituali piuttosto che attendere l'identificazione di uno specifico problema o il deterioramento del quadro psichico. (E)

G. Consulenza per il trattamento del diabete.

Per una varietà di ragioni alcuni diabetici con i loro curanti non raggiungono gli obiettivi di trattamento desiderati (Tabella 6). I questi casi si suggerisce l'intensificazione del trattamento che comprende l'identificazione e la valutazione degli ostacoli alla adesione alla cura, il potenziamento dell'educazione terapeutica adeguata alla cultura del paziente, la cogestione con un team diabetologico, modificazioni della terapia farmacologica, l'inizio o l'intensificazione dell'autocontrollo glicemico, contatti più frequenti con il paziente, e, se il paziente non è seguito da uno specialista, la consulenza di quest'ultimo.

H. Malattie intercorrenti

Lo stress indotto dalle malattie, da un trauma e/o da un intervento chirurgico spesso peggiora il compenso glicemico e può precipitare in una chetoacidosi diabetica (DKA) o in un'iperosmolarità non chetotica. Qualsiasi condizione che conduce a un deterioramento del controllo glicemico richiede un più frequente monitoraggio della glicemia e la ricerca dei corpi chetonici nelle urine e nel sangue. Una malattia con vomito accompagnata da chetosi può indicare una chetoacidosi diabetica (DKA), condizione a rischio della vita che richiede l'immediato intervento medico per prevenire complicanze e morte; la possibilità di una DKA dovrebbe essere sempre presa in considerazione (50). Iperglicemia marcata richiede temporanei aggiustamenti del programma di trattamento e, se accompagnata da chetosi, frequenti interazioni con il team diabetologico. I pazienti trattati con ipoglicemizzanti orali o sola dieta (MNT) possono richiedere un temporaneo trattamento insulinico; deve 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 dovrebbe essere trattato da un medico con esperienza nella gestione del diabete e recenti studi suggeriscono che il raggiungimento di un controllo glicemico molto stretto possa ridurre la mortalità nel periodo immediatamente successivo a un infarto del miocardio (51). Una gestione aggressiva del compenso glicemico con insulina può ridurre la morbilità in soggetti con gravi malattie acute (52).

Per ulteriori informazioni sulla gestione del paziente in ospedale con DKA o iperosmolarità non chetotica, consultare il Position statement dell'ADA *Hyperglycaemic Crisis in Diabetes* (50).

I. Vaccinazioni

l'influenza e la polmonite sono malattie infettive comuni e prevenibili, associate a elevata frequenza di mortalità e morbilità

nelle persone anziane e nei soggetti affetti da patologie croniche. Vi sono pochi studi riguardo alla morbilità e la mortalità dell'influenza e della polmonite pneumococcica specificamente nei pazienti diabetici. Studi osservazionali su pazienti con diverse patologie croniche, incluso il diabete, dimostrano che queste condizioni sono associate a un aumento delle ospedalizzazioni per influenza e sue complicazioni. In uno studio caso-controllo il vaccino dell'influenza ha mostrato di ridurre i ricoveri ospedalieri diabete-correlati del 79% durante le epidemie influenzali (53). Le persone affette da diabete possono essere ad aumentato rischio di sepsi da infezioni pneumococciche ed è stato segnalato che esse abbiano un alto rischio di batteriemia nosocomiale, la quale ha tassi di mortalità del 50%. Sono disponibili vaccini sicuri ed efficaci che possono ridurre notevolmente il rischio delle gravi complicanze di queste malattie (54,55). Vi sono evidenze sufficienti per affermare che i soggetti diabetici abbiano adeguate risposte sierologiche e cliniche a queste vaccinazioni. Il Center for Disease Control's Advisory Committee on Immunization Practices raccomanda la vaccinazione influenzale e pneumococcica per tutti i soggetti con età >65 anni, così come per i soggetti diabetici di ogni età.

Per una completa discussione sulla prevenzione dell'influenza e delle malattie pneumococciche nelle persone affette da diabete consultare la Technical review e il Position statement dell'ADA sull'argomento (56,57).

Raccomandazioni

- Effettuare annualmente la vaccinazione influenzale in tutti i soggetti diabetici. (C)
- Effettuare almeno una volta nella vita una vaccinazione pneumococcica per gli adulti con diabete. Una singola rivaccinazione è raccomandata per i soggetti con età >64 anni che abbiano già effettuato una prima vaccinazione più di 5 anni prima. Altre indicazioni per la rivaccinazione sono la sindrome nefrosica, le malattie renali croniche e le altre condizioni di immunocompromissione, come il trapianto. (C)

VI. PREVENZIONE E GESTIONE DELLE COMPLICANZE DEL DIABETE

A. Malattia cardiovascolare

La CVD è la causa principale di mortalità dei soggetti diabetici ed è anche la principale causa di morbilità e di costi diretti e indiretti della malattia diabetica. Il diabete di tipo 2 è un fattore di rischio indipendente per le patologie macrovascolari e alcune altre comuni condizioni coesistenti (per esempio ipertensione e dislipidemia) sono altrettanti fattori di rischio.

Studi clinici hanno dimostrato che ridurre i fattori di rischio cardiovascolare è efficace nel prevenire o rallentare la CVD. Le evidenze sono sintetizzate nelle sezioni seguenti e discusse in dettaglio nelle Technical review dell'ADA su ipertensione (58), dislipidemia (59), terapia con acido acetilsalicilico (60), sospensione del fumo (61) e nel Consensus statement sulla CHD nei soggetti diabetici (62). Dovrebbe essere posta una particolare enfasi sulla riduzione dei fattori di rischio e il medico dovrebbe prestare particolare attenzione nel rilevare i segni e i sintomi dell'aterosclerosi.

1. Controllo della pressione arteriosa

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

Studi clinici randomizzati hanno dimostrato gli effetti positivi nei soggetti diabetici (riduzione degli eventi coronarici, ictus e nefropatia) dell'abbassamento dei valori pressori a <130 mmHg di sistolica e <80 mmHg di diastolica (63-66). Analisi epidemiologiche dimostrano che nelle persone con diabete valori pressori >115/75 mmHg sono associati ad un incremento della percentuale di eventi cardiovascolari e ad aumentata mortalità (63, 67, 68). Un obiettivo pressorio <130/80 mmHg è quindi ragionevole e può essere ottenuto con sicurezza.

Anche se non esistono studi controllati su dieta ed esercizio fisico nel trattamento dell'ipertensione arteriosa nelle persone affette da diabete, la riduzione dell'apporto sodico e del peso corporeo (quando indicato), l'aumento del consumo di frutta, di vegetali e di latticini a basso contenuto in grassi, la diminuzione del consumo di alcolici e l'aumento dell'attività fisica hanno dimostrato essere efficaci nel ridurre i valori pressori nei soggetti non diabetici (69). Queste strategie non farmacologiche possono modificare positivamente la glicemia e l'assetto lipidico. I loro effetti sugli eventi cardiovascolari non sono ben documentati.

La riduzione dei valori pressori con terapie farmacologiche basate sull'uso di antiipertensivi, inclusi gli ACE-inibitori, gli inibitori del recettore dell'angiotensina (ARB), i β -bloccanti, i diuretici e i calcioantagonisti, si è dimostrata efficace nel ridurre gli eventi cardiovascolari. Numerosi studi indicano che l'ACE-inibitore potrebbe essere superiore al calcioantagonista diidropiridinico (DCCB) nel ridurre gli eventi cardiovascolari (70,71). Inoltre, recenti dati sui soggetti diabetici con nefropatia diabetica hanno documentato un'efficacia superiore degli ARB rispetto ai DCCB nel ridurre gli eventi cardiovascolari (72). Viceversa, nel recente International Verapamil Study (INVEST), comprendente oltre 22.000 soggetti con coronaropatia e ipertensione arteriosa, il verapamil, calcioantagonista non diidropiridinico, ha dimostrato un'efficacia simile al β -bloccante nel ridurre la mortalità cardiovascolare; dato, questo, confermato nel sottogruppo dei soggetti diabetici (73).

Gli ACE-inibitori migliorano gli esiti cardiovascolari nei pazienti ad alto rischio cardiovascolare con o senza ipertensione (74,75). Nei soggetti con scompenso cardiaco congestizio gli ACE-inibitori, rispetto agli ARB, sono associati a migliori risultati clinici. Nello studio LIFE (Losartan Intervention For Endpoint), nel sottogruppo di soggetti diabetici ipertesi con ipertrofia ventricolare sinistra, l'ARB si è dimostrato superiore al β -bloccante nel migliorare gli esiti cardiovascolari (76). La rilevante azione degli ACE-inibitori o degli ARB nei pazienti con

microalbuminuria o insufficienza renale cronica forniscono un ulteriore razionale per il loro utilizzo (si veda la sezione VI.B).

Lo studio ALLHAT (Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial), un ampio studio randomizzato sui differenti trattamenti farmacologici dell'ipertensione arteriosa, non ha rilevato importanti differenze tra una terapia iniziale con clortalidone, amlodipina e lisinopril. I diuretici sono risultati leggermente più efficaci degli altri antiipertensivi, in particolare nel ridurre lo scompenso cardiaco (77). Il braccio dello studio con gli α -litici è stato interrotto precocemente poiché la doxazosina si è dimostrata meno efficace nel ridurre lo scompenso cardiaco rispetto alla terapia diuretica (78).

Prima dell'inizio del trattamento, la pressione arteriosa dovrebbe essere rivalutata entro un mese, al fine di confermare la presenza di ipertensione. Una pressione sistolica ≥ 160 mmHg o una pressione diastolica ≥ 100 mmHg richiede, comunque, l'inizio immediato del trattamento farmacologico. I pazienti con ipertensione dovrebbero essere controllati sino a quando non siano raggiunti gli obiettivi pressori consigliati e quindi controllati quando necessario (63). In questi pazienti, il controllo glicemico e la presenza di altri fattori di rischio cardiovascolare, come l'obesità, la dislipidemia, il fumo, la presenza di microalbuminuria (determinata prima dell'inizio della terapia), dovrebbero essere attentamente valutati e trattati. Molti pazienti richiederanno tre o più farmaci per raggiungere l'obiettivo terapeutico.

Per le donne diabetiche con ipertensione arteriosa cronica in gravidanza è auspicabile il raggiungimento di un valore pressorio di sistolica tra 110-129 mmHg e di diastolica tra 65-79 mmHg, per il possibile effetto positivo a lungo termine sulla salute materna. Valori pressori più bassi possono essere associati a ridotta crescita fetale. Durante la gravidanza il trattamento con ACE-inibitori e ARB è controindicato, poiché possono causare danno fetale. Gli antiipertensivi noti per essere efficaci e sicuri in gravidanza sono: metildopa, labetalolo, diltiazem, clonidina e prazosina. L'uso cronico dei diuretici in gravidanza è stato associato con un riduzione del volume plasmatico materno, che potrebbe ridurre la perfusione uteroplacentare.

Raccomandazioni

Screening e diagnosi

- La pressione arteriosa dovrebbe essere misurata ad ogni visita. I pazienti che hanno valori pressori di sistolica ≥ 130 mmHg o di diastolica ≥ 80 mmHg dovrebbero verificare i valori pressori in un giorno differente. (C)

Obiettivi

- Il trattamento antiipertensivo nei pazienti con diabete dovrebbe garantire una pressione sistolica < 130 mmHg. (B)
- Il trattamento antiipertensivo nei pazienti con diabete dovrebbe garantire una pressione diastolica < 80 mmHg. (B)

Terapia

- I pazienti ipertesi (sistolica ≥ 140 mmHg o diastolica ≥ 90 mmHg) dovrebbero ricevere, oltre a consigli relativi allo stile di vita e ad una terapia comportamentale, una terapia farmacologica. (A)
- Per raggiungere i target pressori è normalmente necessaria una terapia di associazione (due o più agenti a dosi adeguate). (B)

- I pazienti con una pressione sistolica di 130-139 mmHg o una diastolica di 80-89 mmHg dovrebbero modificare lo stile di vita e seguire una terapia comportamentale per un massimo di 3 mesi e poi, se gli obiettivi non sono stati raggiunti, essere trattati con l'aggiunta di un farmaco inibitore del sistema renina-angiotensina. (E)
- La terapia farmacologica iniziale per i pazienti con una pressione $> 140/90$ mmHg dovrebbe essere attuata con una classe di farmaci in grado di ridurre gli eventi cardiovascolari nel paziente diabetico (gli ACE-inibitori, gli ARB, i β -bloccanti, i diuretici e i calcioantagonisti). (A)
- Tutti i pazienti diabetici ipertesi dovrebbero essere trattati con schemi terapeutici che includono un ACE-inibitore o un ARB. Se una di queste due classi non è tollerata, dovrebbe essere sostituita con l'altra. Qualora non si raggiungano i target pressori, si dovrebbe aggiungere un diuretico tiazidico. (E)
- Se vengono utilizzati un ACE-inibitore, un ARB o un diuretico è necessario controllare la funzione renale e i livelli sierici di potassio. (E)
- Mentre non esistono adeguati confronti diretti tra ACE-inibitori e ARB, vi sono studi clinici che sostengono le seguenti affermazioni:
 - Nei pazienti con diabete di tipo 1, con ipertensione e con qualsiasi grado di albuminuria, gli ACE-inibitori si sono dimostrati in grado di ritardare la progressione della nefropatia. (A)
 - Nei pazienti affetti da diabete di tipo 2, ipertensione e microalbuminuria, gli ACE-inibitori e gli ARB si sono dimostrati efficaci nel ritardare la progressione alla macroalbuminuria. (A)
 - Nei pazienti affetti da diabete di tipo 2, ipertensione, microalbuminuria e insufficienza renale, gli ARB si sono dimostrati efficaci nel ritardare la progressione della nefropatia. (A)
- Per le donne diabetiche con ipertensione arteriosa cronica in gravidanza sono indicati, nell'interesse della salute materna a lungo termine e minimizzando il rischio di ridotta crescita fetale, obiettivi pressori di 110-129/65-79 mmHg. Il trattamento con ACE-inibitori e ARB è controindicato in gravidanza. (E)
- Nelle persone ipertese anziane i valori pressori dovrebbero essere ridotti gradatamente al fine di evitare complicazioni. (E)
- I pazienti che non raggiungono i livelli pressori bersaglio nonostante la terapia multifarmacologica dovrebbero essere inviati a consulenza da uno specialista ipertensivologo. (E)
- La misurazione della pressione in ortostatismo dovrebbe essere effettuata nelle persone con diabete e ipertensione quando clinicamente indicata. (E)

2. Dislipidemia e suo trattamento

I pazienti con diabete di tipo 2 hanno una prevalenza aumentata di anomalie lipidiche che contribuiscono alle più alte frequenze di CVD. Il trattamento della dislipidemia, mirato a ridurre il colesterolo LDL, aumentare il colesterolo HDL e a ridurre i trigliceridi, ha dimostrato di poter ridurre il rischio di patologie e di mortalità cardiovascolari nei pazienti diabetici di tipo 2, in particolare in quelli che hanno già avuto un precedente evento cardiovascolare.

Studi clinici in pazienti con diabete che hanno utilizzato gli inibitori dell'HMG (idrossimetilglutaril) CoA reduttasi (statine) hanno ottenuto riduzioni negli eventi coronarici e cerebrovascolari (79-82).

Anche in due studi con il gemfibrozil, derivato dell'acido fibrnico, si è ottenuta una riduzione degli eventi cardiovascolari (83,84). Gli obiettivi per il trattamento della dislipidemia sono presentati nella Tabella 6. Interventi sullo stile di vita che includano la MNT, l'aumento dell'attività fisica, la perdita di peso e la cessazione del fumo potrebbero permettere in alcuni pazienti di raggiungerli. L'intervento nutrizionale dovrebbe essere personalizzato sulla base dell'età del paziente, del tipo di diabete, del trattamento farmacologico, del livello dei lipidi e di altre condizioni mediche e dovrebbe focalizzarsi sulla riduzione degli acidi grassi saturi, del colesterolo, degli acidi grassi insaturi trans. Il controllo glicemico può modificare favorevolmente i livelli plasmatici dei lipidi; in particolare, nei pazienti con spiccata ipertrigliceridemia e scarso compenso glicemico, la riduzione dei valori di glicemia può essere necessaria per controllare l'ipertrigliceridemia.

Il trattamento farmacologico è indicato se vi è una insufficiente risposta alle variazioni dello stile di vita e al miglioramento del compenso glicemico, comunque, in pazienti con CVD clinica e colesterolo LDL >100 mg/dl, la terapia farmacologica deve essere avviata contemporaneamente all'intervento sullo stile di vita.

Analoghe indicazioni dovrebbero ricevere i soggetti con età minore di 40 anni in presenza di aumentato rischio cardiovascolare (cioè, fattori di rischio cardiovascolare aggiuntivi o lunga durata del diabete). Esistono pochissimi dati da trial clinici in questa fascia di età.

L'obiettivo primario della terapia farmacologica è quello di ridurre il colesterolo LDL a concentrazioni <100 mg/dl o permettere una riduzione del 30-40% del colesterolo LDL. I farmaci di prima scelta sono le statine; altri farmaci che abbassano il colesterolo LDL sono l'acido nicotinico [non disponibile in Italia], l'ezetimibe, i sequestranti degli acidi biliari e il fenofibrato (31,85).

Lo Heart Protection Study ha dimostrato che in pazienti diabetici (di età >40 anni e valori di colesterolo >135 mg/dl) una riduzione del 30% del livello di colesterolo LDL iniziale, ottenuta con la simvastatina, era associata a una riduzione di circa il 25% del primo evento cardiovascolare maggiore indipendentemente dal valore basale di colesterolo LDL, dalla preesistenza di malattia vascolare, dal tipo e dalla durata del diabete o dall'adeguatezza del controllo glicemico (82). Analogamente, nel Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS) soggetti diabetici randomizzati al trattamento con 10 mg/die di atorvastatina hanno ottenuto una riduzione degli eventi cardiovascolari, compreso l'ictus (86).

Recenti studi clinici in pazienti ad alto rischio, come i soggetti con sindromi coronariche acute o precedenti eventi cardiovascolari (87-89), hanno dimostrato che una terapia più aggressiva con alte dosi di statina finalizzata a raggiungere un valore di colesterolo LDL <70 mg/dl riduce l'incidenza di ulteriori eventi. Il rischio di effetti collaterali con l'uso di alte dosi di statine è, in questi soggetti ad alto rischio, adeguatamente compensato dal beneficio terapeutico. Dunque, una riduzione del colesterolo LDL a valori <70 mg/dl può essere presa in considerazione in soggetti ad altissimo rischio con CVD conclamata (85).

Sono disponibili relativamente pochi dati sulla terapia ipolipemizzante nei soggetti affetti da diabete di tipo 1. Nello HPS

circa 600 diabetici di tipo 1 hanno ottenuto una riduzione del rischio proporzionalmente simile, ma non statisticamente significativa, a quella ottenuta nei diabetici di tipo 2. Pur in presenza di dati non definitivi, anche nei diabetici di tipo 1 dovrebbero essere adottate le strategie terapeutiche proposte nei diabetici di tipo 2, in particolare in presenza di fattori di rischio cardiovascolare aggiuntivo o delle caratteristiche della sindrome metabolica.

Se il colesterolo HDL è <40 mg/dl e il colesterolo LDL è tra 100 e 129 mg/dl potrebbero essere utilizzati un derivato dell'acido fibrnico o la niacina. La niacina [che ricordiamo non essere disponibile in Italia] è il farmaco più efficace nell'incrementare il colesterolo HDL, ma ad alte dosi può aumentare la glicemia. Studi più recenti dimostrano che dosi basse (750-2000 mg/die) migliorano in modo significativo colesterolo LDL, HDL e trigliceridi con modeste variazioni nella glicemia, facilmente correggibili con variazioni della terapia ipoglicemizzante (90,91).

La terapia combinata – con statine e un fibrato o statine e niacina – può essere efficace nei pazienti che necessitano del trattamento di tutte e tre le frazioni lipidiche, anche se questa combinazione è associata con un aumento del rischio di alterazione dei livelli delle transaminasi epatiche, di miosite o di rabdomiolisi. Il rischio di rabdomiolisi sembra essere minore quando le statine sono associate al fenofibrato rispetto al gemfibrozil. Vi è inoltre un rischio di incremento della creatinemia, in particolare con il fenofibrato. È importante sottolineare che i trial clinici con fibrati e niacina hanno dimostrato vantaggi, in termini di tolleranza, in soggetti che non erano in trattamento con statine, ma che non vi sono dati disponibili sulla riduzione degli eventi con queste combinazioni. Il rischio può essere più grande in pazienti trattati con la combinazione di questi farmaci con alte dosi di statina.

Raccomandazioni

Screening

- Nei pazienti adulti valutare l'assetto lipidico almeno annualmente, e più spesso se è necessario raggiungere gli obiettivi. Nell'adulto con valori lipidici a basso rischio (colesterolo LDL <100 mg/dl, colesterolo HDL >50 mg/dl e trigliceridi <150 mg/dl) ripetere l'assetto lipidico ogni 2 anni. (E)

Raccomandazioni terapeutiche e obiettivi

- È stato dimostrato che focalizzare le modificazioni dello stile di vita sulla riduzione dell'assunzione di grassi saturi e di colesterolo, sulla perdita di peso, sull'aumento dell'attività fisica e sulla cessazione del fumo migliora l'assetto lipidico nei pazienti diabetici. (A)
- Nelle persone con diabete, età >40 anni, con un colesterolo totale \geq 135 mg/dl, senza CVD conclamata, si raccomanda una terapia con statina che riduca del 30-40% il livello di colesterolo LDL indipendentemente dai suoi livelli prima del trattamento. L'obiettivo primario è ridurre il colesterolo LDL <100 mg/dl. (A)
- Nelle persone con diabete, età <40 anni senza CVD conclamata, ma con aumentato rischio (dovuto a altri fattori di rischio cardiovascolare o alla lunga durata del diabete), che non raggiungano gli obiettivi lipidici con la sola modificazione dello stile di vita è appropriata l'aggiunta di una terapia farmacologica e l'obiettivo primario è un colesterolo LDL <100 mg/dl. (C)

- Le persone con diabete e CVD conclamata sono ad alto rischio per ulteriori eventi cardiovascolari e dovrebbero essere trattate con una statina. (A)
- Un obiettivo di colesterolo LDL <70 mg/dl, utilizzando una statina ad alte dosi, è un'opzione terapeutica nei soggetti ad alto rischio con diabete e CVD conclamata. (B)
- Abbassare i trigliceridi a <150 mg/dl e aumentare il colesterolo HDL a >40 mg/dl. Nelle donne deve essere considerato un obiettivo per il colesterolo HDL più alto di 10 mg (>50 mg/dl). (C)
- Abbassare i trigliceridi e aumentare il colesterolo HDL con un fibrato si associa a una riduzione degli eventi cardiovascolari in pazienti con CVD clinica, basso colesterolo HDL e valori di colesterolo LDL vicini alla norma. (A)
- La terapia combinata con statine e fibrati o niacina può essere necessaria per raggiungere gli obiettivi lipidici anche se tale associazione non è stata valutata in studi di outcome sia per la riduzione degli eventi CVD, sia per la sicurezza. (E)
- Le statine sono controindicate in gravidanza. (E)

3. Farmaci antiaggreganti piastrinici

L'uso dell'aspirina nel diabete è stato riesaminato in dettaglio nella Technical review (60) e nel Position statement (92) dell'ADA. L'aspirina è stata raccomandata come terapia di prevenzione primaria (93, 94) e secondaria degli eventi cardiovascolari in soggetti diabetici e non diabetici. Un'ampia metanalisi e numerosi studi clinici hanno dimostrato l'efficacia dell'utilizzo dell'aspirina come misura preventiva per gli eventi cardiovascolari, come l'ictus e l'infarto del miocardio. Molti studi hanno dimostrato una riduzione di circa il 30% dell'infarto del miocardio e del 20% dell'ictus in un'ampia tipologia di pazienti, che include pazienti giovani e di mezza età, pazienti con o senza storia di CVD, maschi e femmine e pazienti con ipertensione. Le dosi utilizzate nella maggior parte degli studi clinici variano tra i 75 e i 325 mg/die. Non ci sono evidenze a supporto di una specifica dose, ma utilizzare il più basso dosaggio possibile può aiutare a ridurre gli effetti collaterali. Non ci sono prove per una specifica età da cui partire con la terapia, ma in età <30 anni l'aspirina non è stata studiata.

Il clopidogrel ha dimostrato di ridurre l'incidenza di CVD negli individui diabetici (95). Dovrebbe essere considerata come terapia aggiuntiva nei soggetti a elevato rischio o come terapia alternativa in pazienti che non tollerano l'aspirina.

Raccomandazioni

- Utilizzare l'aspirina (75-162 mg/die) come strategia di prevenzione secondaria nei pazienti diabetici con una storia di infarto del miocardio, di bypass vascolari, di ictus o di attacchi ischemici transitori, vasculopatia arteriosa periferica, claudicatio e/o angina. (A)
- Utilizzare l'aspirina (75-162 mg/die) come strategia di prevenzione primaria nei pazienti diabetici di tipo 2 con aumentato rischio cardiovascolare, comprendendo quelli che hanno più di 40 anni di età o quelli che hanno fattori di rischio addizionali (familiarità positiva per CVD, ipertensione, fumo, dislipidemia, albuminuria). (A)
- Utilizzare l'aspirina (75-162 mg/die) come strategia di prevenzione primaria nei pazienti diabetici di tipo 1 con aumentato

rischio cardiovascolare, comprendendo quelli che hanno più di 40 anni di età o quelli che hanno fattori di rischio addizionali (familiarità positiva per CVD, ipertensione, fumo, dislipidemia, albuminuria). (C)

- Le persone con allergia all'aspirina, tendenza al sanguinamento, in terapia anticoagulante, che hanno avuto un recente sanguinamento gastrointestinale o che hanno malattie epatiche clinicamente attive non sono candidate alla terapia con aspirina. Nei pazienti ad alto rischio, in alternativa all'aspirina, possono essere ragionevolmente utilizzati altri farmaci antiaggreganti. (E)
- La terapia con aspirina non dovrebbe essere prescritta nei soggetti con età inferiore ai 21 anni a causa del rischio aumentato di sindrome di Reye, che si associa all'uso dell'aspirina in questa fascia d'età. Non vi sono studi sulla popolazione con età <30 anni. (E)

4. Cessazione del fumo

Le pubblicazioni su fumo e diabete sono state riesaminate in dettaglio nelle Technical review (61) e nel Position statement (96) dell'ADA sulla cessazione del fumo. Un'ampia messe di evidenze ricavate da studi epidemiologici, caso-controllo e di coorte forniscono una documentazione convincente sul legame causale tra fumo di sigaretta e rischi per la salute. Negli USA il fumo di sigaretta contribuisce a una morte su cinque ed è la più importante causa modificabile di morte prematura. Molti dei precedenti lavori che hanno documentato l'impatto del fumo sulla salute non hanno analizzato separatamente i dati negli individui con diabete, a suggerire che il rischio sia almeno equivalente a quello della popolazione generale. Altri studi sui soggetti diabetici hanno dimostrato un aumentato rischio di morbidità e di rischio di morte prematura associato con lo sviluppo di complicanze macrovascolari tra i fumatori. Il fumo è inoltre correlato con lo sviluppo precoce delle complicanze microvascolari del diabete e può svolgere un ruolo nello sviluppo del diabete di tipo 2.

Un largo numero di studi clinici randomizzati hanno dimostrato l'efficacia e la costo-efficacia del counseling nella modificazione dell'abitudine al fumo. Tali studi, insieme ad altri specifici trial su soggetti diabetici, suggeriscono che il counseling per la sospensione del fumo è efficace nel ridurre il consumo di tabacco (97,98).

La routinaria ed esauriente valutazione dell'abitudine al fumo è importante come mezzo per prevenirlo e favorirne la cessazione. Particolari situazioni dovrebbero includere la valutazione del livello di dipendenza dalla nicotina, che è associato alle difficoltà nello smettere e alla ricaduta.

Raccomandazioni

- Consigliare a tutti i pazienti di non fumare. (A)
- Includere il counseling alla sospensione del fumo e altre forme di trattamento come componente routinaria della cura del diabete. (B)

5. Screening e trattamento della cardiopatia coronarica

Lo screening e il trattamento della CHD sono stati riesaminati in dettaglio nel Consensus statement (62) dell'ADA sulla cardiopatia coronarica nelle persone affette da diabete. In occasione della visita iniziale e nel successivo follow-up, allo scopo di

identificare la presenza di CHD nei pazienti diabetici che non presentino sintomi chiari o suggestivi per coronaropatia (CAD), è consigliato un approccio basato sui fattori di rischio. Un recente studio ha concluso che l'utilizzo delle attuali linee-guida non è in grado di identificare una percentuale significativa di pazienti con ischemia silente (99).

I fattori di rischio cardiovascolari, che includono la dislipidemia, l'ipertensione, il fumo, l'anamnesi positiva per malattia coronarica prematura e la presenza di micro- o macroalbuminuria, devono essere valutati almeno annualmente e trattati singolarmente. I pazienti con aumentato rischio di CHD dovrebbero ricevere la terapia con aspirina ed in essi può essere giustificato l'utilizzo di un ACE-inibitore.

Sono candidati all'esecuzione di un test diagnostico cardiaco da stress i pazienti con: 1) sintomi cardiaci tipici o atipici; e 2) con alterato elettrocardiogramma (ECG) a riposo. Sono candidati all'esecuzione di un test di screening cardiaco da stress i pazienti con: 1) anamnesi di patologie arteriose occlusive dei tronchi periferici o delle carotidi; 2) stile di vita sedentario, età >35 anni e programma di avvio di attività fisica intensa; e 3) due o più dei fattori di rischio sopracitati.

Le evidenze disponibili suggeriscono che i test non invasivi possano migliorare la valutazione del rischio futuro di CHD. Non c'è, comunque, un'evidenza chiara che tali test in pazienti con fattori di rischio ma asintomatici migliorino gli outcome o conducano a un migliore utilizzo delle terapie (100).

I pazienti con ECG da sforzo anormale e i pazienti impossibilitati a effettuare un test da sforzo necessitano di test addizionali o alternativi. La scintigrafia miocardica e l'ecocardiografia da stress sono attualmente considerate come valide procedure di secondo livello. Il consulto con un cardiologo è consigliato per ulteriori approfondimenti.

Raccomandazioni

- Nei pazienti con età >55 anni, con o senza ipertensione ma con un altro fattore di rischio cardiovascolare (anamnesi positiva per CVD, dislipidemia, microalbuminuria, fumo), al fine di ridurre il rischio di eventi cardiovascolari dovrebbe essere prescritto un ACE-inibitore (se non controindicato). (A)
- Nei pazienti con pregresso infarto del miocardio o in pazienti che sono sottoposti a chirurgia maggiore, prendere in considerazione l'aggiunta del β -bloccante allo scopo di ridurre la mortalità. (A)
- Inviare i pazienti con segni e sintomi di CVD o con test non invasivi per CAD positivi a un cardiologo per ulteriori approfondimenti. (E)
- Nei soggetti asintomatici valutare i fattori di rischio stratificando i pazienti per il rischio a 10 anni, quindi trattare conseguentemente i fattori di rischio. (B)
- Prescrivere un test da sforzo nei pazienti asintomatici sulla base dei criteri sopra definiti. La diagnosi di CAD potrebbe includere un ECG da sforzo e/o un'ecocardiografia da stress e/o una scintigrafia miocardica. (E)
- Nei pazienti con trattamento per scompenso cardiaco congestizio l'uso della metformina è controindicato. I tiazolidinedioni sono associati a ritenzione di liquidi e il loro uso potrebbe essere complicato da scompenso cardiaco congestizio. Prescrivere con cautela i tiazolidinedioni nelle seguenti situazioni: scom-

penso cardiaco congestizio noto o presenza di altre patologie cardiache, pregresso edema, terapia insulinica. (C)

B. Screening e trattamento della nefropatia diabetica

La nefropatia diabetica si manifesta nel 20-40% dei pazienti diabetici ed è la principale singola causa di nefropatia allo stadio terminale (ESRD). Un'albuminuria persistente i cui valori sono compresi tra 30-299 mg/24 ore (microalbuminuria) è considerata lo stadio più precoce della nefropatia diabetica nel diabete di tipo 1 e un marker per lo sviluppo della nefropatia nel diabete di tipo 2; la microalbuminuria è inoltre un ben definito marker di aumentato rischio di CVD (101,102).

I pazienti con microalbuminuria che progrediscono verso la macroalbuminuria (≥ 300 mg/24 ore) probabilmente evolveranno nell'arco di alcuni anni verso la ESRD (103,104). In questi ultimi anni diversi interventi terapeutici si sono dimostrati efficaci nel ridurre il rischio e rallentare la progressione della malattia renale.

La gestione intensiva del diabete, con l'obiettivo di raggiungere valori quanto più possibili vicini alla normoglicemia, si è dimostrata, in ampi studi prospettici randomizzati, in grado di ritardare l'insorgenza di microalbuminuria e la progressione dallo stato microalbuminurico a quello della macroalbuminuria nei pazienti con diabete di tipo 1 (105,106) e di tipo 2 (23,24). LUKPDS ha fornito una forte evidenza che il controllo della pressione arteriosa può ridurre l'evoluzione della nefropatia (64). Inoltre, ampi studi prospettici randomizzati in pazienti diabetici di tipo 1 hanno dimostrato che ottenere livelli pressori sistolici <140 mmHg utilizzando la terapia con ACE-inibitori fornisce un beneficio selettivo rispetto alle altre classi di antiipertensivi, ritarda la progressione dallo stato microalbuminurico a quello della macroalbuminuria e può rallentare il declino della filtrazione glomerulare (GFR) nei pazienti con macroalbuminuria (64,107-109).

Ad ulteriore supporto dell'uso di tali farmaci nei pazienti con microalbuminuria, gli ACE-inibitori si sono dimostrati in grado di ridurre l'incidenza di grave CVD (per esempio infarto del miocardio, ictus, morte) (74). Gli ARB hanno anch'essi dimostrato di ridurre la progressione dalla microalbuminuria alla macroalbuminuria così come alla ESRD nei pazienti con diabete di tipo 2 (110-112). Alcune evidenze indicano che gli ARB rispetto agli ACE-inibitori abbiano una minor effetto iperkaliemizzante nei pazienti con nefropatia (73). Per quanto riguarda il rallentamento della progressione della nefropatia, l'uso di DCCB come terapia iniziale non si è dimostrata più efficace del placebo. Il loro uso nella nefropatia dovrebbe essere limitato al ruolo di terapia addizionale per ottenere un abbassamento dei valori pressori in pazienti già trattati con ACE-inibitori o ARB (72). Nel quadro di albuminuria o nefropatia nei pazienti in cui non sono tollerati gli ACE-inibitori e/o gli ARB per il controllo dei valori pressori è possibile considerare l'uso di non DCCB, β -bloccanti o diuretici (73,113).

Una metanalisi di numerosi piccoli studi ha dimostrato che la restrizione proteica può essere di beneficio in alcuni pazienti nei quali la nefropatia sembra progredire indipendentemente dal controllo glicemico e pressorio ottimale (114).

Lo screening per la microalbuminuria può essere effettuato con tre modalità: 1) misurazione del rapporto albumina/creatinina su un campione occasionale di urina (metodo preferito); 2) raccolta delle 24 ore con creatinina che permette la valutazione contemporanea delle clearance della creatinina; 3) raccolta temporizzata (per esempio su 4 ore o durante la notte).

L'analisi sul campione occasionale di urine per il rapporto albumina/creatinina è raccomandata dalla maggior parte delle autorità scientifiche (115,116). Le altre due alternative (raccolta su 24 ore e raccolta temporizzata) sono raramente necessarie. La misurazione di un campione di urine per il dosaggio della sola albumina senza il dosaggio contemporaneo della creatinuria, sia mediante dosaggio immunologico, sia mediante test su striscia specifico per la microalbuminuria, è meno costoso ma è suscettibile di falsi positivi e di falsi negativi per le possibili variazioni della concentrazione urinaria dovute all'idratazione o ad altri fattori.

Prima di considerare un soggetto come microalbuminurico è necessario riscontrare valori elevati in almeno due su tre test misurati nell'arco temporale di 6 mesi. Per le definizioni delle anomalie dell'escrezione di albuminuria si veda la Tabella 8.

Lo screening per la microalbuminuria è indicato nelle gravidanze complicate dal diabete, poiché la microalbuminuria in assenza di infezioni delle vie urinarie è un forte predittore di sopraggiunta preeclampsia. In presenza di macroalbuminuria o di proteinuria allo stick per le urine sono indicati la stima del GFR con la creatinemia o la clearance creatinica, al fine di definire lo stadio della malattia renale, e altri test che possono essere necessari per diagnosticare la condizione di preeclampsia.

È possibile calcolare la stima del GFR (eGFR) dal valore di creatinemia ematica utilizzando l'equazione di Cockcroft e Gault modificata da Levey e quindi definire lo stadio della malattia renale (117). È disponibile in rete il calcolatore dell'eGFR all'indirizzo: www.kidney.org/professionals/dogifgfr_calculator.cmf.

Il ruolo del controllo annuale della microalbuminuria è meno chiaro dopo che è stata posta diagnosi di microalbuminuria, avviata la terapia con ACE-inibitori o ARB e tenuta negli obiettivi la pressione arteriosa. La maggior parte degli esperti, comunque, concorda nel raccomandare una continua sorveglianza sia per valutare la risposta alla terapia, sia per seguire la progressione della malattia. Alcuni esperti affermano che riportare i valori di microalbuminuria nella o vicino alla normalità, se possibile,

può migliorare la prognosi renale e cardiovascolare; tale approccio non è stato formalmente valutato in trial prospettici.

Va presa in considerazione la consulenza ad un medico esperto di nefropatia diabetica quando il GFR è $<60 \text{ ml}\cdot\text{min}^{-1}\cdot 1,73 \text{ m}^{-2}$ o se vi sono difficoltà nella gestione dell'ipertensione o dell'iperkaliemia.

È consigliata 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 dimostrato di ridurre i costi, di migliorare la qualità della cura e di ritardare l'ingresso in dialisi (118). Per una completa analisi del trattamento della nefropatia si consiglia la lettura del Position statement dell'ADA *Diabetic nephropathy* (119).

Raccomandazioni

Raccomandazioni generali

- Ottimizzare il compenso glicemico per ridurre il rischio e/o rallentare la progressione della nefropatia. (A)
- Ottimizzare il controllo pressorio per ridurre il rischio e/o rallentare la progressione della nefropatia. (A)

Screening

- Effettuare la ricerca della microalbuminuria annualmente nel diabete di tipo 1 con durata del diabete >5 anni e in tutti i diabetici di tipo 2 alla diagnosi e durante la gravidanza. (E)

Terapia

- Nel trattamento della micro- e della macroalbuminuria dovrebbero essere utilizzati o gli ACE-inibitori o gli ARB, ad eccezione che in gravidanza. (A)
- Mentre non esistono adeguati confronti diretti tra ACE-inibitori e ARB, vi sono trial a supporto di ognuna delle seguenti affermazioni:
 - Nei pazienti con diabete di tipo 1 con ipertensione e qualsiasi grado di albuminuria, gli ACE-inibitori hanno dimostrato di poter rallentare la progressione della nefropatia. (A)
 - Nei pazienti con diabete di tipo 2 con ipertensione e microalbuminuria, gli ACE-inibitori e gli ARB hanno dimostrato di poter rallentare la progressione a macroalbuminuria. (A)
 - Nei pazienti con diabete di tipo 2 con ipertensione, macroalbuminuria e insufficienza renale (creatinemia $>1,5 \text{ mg/dl}$), gli ARB hanno dimostrato di rallentare la progressione della nefropatia. (A)
 - Se una delle due classi non è tollerata dovrebbe essere sostituita con l'altra. (E)
- In presenza di nefropatia iniziare la restrizione proteica a $\leq 0,8 \text{ g}$ per kg di peso corporeo pro die (circa il 10% delle calorie giornaliere), quantitativo di proteine alimentari correntemente raccomandato per gli adulti. Una ulteriore riduzione potrebbe essere utile nel rallentare il declino del GFR in pazienti selezionati. (B)
- L'uso dei DCCB come terapia iniziale non è più efficace del placebo nel rallentare la progressione della nefropatia. Il loro uso nella nefropatia dovrebbe essere limitato al ruolo di terapia addizionale per ottenere un ulteriore abbassamento dei valori pressori in pazienti già trattati con ACE-inibitori o ARB. (B)
- Nell'ambito della albuminuria o della nefropatia, per il controllo dei valori pressori è possibile considerare l'uso di non DCCB, β -bloccanti o diuretici nei pazienti in cui non sono tollerati gli ACE-inibitori e/o gli ARB. L'uso dei non DCCB può ridurre la

Tabella 8. Definizioni di anomalie nell'escrezione di albumina

Categoria	Raccolta occasionale ($\mu\text{g}/\text{mg}$ creatinina)
Normale	<30
Microalbuminuria	30-299
Macroalbuminuria	300

A causa della variabilità dell'escrezione urinaria di albumina, prima di classificare un paziente in una di queste categorie diagnostiche dovrebbero risultare anormali due campioni su tre raccolti in un periodo compreso tra 3 e 6 mesi. L'attività fisica durante le 24 ore, infezioni, febbre, insufficienza cardiaca congestizia, iperglicemia marcata e ipertensione marcata possono innalzare l'escrezione urinaria di albumina.

microalbuminuria nei soggetti diabetici, anche in gravidanza. (E)

- Se vengono utilizzati in terapia ACE-inibitori, ARB o diuretici, monitorare il livello di kaliemia. (B)
- Prendere in considerazione la consulenza ad un medico esperto in nefropatia diabetica quando il GFR è $<60 \text{ ml}\cdot\text{min}^{-1}\cdot 1,73 \text{ m}^{-2}$ o se vi sono difficoltà nella gestione dell'ipertensione o dell'iperkaliemia. (B)

C. Screening e trattamento della retinopatia diabetica

La retinopatia diabetica è una complicanza vascolare altamente specifica del diabete sia di tipo 1 sia di tipo 2. La sua prevalenza è strettamente correlata alla durata del diabete e – complessivamente – può considerarsi come la più frequente causa di nuovi casi di cecità tra gli adulti di età compresa tra 20-74 anni.

In ampi studi prospettici randomizzati è stato dimostrato che la gestione intensiva del diabete, con lo scopo del raggiungimento di valori vicini alla normoglicemia previene e/o ritarda l'inizio della retinopatia diabetica (22-24). In aggiunta alla glicemia, molti altri fattori sembrano aumentare il rischio di retinopatia. La presenza di nefropatia è associata con la retinopatia. L'ipertensione arteriosa è un ben definito fattore di rischio per lo sviluppo di edema maculare ed è associata alla presenza di retinopatia diabetica proliferante (PDR). L'abbassamento dei valori pressori, come dimostrato dall'UKPDS, ha dimostrato di ridurre la progressione della retinopatia. Molti studi caso-controllo e prospettici controllati hanno segnalato che la gravidanza nel diabete di tipo 1 può aggravare la retinopatia (119a). Durante la gravidanza e nel primo anno dopo il parto, la retinopatia può subire un transitorio peggioramento; la fotocoagulazione laser può minimizzare questo rischio (120).

I pazienti con diabete di tipo 1 dovrebbero avere una prima valutazione del fundus oculi in dilatazione, eseguita da un oculista o da un optometrista, entro 5 anni dall'insorgenza del diabete. I pazienti con diabete di tipo 2 dovrebbero avere una valutazione iniziale del fundus dilatato, sempre da parte di un oculista o di un optometrista, subito dopo la diagnosi di diabete. I successivi esami, in entrambi i tipi di diabete, dovrebbero essere ripetuti annualmente da un oculista o un optometrista specializzati ed esperti nel diagnosticare la presenza di retinopatia diabetica e capaci di curarne la gestione. Una valutazione meno frequente (ogni 2-3 anni) può essere presa in considerazione con il parere di un oculista (121-123), in presenza di fundus normale. Se la retinopatia è in progressione, l'esame oculistico dovrà essere effettuato più frequentemente.

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

Il DRS ha valutato se la fotocoagulazione sistemica (panretinica) poteva ridurre il rischio di perdita della vista nella PDR. Una perdita di vista di grado severo (cioè un'acuità uguale a 5/200 o meno) si poteva notare nel 15,9% degli occhi non trat-

tati, contro il 6,4% di quelli trattati. Il beneficio era più ampio fra i pazienti le cui valutazioni basali rilevavano caratteristiche ad alto rischio (HRC) (principalmente neovascolarizzazione a livello del disco o emorragie a livello del vitreo con neovascolarizzazione retinica). Il 26% degli occhi con HRC appartenenti al gruppo di controllo progrediva verso una severa perdita del visus rispetto allo 11% di quelli trattati. Dato il rischio di una modesta perdita dell'acuità visiva e di una contrazione del campo visivo derivante dalla chirurgia laser panretinica, tale terapia è stata consigliata principalmente per gli occhi che si avvicinano o raggiungono le caratteristiche di alto rischio.

L'ETDRS ha stabilito il beneficio della fotocoagulazione focale laser negli occhi con edema maculare, in particolare in quelli con edema maculare clinicamente significativo. In pazienti con edema maculare clinicamente significativo dopo 2 anni il 20% degli occhi non trattati avevano un raddoppio dell'angolo visivo (per esempio da 20/50 a 20/100) rispetto all'8% degli occhi trattati. Altri risultati dall'ETDRS indicano che, se viene eseguito comunque un accurato follow-up, la fotocoagulazione panretinica non è indicata per occhi con retinopatia diabetica moderata non proliferativa (NPDR). Quando la retinopatia è più grave, la fotocoagulazione sistemica dovrebbe essere presa in considerazione e, solitamente, non dovrebbe essere ritardata, se l'occhio ha raggiunto lo stadio ad alto rischio di proliferazione. Nei pazienti in cui il diabete insorge tardivamente e che hanno una NPDR severa o una PDR non ad alto rischio, il pericolo di una grave perdita del visus e di una vitrectomia si riduce di circa il 50% quando viene praticata una fotocoagulazione laser in questi stadi precoci di retinopatia.

La fotocoagulazione laser sia nel DRS che nell'ETDRS è risultata efficace nel ridurre il rischio di un'ulteriore perdita della vista, ma generalmente non è risultata efficace nel far recuperare l'acuità visiva già diminuita. Quest'effetto preventivo, associato al fatto che i pazienti con PDR o edema maculare possono essere asintomatici, fornisce un forte supporto alla necessità di un programma di screening per la retinopatia diabetica.

Per una dettagliata rassegna delle evidenze e una ulteriore discussione si propone la lettura della Technical review e dei Position statement dell'ADA sull'argomento (119a,124,125).

Raccomandazioni

Raccomandazioni generali

- Ottimizzare il compenso glicemico può effettivamente ridurre il rischio e la progressione della retinopatia. (A)
- Ottimizzare il controllo pressorio può ridurre il rischio e la progressione della retinopatia. (A)
- La terapia con aspirina non previene la retinopatia diabetica e non aumenta il rischio di emorragie. (A)

Screening

- Adulti con diabete di tipo 1 dovrebbero avere una prima valutazione del fundus oculi in dilatazione, eseguita da un oculista o da un optometrista, entro 5 anni dall'insorgenza del diabete. (B)
- Pazienti con diabete di tipo 2 dovrebbero avere una prima valutazione del fundus oculi in dilatazione, eseguita da un oculista o da un optometrista, subito dopo la diagnosi di diabete. (B)

- I successivi esami, in entrambi i tipi di diabete, dovrebbero essere ripetuti annualmente da un oculista o da un optometrista specializzati ed esperti nel diagnosticare la presenza di retinopatia diabetica e capaci di curarne la gestione. Una valutazione meno frequente (ogni 2-3 anni) può essere presa in considerazione su indicazione di un oculista. Se la retinopatia è in progressione, l'esame dovrà essere effettuato più frequentemente. (B)
- Le donne diabetiche che pianificano una gravidanza dovrebbero essere sottoposte a un esame completo dell'occhio ed essere informate sui rischi dello sviluppo o della progressione della retinopatia diabetica. Le donne diabetiche in gravidanza dovrebbero essere sottoposte a un esame completo nel primo trimestre e al follow-up durante l'intera gravidanza e nel primo anno dopo il parto. Queste linee-guida non vanno applicate a quelle donne che sviluppano il GDM perché esse non sono ad alto rischio di sviluppare una retinopatia diabetica. (B)

Trattamento

- La terapia laser può ridurre il rischio di perdita della vista nei pazienti con lesioni retiniche ad alto rischio (HRC). (A)
- Inviare sollecitamente i pazienti con qualsiasi livello di edema maculare, NPDR severa o qualsiasi PDR alla valutazione di un oculista, che sia preparato ed esperto nella gestione della retinopatia diabetica. (A)

D. Cura del piede

Le amputazioni e le ulcere del piede sono le più comuni conseguenze della neuropatia diabetica e le maggiori cause di mobilità e disabilità nei pazienti diabetici. La diagnosi precoce e la gestione dei fattori di rischio indipendenti per le ulcere e le amputazioni possono prevenire o ritardare gli esiti sfavorevoli.

Il rischio di ulcere o amputazioni è aumentato nei pazienti che hanno il diabete da più di 10 anni, che sono maschi, che hanno uno scarso controllo glicemico o che hanno complicanze cardiovascolari, retiniche o renali. Le seguenti condizioni di rischio correlate al piede sono associate ad un incremento del rischio di amputazione:

- neuropatia periferica con perdita della sensibilità protettiva;
- alterazioni biomeccaniche (in presenza di neuropatia);
- segni di un'aumentata pressione di appoggio (eritema, emorragie al di sotto di callosità);
- deformità ossee;
- vasculopatia periferica (polsi pedidi ridotti o assenti);
- anamnesi positiva per ulcere o amputazioni;
- grave patologia delle unghie.

Tutti i soggetti diabetici dovrebbero essere sottoposti a un completo esame del piede almeno una volta all'anno allo scopo di identificare le condizioni ad alto rischio di lesioni. Tale esame dovrebbe includere una valutazione della sensibilità protettiva, dell'anatomia e della biomeccanica del piede, dello stato vascolare e dell'integrità della cute. I pazienti che presentano una o più condizioni ad alto rischio dovrebbero essere valutati più frequentemente per lo sviluppo di fattori di rischio addizionali. I soggetti con neuropatia dovrebbero essere sottoposti a esame ispettivo dei piedi ad ogni visita medica.

La valutazione dello stato neurologico nei soggetti a basso rischio dovrebbe includere una valutazione quantitativa delle

soglia somatosensitiva, usando il monofilamento di Semmes-Weinstein 5,07 (10 g). La cute dovrebbe essere valutata per la sua integrità, specialmente fra le dita e sotto le teste metatarsali. La presenza di eritema, calore, formazione di callosità può indicare aree di danno tissutale con imminente lesione. Dovrebbero essere inoltre valutate le deformità ossee, la limitazione articolare e i problemi nella deambulazione e nell'equilibrio.

I soggetti con neuropatia o con un evidente aumento della pressione plantare devono essere adeguatamente trattati con calzature da passeggio o scarpe da ginnastica di forma e misura adatte. I pazienti dovrebbero essere educati sulle conseguenze della perdita di sensibilità e sulle possibilità di sostituirla nella sorveglianza delle lesioni precoci con altre modalità di valutazione (palpazione manuale, ispezione visiva).

I soggetti con segni di aumentata pressione plantare (per esempio presenza di callosità, eritema, calore o dimostrazione attraverso la misurazione) dovrebbero usare calzature che ammortizzino e ridistribuiscono la pressione. I calli possono essere rimossi con un bisturi da uno specialista della cura del piede o da altre figure professionali con esperienza e addestramento specifico. Le persone con deformità ossee (per esempio dita del piede a martello, prominenza delle teste metatarsali, borsite dell'alluce, ecc.) possono aver bisogno di scarpe molto larghe o profonde. Le persone con gravi deformazioni delle ossa (per esempio piede di Charcot) possono aver bisogno di calzature su misura.

Lo screening iniziale per la vasculopatia periferica (PAD) dovrebbe includere una valutazione anamnestica per la claudicatio e la valutazione dei polsi pedidi. In considerazione che molti dei pazienti con PAD sono asintomatici può essere indicata la valutazione dell'indice caviglia-braccio (ABI). Le persone con sintomi di claudicatio o con ABI positivo dovrebbero ricevere un ulteriore studio vascolare ed essere valutati per l'avvio all'esercizio fisico e ai farmaci o per opzioni chirurgiche (126).

I pazienti diabetici con una condizione di piede ad alto rischio dovrebbero essere educati relativamente ai loro fattori di rischio e alla loro appropriata gestione. I pazienti ad alto rischio dovrebbero capire le implicazioni della perdita della sensibilità, l'importanza del monitoraggio giornaliero del piede, la cura più opportuna del piede, che includa unghie e cute e la scelta di calzature appropriate. È necessario inoltre valutare la capacità, da parte del paziente, di comprendere queste norme e la sua abilità fisica ad eseguire un'appropriata sorveglianza e cura del piede. I pazienti con difficoltà visive, con condizioni fisiche che ostacolano il movimento o con problemi cognitivi che impediscono loro di valutare le condizioni del piede e di mettere in atto le adeguate risposte, avranno bisogno dell'assistenza di altre persone, ad esempio dei familiari. I pazienti a basso rischio possono trarre benefici dall'educazione sulla cura del piede e sull'uso delle calzature.

Per una dettagliata rassegna delle evidenze e un'ulteriore discussione si consiglia la lettura della Technical review e della Position statement dell'ADA su questo argomento (127,128).

I problemi che coinvolgono il piede, in particolare le ulcere e la loro cura, possono richiedere l'intervento di un podologo, di un chirurgo ortopedico o di uno specialista in riabilitazione con esperienza nella gestione delle persone con diabete. Per

una completa discussione sulla gestione delle ulcere diabetiche si fa riferimento al Consensus statement dell'ADA (129).

Raccomandazioni

- Si raccomanda un approccio multidisciplinare per le persone con ulcere ai piedi o con situazioni ad alto rischio, in particolare modo le persone con anamnesi positiva per pregressa ulcera o amputazione. (A)
- L'esame del piede può essere condotto nel corso di una visita generale e dovrebbe includere la valutazione con il monofilamento di Semmes-Weinstein ed il diapason, la palpazione e l'ispezione visiva. (B)
- Educare tutti i pazienti, in particolare quelli con fattori di rischio, incluso i fumatori o i soggetti con pregresse complicanze agli arti inferiori, sul rischio e sulla prevenzione dei problemi del piede rinforzandone la sorveglianza e la cura da parte del paziente. (B)
- Affidare i soggetti ad alto rischio a specialisti del piede per la cura preventiva e per una sorveglianza a lungo termine. (C)
- Lo screening iniziale per la arteriopatia periferica dovrebbe includere una valutazione anamnestica per la claudicatio e la valutazione dei polsi pedidi. In considerazione del fatto che molti dei pazienti con PAD sono asintomatici può essere indicato valutare l'ABI. (C)
- Fornire ulteriori valutazioni vascolari e prendere in considerazione l'esercizio fisico, i farmaci o le opzioni chirurgiche nelle persone con sintomi di claudicatio o con ABI positivo. (C)
- Sottoporre tutti gli individui con diabete a un completo esame del piede una volta all'anno allo scopo di identificare i fattori di rischio predittivi per lesioni o amputazioni. Effettuare un'ispezione visiva dei piedi ad ogni visita medica. (E)

VII. CURA DEL DIABETE IN POPOLAZIONI PARTICOLARI

A. Bambini e adolescenti

1. Diabete di tipo 1. Sebbene circa 3/4 dei casi di diabete di tipo 1 vengano diagnosticati in soggetti di età inferiore ai 18 anni, storicamente le raccomandazioni dell'ADA per la gestione del diabete di tipo 1 sono rivolte principalmente all'adulto; ma poiché i bambini non si possono considerare semplicemente come dei "piccoli adulti" è più che corretto prendere in considerazione gli aspetti peculiari della cura e della gestione del diabete di tipo 1 appunto nei bambini e negli adolescenti. 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 e una particolare vulnerabilità neurologica all'ipoglicemia. 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. Sebbene le raccomandazioni per i bambini e gli adolescenti, a causa delle attuali e storiche limitazioni poste nel condurre ricerche nei bambini, siano poco sostenute da evidenze derivate da ricerche rigorose, l'opinione di esperti e una revisione dei dati sperimentali a disposizione sono raccolti in un recente Statement dell'ADA dal

titolo *Care of Children and Adolescents with type 1 diabetes* (34). Quanto segue rappresenta una sintesi delle raccomandazioni e delle linee-guida concernenti in modo specifico la cura e la gestione dei bambini e degli adolescenti contenute nel documento citato.

Idealmente, anche se ciò non è sempre possibile, la cura di un bambino o di un adolescente dovrebbe essere garantita da un team multidisciplinare di specialisti preparati specificamente per la cura del diabete pediatrico. L'educazione del bambino e della sua famiglia dovrebbe essere condotta da operatori sanitari preparati e con adeguata esperienza nel diabete dell'infanzia e "sensibili" alle sfide poste dal diabete in questa fascia d'età. Nel momento della diagnosi è fondamentale che l'educazione al diabete venga impostata in modo tempestivo ed 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. Al momento della diagnosi dovrebbe essere fornita 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 – una MNT, e successivamente la terapia dovrebbe essere rivalutata almeno annualmente.

a. 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 tenendo in considerazione che la maggior parte dei bambini di età inferiore ai 6-7 anni, hanno una particolare forma di inconsapevolezza dell'ipoglicemia poiché i meccanismi controregolatori sono immaturi ed essi sono privi della capacità cognitiva di riconoscere e rispondere alla sintomatologia ipoglicemica; sono pertanto esposti a un rischio maggiore di ipoglicemia e delle sue conseguenze. È inoltre noto da molti studi che un controllo glicemico vicino alla normalità è raramente ottenibile in un bambino o adolescente 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 del 1% rispetto a quelli ottenuti in pazienti con età superiore, corrispondenti alle attuali raccomandazioni dell'ADA per i pazienti in generale (130).

Nella scelta degli obiettivi glicemici il beneficio di ottenere un valore più basso di HbA_{1c} deve essere bilanciato con il rischio di ipoglicemia e gli svantaggi di un obiettivo glicemico più elevato, anche se più facilmente raggiungibile, che potrebbe non garantire esiti ottimali a lungo termine. Gli obiettivi glicemici e di HbA_{1c} per queste fasce di età sono presentati nella Tabella 9.

b. Screening e gestione delle complicanze croniche in bambini e adolescenti affetti da diabete di tipo 1.

i. Nefropatia.

Raccomandazioni

- Lo screening annuale per la microalbuminuria dovrebbe essere avviato dall'età di 10 anni o da quando il diabete ha 5 anni di

Tabella 9. Obiettivi di glicemia plasmatica e di HbA_{1c} per fasce di età nel diabete di tipo 1

Valori per età (anni)	Obiettivo di glicemia plasmatica mg/dl		HbA _{1c} (%)	Razionale
	Preprandiale	Prima di coricarsi/ durante la notte		
Neonati e in età prescolare (<6)	100-180	110-200	≤8,5 (ma ≥7,5)	● Elevato rischio e vulnerabilità all'ipoglicemia
Età scolare (6-12)	90-180	100-180	<8	● Rischio di ipoglicemia e rischio relativamente basso di complicanze prima della pubertà
Adolescenti e giovani adulti (13-19)	90-130	90-150	<7,5*	● Rischio di ipoglicemia ● Problemi psicologici e inerenti allo sviluppo

Concetti chiave nel definire gli obiettivi glicemici:

- Gli obiettivi devono essere individualizzati e obiettivi glicemici più bassi di quelli consigliati devono essere ragionevolmente basati sul beneficio che ne consegue: valutazione del rischio
- Gli obiettivi glicemici dovrebbero essere più alti rispetto a quelli sopraindicati in bambini con frequenti ipoglicemie e ipoglicemia inavvertita
- La glicemia post-prandiale dovrebbe essere misurata qualora vi sia dissociazione tra i valori glicemici pre-prandiali e la HbA_{1c}

* Un obiettivo più basso (<7%) è ragionevolmente proponibile se esso può essere raggiunto senza eccessivi episodi ipoglicemici

durata. Lo screening può essere effettuato analizzando il rapporto microalbuminuria/creatininuria su un campione casuale di urine. (E)

- Livelli di microalbuminuria persistentemente elevati, una volta confermati, dovrebbero essere trattati con un ACE inibitore titolato (se possibile) sino alla normalizzazione della microalbuminuria. (E)

ii. Ipertensione.

Nei bambini l'ipertensione è definita come un valore medio di pressione sistolica o diastolica, riscontrato in almeno 3 giorni diversi, maggiore del 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.

Raccomandazioni

- Il trattamento dei valori pressori normali-alti (pressione sistolica o diastolica stabilmente superiore al 90° percentile per età, sesso e peso corporeo) dovrebbe 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. (E)
- Il trattamento farmacologico dell'ipertensione (pressione sistolica o diastolica stabilmente superiore al 95° percentile per età, sesso e peso corporeo, o stabilmente >130/80 mmHg, se il 95% eccede questo valore) dovrebbe essere avviato appena la diagnosi venga confermata. (E)
- Gli ACE-inibitori dovrebbero essere presi in considerazione come trattamento iniziale dell'ipertensione. (E)

iii. Dislipidemia

Raccomandazioni

Screening

- *Bambini in età prepuberale*: un profilo lipidico a digiuno dovrebbe essere effettuato in tutti i bambini con età >2 anni alla diagnosi del diabete (dopo che sia stato raggiunto un adeguato controllo glicemico) qualora vi sia una storia di ipercolesterolemia familiare (colesterolo totale >240 mg/dl) o un'anamnesi familiare positiva per eventi cardiovascolari prima dei 55 anni di età, o se l'anamnesi familiare è 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 (LDL <100 mg/dl) il controllo dovrebbe essere ripetuto ogni 5 anni. (E)
- *Bambini in età puberale (>12 anni)*: un profilo lipidico a digiuno dovrebbe essere effettuato alla diagnosi del diabete (dopo che sia stato raggiunto un adeguato controllo glicemico). Se i valori rientrano in livelli di rischio accettabile (LDL <100 mg/dl) il controllo dovrebbe essere ripetuto ogni 5 anni. (E)
- Se il profilo lipidico è anormale è indicato un controllo annuale per entrambe le fasce di età. (E)

Trattamento

- La terapia della dislipidemia dovrebbe basarsi sull'assetto lipidico a digiuno (principalmente sul colesterolo LDL) valutato dopo che sia stato raggiunto un adeguato controllo glicemico. (E)
- La terapia iniziale dovrebbe prevedere un'ottimizzazione del compenso glicemico e una MNT finalizzata alla riduzione della quantità dei grassi saturi della dieta. (E)
- L'aggiunta di agenti farmacologici ipolipemizzanti è consigliata in presenza di LDL >160 mg/dl ed è inoltre raccomandata nei pazienti con LDL tra 130 e 159 mg/dl, sulla base del profilo di rischio cardiovascolare, dopo l'insuccesso della MNT e delle modificazioni dello stile di vita. (E)
- L'obiettivo della terapia è un colesterolo LDL <100 mg/dl. (E)

iv. Retinopatia

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 prepubere e dopo soli 1-2 anni di durata del diabete. Le consulenze dovrebbero essere effettuate da un oculista con esperienza di retinopatia diabetica, conoscenza del rischio di retinopatia della popolazione pediatrica, così come esperienza nel counseling del paziente pediatrico e della sua famiglia sull'importanza di una precoce prevenzione ed intervento.

Raccomandazioni

- La prima valutazione oftalmologica dovrebbe essere effettuata quando il bambino ha raggiunto l'età di 10 anni e ha il diabete da 3-5 anni. (E)
- Dopo la valutazione iniziale è generalmente raccomandato un follow-up annuale. Controlli meno frequenti possono essere considerati accettabili su indicazione di un oculista. (E)

c. *Altri argomenti.* 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. Gli operatori sanitari che curano i bambini e gli adolescenti devono essere in grado di valutare i fattori comportamentali, emotivi e psicosociali che interferiscono con l'attuazione della cura, e quindi devono lavorare con l'individuo e con la sua famiglia per risolvere i problemi che si presentano e/o modificare gli obiettivi della cura, quando è indicato.

Poiché gran parte della giornata di un bambino è trascorsa a scuola, per una gestione ottimale del diabete è indispensabile una fitta comunicazione con la scuola o con il personale che segue il bambino durante il giorno. Informazioni specifiche dovrebbero 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 imperativo 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 il Position statement dell'ADA *The care of children with diabetes in the school and day care setting* (131) e la pubblicazione del National Diabetes Education Program (NDEP) *Helping the student with diabetes succeed: a guide for school personnel* (National Diabetes Education Program, 2003, www.ndep.nih.gov).

2. Diabete di tipo 2. È infine noto che, negli USA, l'incidenza del diabete di tipo 2 nei bambini e negli adolescenti è in aumento, in particolar modo nelle minoranze etniche (132,133). La distinzione tra diabete di tipo 1 e di tipo 2 nei bambini può essere difficile poiché gli autoantigeni e la chetosi possono essere pre-

senti in un notevole numero di soggetti con altrimenti un chiaro diabete di tipo 2 (inclusa obesità e acanthosis nigricans). Una corretta distinzione tra i due tipi di diabete alla diagnosi è estremamente importante poiché il tipo di trattamento, l'approccio educativo e le prescrizioni dietetiche differiranno nettamente nei due tipi di diabete. Il Consensus statement dell'ADA *Type 2 diabetes in children and adolescents* (8) fornisce una guida per la prevenzione, lo screening e il trattamento del diabete di tipo 2, così come delle sue comorbilità, nei giovani.

B. Cura preconcezionale

Le malformazioni congenite severe rimangono la causa principale di mortalità e di grave morbilità nei neonati di madre con diabete di tipo 1 e 2. Studi osservazionali indicano che il rischio di malformazioni aumenta in modo continuo con l'aumentare della glicemia materna durante le prime 6-8 settimane di gravidanza, così come definito dalla HbA_{1c} del primo trimestre di gravidanza. Non vi è una soglia per i valori di HbA_{1c} al di sopra della quale inizi il rischio o al di sotto della quale scompaia. Comunque, frequenze di malformazioni superiori all'1-2% della frequenza nelle gravidanze di donne non diabetiche sembrano essere limitati ai casi che nel primo trimestre presentano un valore di HbA_{1c} >1% della norma.

La cura del diabete nella fase preconcezionale sembra ridurre il rischio di malformazioni congenite. Cinque studi non randomizzati hanno confrontato i tassi di malformazioni maggiori nei neonati tra donne che hanno partecipato a programmi preconcezionali di cura del diabete e donne che hanno iniziato il trattamento intensivo del diabete solo dopo l'avvio della gravidanza. I programmi di cura preconcezionali sono stati multidisciplinari e disegnati per istruire le pazienti all'autogestione del diabete con la dieta, la terapia insulinica intensiva e l'autocontrollo glicemico. Gli obiettivi sono stati definiti per raggiungere la normoglicemia e oltre l'80% delle pazienti ha raggiunto valori normali di HbA_{1c} prima di iniziare la gravidanza (134-138). In tutti e cinque gli studi l'incidenza di malformazioni congenite maggiori è stata di molto inferiore nelle donne che avevano partecipato ai programmi di cura preconcezionale (1,0-1,7% dei neonati) rispetto alle donne che non vi avevano partecipato (1,4-10,9% dei neonati). Un limite di questi studi è legato al fatto che la partecipazione ai corsi preconcezionali era scelta dalla paziente e quindi non randomizzata. Così è impossibile affermare con certezza che il più basso tasso di malformazioni sia completamente conseguente alla migliore cura del diabete. Ciò nonostante un'evidenza schiacciante sostiene il concetto che le malformazioni possano essere ridotte o prevenute con l'accurata gestione del diabete prima della gravidanza.

La pianificazione della gravidanza facilita enormemente la cura preconcezionale del diabete. Sfortunatamente, circa 2/3 delle gravidanze in donne diabetiche non sono pianificate e conducono a un persistente eccesso di malformazioni dei neonati di mamma diabetica. Per minimizzare l'incidenza di queste devastanti malformazioni, la cura standard delle donne con diabete in età fertile dovrebbe includere: 1) educazione sul rischio di malformazioni associate alla gravidanza non pianificata e allo scarso compenso glicemico, e 2) utilizzo continuativo di una effi-

cace contraccizione, a meno che la paziente sia in buon controllo glicemico e ricerchi attivamente una gravidanza.

Le donne che hanno intenzione di avviare una gravidanza devono essere valutate frequentemente da un team multidisciplinare con esperienza nella gestione del diabete prima e durante la gravidanza. Il team può variare nella sua composizione, ma dovrebbe includere: diabetologo, medico di medicina generale o internista, ginecologo, educatore, dietista, assistente sociale e altri specialisti qualora necessari. Gli obiettivi della cura preconcezionale sono: 1) coinvolgere la paziente nella gestione del proprio diabete; 2) raggiungere il più basso valore di HbA_{1c} possibile senza eccessive ipoglicemie; 3) garantire una efficace contraccizione sino a quando non si sia ottenuto uno stabile e accettabile controllo glicemico; e 4) identificare, valutare e trattare a lungo termine le complicazioni croniche del diabete come la retinopatia, la nefropatia, la neuropatia, l'ipertensione e la cardiopatia ischemica.

Per ulteriori approfondimenti si consigliano la Technical review e il Position statement dell'ADA su questo argomento (139,140).

Raccomandazioni

- I livelli di HbA_{1c} dovrebbero essere normali o vicini alla norma (<1% del limite superiore della normalità) prima di ricercare il concepimento. (B)
- Tutte le donne con diabete e in età fertile dovrebbero essere educate sulla necessità di un buon controllo glicemico prima della gravidanza e dovrebbero effettuare una pianificazione familiare. (E)
- Le donne con diabete che hanno intenzione di avviare una gravidanza dovrebbero essere valutate e, se necessario, trattate per la retinopatia diabetica, la nefropatia, la neuropatia e la CVD. (E)
- Tra i farmaci più comunemente utilizzati nei pazienti diabetici vi sono le statine, farmaci che non sono indicati in gravidanza e che dovrebbero essere interrotti, se possibile, prima del concepimento. Gli ACE-inibitori e gli ARB sono di categoria C (tossici nell'animale, non esistono prove di tossicità nell'uomo, solo in determinate situazioni il beneficio materno può superare il rischio fetale) nel primo trimestre di gravidanza, ma sono di categoria D (esistono prove di danno fetale nell'uomo) nelle fasi successive della gravidanza; comunque, normalmente, dovrebbero essere sospesi prima dell'inizio della gravidanza. Tra gli antidiabetici orali, la metformina e l'acarbiosio sono in categoria B (non è stata dimostrata tossicità nell'animale, non esistono prove nell'uomo), tutti gli altri in categoria C; il rischio potenziale e i benefici degli agenti ipoglicemizzanti orali nel periodo preconcezionale dovrebbero essere accuratamente pesati, considerato che non sono disponibili dati sufficienti per stabilire la loro sicurezza in gravidanza. Essi dovrebbero normalmente essere sospesi in gravidanza. (E)

C. Persone anziane

Il diabete è una condizione importante nella popolazione anziana: infatti, almeno il 20% dei pazienti con età >65 anni ha il diabete. E, per un somma di ragioni, è presumibile che nelle prossime decadi il numero dei soggetti anziani con diabete cresca rapidamente. Una recente pubblicazione dal titolo *Guidelines for improving the care of the older person with diabetes* (141) propone appunto linee-guida *evidence-based* prodotte congiuntamente

dall'ADA con l'American Geriatric Society. Questo documento contiene un'eccellente analisi dell'argomento, e la terminologia e le indicazioni e raccomandazioni specifiche tratte da esso verranno qui utilizzate. Sfortunatamente, non vi sono studi a lungo termine su individui di età >65 anni in grado di dimostrare i benefici di uno stretto controllo glicemico, pressorio e lipidico. Gli individui diabetici anziani hanno tassi più elevati di morte prematura, disabilità funzionale e coesistenza di malattie come la cardiopatia ipertensiva e l'ictus rispetto ai pari età non diabetici. Gli anziani con diabete hanno inoltre un rischio più elevato, rispetto agli altri adulti, di essere affetti dalle comuni sindromi geriatriche come il politrattamento farmacologico, la depressione, il decadimento cognitivo, l'incontinenza urinaria, le cadute traumatiche e il dolore persistente.

La cura dei soggetti diabetici anziani è complicata dalla loro eterogeneità clinica e funzionale. Alcuni individui anziani hanno sviluppato il diabete nella mezz'età e hanno affrontato la comorbilità per anni; altri, che sono di nuova diagnosi, possono aver avuto per anni comorbilità non diagnosticata o presentare alcune complicanze croniche della malattia diabetica. Alcuni anziani con diabete sono fragili e hanno altre condizioni croniche di fondo, notevoli comorbilità legate al diabete, limitazioni fisiche o cognitive, così come altri anziani con diabete hanno poche comorbilità e sono attivi. In più, in tale popolazione l'aspettativa di vita è molto variabile. I medici che si prendono cura degli anziani con diabete dovrebbero tenere in considerazione questa eterogeneità quando definiscono e danno una priorità agli obiettivi di trattamento.

Per tutto ciò che si è detto, i soggetti che hanno un'aspettativa di vita sufficiente per raccogliere i benefici di una gestione intensiva a lungo termine del diabete (circa 10 anni) e che sono attivi, cognitivamente integri, e che hanno la volontà di accettare la responsabilità dell'autogestione dovrebbero essere incoraggiati a farlo e trattati con gli stessi obiettivi degli adulti diabetici più giovani. Esiste una buona evidenza per gli adulti di mezz'età e anziani che un intervento multidisciplinare in grado di fornire un'educazione sull'uso dei farmaci, il monitoraggio glicemico e il riconoscimento dell'ipo- e dell'iperglicemia, può significativamente migliorare il controllo glicemico. Anche se il controllo dell'iperglicemia è importante, nell'individuo diabetico anziano una maggiore riduzione in morbilità e mortalità può essere conseguente al controllo di tutti i fattori di rischio cardiovascolare piuttosto che dall'isolato stretto controllo glicemico. C'è una forte evidenza da trial clinici del valore del trattamento dell'ipertensione nell'anziano. Ci sono meno evidenze circa il trattamento ipolipemizzante e la terapia con aspirina, anche se in considerazione dell'elevato rischio di CVD dei soggetti diabetici un trattamento aggressivo dei lipidi e l'uso dell'aspirina sono, quando non controindicati, interventi da ritenere come ragionevoli.

Come già sottolineato, per i pazienti con complicanze croniche del diabete in fase avanzata, comorbilità che ne limitano l'aspettativa di vita o deterioramento cognitivo o fisico, è ragionevole scegliere obiettivi glicemici meno severi. È meno probabile che questi pazienti si possano giovare della riduzione del rischio di complicanze microvascolari e che più facilmente pos-

sano risentire seriamente degli effetti collaterali dell'ipoglicemia. I soggetti con diabete scarsamente controllato possono andare incontro a complicanze acute, incluso il coma iperglicemico iperosmolare. L'anziano può essere trattato con gli stessi schemi terapeutici di un soggetto più giovane, ma deve essere riposta un'attenzione particolare nella prescrizione e nel monitoraggio della terapia farmacologica. La metformina è spesso controindicata per la presenza di insufficienza renale o di scompenso cardiaco. Le sulfaniluree e gli altri secretagoghi possono causare ipoglicemia. Anche l'insulina può causare ipoglicemia; inoltre la terapia insulinica richiede una buona vista, abilità nell'effettuare movimenti fini e capacità cognitive da parte del paziente o di chi effettua la terapia. I tiazolidinedioni non dovrebbero essere utilizzati nei pazienti con scompenso cardiaco congestizio (NYHA Classi III e IV). Tutti i farmaci dovrebbero essere iniziati alle dosi più basse e titolati gradualmente fino a che non si sia raggiunto l'obiettivo, o non compaiano effetti collaterali. Per quanto riguarda l'ipertensione e la dislipidemia il beneficio potenziale deve sempre essere soppesato con i rischi potenziali.

VIII. CURA DEL DIABETE IN SPECIFICHE SITUAZIONI CLINICHE

A. In ospedale

La gestione del diabete in corso di ricovero in ospedale è stata ampiamente riesaminata nella Technical review di Clement et al. *Management of diabetes and hyperglycemia in hospital* (142). Quella revisione è alla base di queste linee-guida. L'American Association of Clinical Endocrinologists ha inoltre tenuto una conferenza su tale argomento (143) e le raccomandazioni prodotte da quel meeting (144) sono state attentamente esaminate e tenute in considerazione nella formulazione di questi standard. Il trattamento del diabete in ospedale è generalmente considerato di secondaria importanza rispetto alla patologia che ha causato il ricovero.

I pazienti con iperglicemia possono essere inclusi in tre categorie:

- *diabete noto*: di cui si è a conoscenza del trattamento;
- *diabete non noto*: iperglicemia (glicemia a digiuno ≥ 126 mg/dl o glicemia casuale ≥ 200 mg/dl) rilevata durante il ricovero in ospedale e confermata dopo la dimissione secondo i criteri diagnostici standard come diabete, ma non riconosciuto dai curanti come diabete nel corso del ricovero;
- *iperglicemia da porre in relazione al ricovero in ospedale*: iperglicemia (glicemia a digiuno ≥ 126 mg/dl o glicemia casuale ≥ 200 mg/dl) rilevata durante il ricovero che regredisce dopo la dimissione.

La prevalenza del diabete negli adulti ospedalizzati non è nota con precisione. Nel 2000 il 12,4% delle dimissioni negli USA indicavano il diabete tra le diagnosi. La prevalenza del diabete negli adulti ospedalizzati è stimata prudenzialmente tra il 12 e il 25% e dipende dalla completezza utilizzata nell'identificare i

pazienti. I pazienti che si presentano in ospedale possono avere un diabete non noto, oppure, un'iperglicemia "da ospedale". Il test dell'emoglobina glicata può essere uno strumento utile per l'individuazione dei soggetti diabetici tra i pazienti ospedalizzati.

Sempre maggiore letteratura medica afferma che il controllo della glicemia in ospedale abbia potenziali effetti positivi su mortalità, morbilità e costi sanitari. L'iperglicemia in ospedale può essere conseguente a stress, a scompenso del diabete di tipo 1, di tipo 2 o altre forme di diabete e/o essere iatrogena, dovuta a somministrazione o sospensione di agenti farmacologici, inclusi i glucocorticosteroidi, farmaci vasopressori ecc. Spesso non viene attuata la distinzione tra diabete scompensato e iperglicemia da stress.

1. Obiettivi glicemici

a. Medicina generale e chirurgia. Studi osservazionali suggeriscono un'associazione tra iperglicemia e aumento della mortalità. I pazienti medici e chirurgici con valori glicemici >220 mg/dl hanno un più elevato tasso di infezioni (145).

I pazienti con una iperglicemia di nuova diagnosi hanno un aumento significativo della mortalità intraospedaliera rispetto ai pazienti con diabete noto, inoltre la durata del ricovero risulta più lunga tra i pazienti con iperglicemia di nuova diagnosi e i soggetti con diabete (noto e di nuova diagnosi) ricorrono con maggior frequenza alle unità di cura intensiva (ICU) e a strutture degenziali assistenziali dopo il ricovero ospedaliero. Migliori esiti sono documentati nei pazienti con glicemia a digiuno all'ingresso <126 mg/dl o glicemie casuali <200 mg/dl (146).

b. CVD e cure intensive. È dimostrata una relazione tra livelli glicemici e mortalità nell'infarto miocardico acuto (IMA). Una metanalisi di 15 studi che hanno confrontato la mortalità in ospedale e lo scompenso cardiaco congestizio nei pazienti iper- e normoglicemici con e senza diabete evidenzia che nei soggetti non noti come diabetici con una glicemia all'ingresso di 109,8 mg/dl il rischio relativo di mortalità era aumentato significativamente; quando poi il diabete era presente e la glicemia all'ingresso >180 mg/dl il rischio di morte era moderatamente aumentato rispetto ai diabetici non iperglicemici all'ingresso in ospedale (147). In un altro studio (148) sono stati analizzati i valori glicemici in corso di IMA; l'analisi ha evidenziato un'associazione indipendente tra glicemia all'ingresso e mortalità. La mortalità a un anno era significativamente inferiore nei soggetti con glicemia $<100,8$ mg/dl rispetto a quelli con glicemia di 199,8 mg/dl. Infine, nel primo Diabetes and Insulin-Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction Study (DIGAMI) (51,149), è stato valutato il ruolo dell'infusione endovenosa di glucosio-insulina seguita dal trattamento insulinico sottocutaneo nei soggetti diabetici con IMA. Il trattamento insulinico sottocutaneo per 3 o più mesi migliora la sopravvivenza a lungo termine di tali pazienti (51). Il valore glicemico medio nel gruppo in trattamento intensivo è risultato 172,8 mg/dl vs un valore di 210,6 mg/dl nel gruppo in trattamento "convenzionale". L'ampio range dei valori glicemici in ciascuno dei due bracci dello studio impedisce di definire specifici obiettivi di soglia glicemica.

c. *Cardiochirurgia*. Il mantenimento di predeterminati valori glicemici nei soggetti diabetici sottoposti a intervento di cardiochirurgia si associa a una riduzione della mortalità, con la più bassa mortalità nei pazienti con glicemia <150 mg/dl (150,153), e a una riduzione del rischio di infezioni sternali profonde (150,151), rafforzando la convinzione che l'iperglicemia perioperatoria sia un predittore indipendente di infezioni nei soggetti diabetici (152).

d. *Cure intensive*. Un gruppo misto di soggetti post-chirurgici con e senza diabete ricoverati in ICU sono stati randomizzati a un trattamento con terapia insulinica intensiva (obiettivo glicemico 80-110 mg/dl). Il valore glicemico medio di 103 mg/dl ha ridotto la mortalità durante la degenza in ICU e ha diminuito la mortalità ospedaliera complessiva (52). Un'analisi successiva ha dimostrato che per ogni incremento di glicemia di 20 mg/dl oltre il valore di 100 mg/dl il rischio di morte in ICU aumentava. La sopravvivenza in ospedale e in ICU erano associate linearmente con i livelli glicemici e la sopravvivenza maggiore si osservava nei pazienti che ottenevano una glicemia media <110 mg/dl.

e. *Patologie neurologiche acute*. Così come dimostrato da un ampio numero di studi osservazionali (154-156), l'iperglicemia si associa con peggiori esiti nei pazienti con ictus e trauma cranico. Una metanalisi ha identificato che al di sopra di un valore di glicemia all'ingresso di 110 mg/dl aumenta la mortalità per ictus (157).

2. Opzioni di trattamento

a. *Ipoglicemizzanti orali*. Non vi sono studi importanti che abbiano valutato il ruolo potenziale dei vari ipoglicemizzanti orali sugli esiti nei soggetti diabetici ospedalizzati. Mentre tali farmaci sono comunemente utilizzati con successo nei soggetti ambulatoriali il loro uso nei soggetti ospedalizzati richiede alcune specifiche considerazioni.

- *Sulfaniluree e meglitinidi*. La lunga dura d'azione e il rischio di indurre ipoglicemie, in particolare nei pazienti che non assumono la loro normale alimentazione, sono di per se una relativa controindicazione per la maggior parte dei pazienti all'uso delle sulfaniluree in ospedale (158). Le sulfaniluree non permettono solitamente un rapido aggiustamento posologico, spesso richiesto dalle necessità rapidamente mutanti dei soggetti ospedalizzati. Inoltre le sulfaniluree hanno una variazione interindividuale nella durata d'azione e probabilmente variano nella frequenza con cui inducono l'ipoglicemia. Sebbene le due meglitinidi, la repaglinide e la nateglinide, teoricamente causino con minor frequenza ipoglicemie rispetto alle sulfaniluree, la mancanza di dati derivanti da trial clinici dovrebbero precluderne l'uso.
- *Metformina*. La maggiore limitazione dell'uso della metformina in ospedale è il numero di controindicazioni specifiche al suo uso, molte delle quali possono essere presenti nei soggetti ricoverati. Tutte queste controindicazioni sono correlate all'acidosi lattica, una complicazione potenzialmente mortale della terapia con metformina. I più comuni fattori di rischio per l'acidosi lattica nei soggetti ricoverati sono le malattie cardiache

(scompenso cardiaco congestizio, ipoperfusione), l'insufficienza renale, l'età avanzata e le malattie polmonari croniche (159). Recenti dati confermano che, nonostante la frequenza dei fattori di rischio, l'acidosi lattica è una complicazione rara (160). Comunque, in ospedale, dove il rischio di ipossia, ipoperfusione e insufficienza renale è più elevato, è quantomeno prudente evitare l'uso della metformina nella maggior parte dei pazienti.

- *Tiazolidinedioni*. In considerazione nella latenza nell'inizio dell'attività, non è indicato l'avvio di tali farmaci in ambito di ricovero. Inoltre, tali farmaci aumentano la volemia, un problema particolare nei pazienti predisposti allo scompenso cardiaco congestizio e – potenzialmente – un problema per i pazienti con alterazioni emodinamiche correlate alla diagnosi (esempio ischemia coronarica acuta) o a interventi comuni nei soggetti ospedalizzati.

In sintesi, ciascuna delle maggiori classi di agenti ipoglicemizzanti orali ha limitazioni nell'uso nel soggetto ricoverato. In aggiunta, questi farmaci garantiscono una scarsa flessibilità e possibilità di titolazione, proprio in una situazione dove le variazioni acute richiedono tali caratteristiche. Pertanto, in condizione di ricovero, l'insulina, quando usata in modo appropriato, può avere molti vantaggi.

b. *Insulina*. I regimi terapeutici insulinici possono essere scelti e impostati sulla base delle specifiche condizioni cliniche del paziente. Una recente metanalisi ha concluso che la terapia insulinica nei pazienti critici ha effetti positivi sulla mortalità a breve termine in diverse situazioni cliniche (161).

- *Terapia insulinica sottocutanea*. La terapia insulinica sottocutanea può essere utilizzata per garantire il controllo glicemico nella maggior parte dei soggetti ospedalizzati con diabete. Il fabbisogno insulinico giornaliero può essere raggiunto con i vari tipi di insulina a disposizione a seconda della specifica situazione. La terapia insulinica sottocute può essere suddivisa in programmata o fissa e supplementare o correttiva delle dosi programmate. La terapia insulinica con correzione delle dosi è un'importante integrazione della terapia insulinica fissa quando rapide variazioni del fabbisogno insulinico conducano all'iperglicemia; è inoltre una strategia per individuare le nuove dosi fisse necessarie. Se le dosi correttive sono richieste frequentemente, è consigliato attuare un aggiornamento della terapia insulinica prefissata adattandosi all'incremento del fabbisogno insulinico (162). Non vi sono studi che confrontino l'utilizzo dell'insulina pronta umana con gli analoghi a breve emivita per l'attuazione delle dosi correttive. Comunque, a causa della maggiore durata d'azione dell'insulina pronta vi è un maggior rischio di "accumulo di insulina" quando i controlli glicemici e le conseguenti somministrazioni di insulina vengono eseguiti ogni 4-6 ore.

I tradizionali schemi terapeutici insulinici a dosi variabili al bisogno, che prevedono insulina pronta senza insulina intermedia o a lunga emivita, si sono dimostrati inefficaci (162-164). In primo luogo, è improbabile che tali regimi terapeutici, prescritti all'ingresso in ospedale, possano essere utilizzati duran-

te tutto il ricovero senza modificazioni (162); secondariamente, questi tipi di schema terapeutico trattano l'iperglicemia dopo che questa si è manifestata, invece di prevenirla. Questo approccio "reattivo" può condurre a rapide variazioni glicemiche, esacerbando sia l'iperglicemia sia l'ipoglicemia.

- **Infusione insulinica endovenosa.** Il solo metodo di somministrazione insulinica specificamente sviluppato per l'uso in ospedale è l'infusione insulinica endovenosa con insulina pronta. Non vi è alcun vantaggio nell'utilizzo dell'insulina lispro o della aspart in infusione endovenosa. La letteratura medica consiglia la somministrazione endovenosa rispetto a quella sottocutanea per alcune situazioni cliniche come la chetoacidosi diabetica e l'iperosmolarità non chetotica, la gestione pre-, intra- e post-operatoria; il periodo post-operatorio nella chirurgia cardiaca, il trapianto d'organi, lo shock cardiogeno, l'ictus con iperglicemia da glucocorticosteroidi ad alte dosi, per i pazienti che non possono nutrirsi per os (NPO), per i malati ricoverati in unità di cura intensiva, e come strategia per la ricerca della dose insulinica prima dell'inizio o della ripresa della terapia insulinica sottocutanea nel diabete di tipo 1 o 2. In molti casi possono essere utilizzati algoritmi di infusione insulinica che possono essere gestiti dal personale infermieristico. Bisogna tenere presente che il fabbisogno di base differisce tra i pazienti e si modifica nel corso del trattamento. Anche se sono stati pubblicati numerosi algoritmi, non esistono in letteratura raffronti diretti fra algoritmi diversi, e pertanto non è possibile raccomandarne uno specifico. Idealmente, gli algoritmi di terapia insulinica endovenosa dovrebbero considerare sia il livello glicemico sia la velocità del cambiamento glicemico. Per tutti gli algoritmi è necessario, un controllo glicemico intensivo, anche se non ne è nota la frequenza ideale.
- **Transizione dalla terapia insulinica endovenosa a quella sottocutanea.** Non vi sono studi clinici che analizzino specificamente quale sia la migliore strategia di transizione dalla terapia endovenosa alla terapia sottocutanea o a quali pazienti con diabete di tipo 2 possa essere indicato il passaggio agli ipoglicemizzanti orali. Per quei pazienti che richiederanno l'insulina sottocutanea è necessario avviare la terapia insulinica sottocutanea con insuline ultrarapide o rapide 1-2 ore prima della sospensione del trattamento endovenoso. Un'insulina intermedia o a lunga durata d'azione dovrebbe invece essere iniettata 2-3 ore prima della sospensione dell'infusione endovenosa. Nella transizione dalla terapia endovenosa alla sottocutanea il curante può prescrivere la terapia insulinica sottocutanea con la durata di azione più adatta per essere somministrata come singola dose o come dose ripetuta al fine di garantire il fabbisogno basale sino all'ora in cui saranno somministrati l'insulina o l'analogo più adatto scelti per il controllo glicemico basale in terapia di mantenimento.

3. Autocontrollo glicemico in ospedale

L'autocontrollo glicemico in ospedale può essere indicato in soggetti adulti con adeguata competenza che abbiano un livello di coscienza stabile, un fabbisogno insulinico stabile e noto,

siano in grado di autogestirsi correttamente a casa, abbiano la capacità di autosomministrarsi l'insulina e di effettuare l'autocontrollo e abbiano una normale alimentazione. Questo tipo di paziente deve essere esperto nel conteggio dei carboidrati, saper utilizzare schemi insulinici multiiniettivi o terapia con microinfusore, ed essere in grado di gestire le malattie intercorrenti. Il paziente e il curante, in accordo con lo staff infermieristico, dovranno convenire se l'autogestione sia indicata nelle specifiche condizioni di ospedalizzazione.

4. Prevenzione dell'ipoglicemia

L'ipoglicemia, in particolare nei pazienti insulino-trattati, è il principale fattore limitante nella gestione del diabete di tipo 1 e 2 (165). In ospedale, sono presenti fattori di rischio aggiuntivi per l'ipoglicemia, anche nei pazienti che non sono metabolicamente instabili o strettamente controllati. In ospedale anche i soggetti che non hanno diabete possono accusare ipoglicemia, ad esempio nelle condizioni di alterata nutrizione, scompenso cardiaco, patologie renali o epatiche, neoplasie, infezioni o sepsi (166). I pazienti diabetici possono presentare ipoglicemia nelle stesse condizioni; altri eventi che possono causare ipoglicemia iatrogena (167) sono la rapida riduzione della dose di corticosteroidi, l'alterazione della capacità di riportare correttamente i sintomi, la riduzione dell'apporto calorico, l'emesi, l'impossibilità dell'alimentazione per os, la riduzione dell'infusione endovenosa di glucosio, un'interruzione imprevista dell'alimentazione enterale o parenterale. L'alterazione dello stato di coscienza conseguente all'anestesia può inoltre alterare la percezione dei sintomi dell'ipoglicemia.

Nonostante la maggior parte degli episodi ipoglicemici possano essere prevenuti, è solitamente più facile avere a disposizione protocolli infermieristici per la correzione dell'ipoglicemia che per la sua prevenzione.

5. Chi cura il diabete in ospedale?

La cura può essere effettuata efficacemente dai medici ospedalieri, ma il coinvolgimento di specialisti preparati appositamente o di team specialistici può ridurre la durata della degenza, migliorare il compenso glicemico e i risultati (168-171). Nella cura del diabete la realizzazione di adeguate tabelle di indicazioni per l'insulina programmata e per le dosi correttive può ridurre la dipendenza da schemi terapeutici insulinici a dosi variabili al bisogno (*sliding scale management*). Un approccio di team è necessario per definire i percorsi ospedalieri. E la collaborazione multidisciplinare è necessaria per praticare, fuori dell'unità di terapia intensiva, l'infusione endovenosa di insulina nella maggioranza dei pazienti tenuti a lungo senza nutrizione per via naturale.

6. Educazione all'autocontrollo del diabete

Insegnare l'autogestione del diabete in ospedale è una difficile sfida. I pazienti ospedalizzati sono malati in condizione di aumentato stress e vivono in un ambiente non favorevole per apprendere. Idealmente le persone affette da diabete dovrebbero ricevere un insegnamento in un tempo e luogo adeguato

all'apprendimento, così come un paziente ambulatoriale in un programma di corsi educativi riconosciuto a livello nazionale.

Per il soggetto ospedalizzato, l'educazione di base "per la sopravvivenza" è solitamente considerata un approccio attuabile. I pazienti imparano sufficienti informazioni tali da renderli capaci di non correre rischi quando torneranno a casa. Quelli con nuova diagnosi o coloro che hanno appena avviato il trattamento insulinico e/o l'autocontrollo glicemico capillare devono essere istruiti prima della dimissione per garantire un cura sicura al loro ritorno a casa. Quei pazienti invece che sono stati ospedalizzati per uno scompenso correlato al trattamento del diabete o alla scarsa cura domiciliare necessitano di un'educazione mirata a prevenire ulteriori ricoveri per tali cause.

7. Terapia medica nutrizionale

Dal 1994 l'ADA non ha più emesso specifici piani alimentari o consigliato definite percentuali di macronutrienti. Le attuali raccomandazioni nutrizionali consigliano un'individualizzazione basata sugli obiettivi del trattamento, sui parametri fisiologici e sui farmaci utilizzati.

A causa della complessità degli aspetti nutrizionali, è auspicabile che la prescrizione del piano nutrizionale sia attuata da un dietista, membro del team diabetologico, esperto in terapia medica nutrizionale. Il dietista è responsabile di integrare le informazioni sulle condizioni cliniche del paziente, sull'alimentazione e sullo stile di vita, e di definire obiettivi di trattamento al fine di costruire un piano realistico di terapia nutrizionale (172).

8. Monitoraggio glicemico al letto del paziente

Una terapia intensiva del diabete durante il ricovero ospedaliero richiede una valutazione glicemica frequente e accurata. Il dato glicemico per il paziente diabetico equivale a un "parametro vitale" aggiuntivo. Il controllo glicemico al letto del paziente ha dei vantaggi rispetto al test venoso di laboratorio, in particolare per la rapidità nella risposta e per la disponibilità sul "punto di cura" dove vengono prese le decisioni terapeutiche.

Per i pazienti che si alimentano, solitamente si raccomanda una valutazione pre-prandiale e prima di coricarsi. Per i pazienti che non si alimentano, è solitamente sufficiente una valutazione ogni 4-6 ore per garantire le adeguate correzioni delle dosi di insulina. I pazienti che sono controllati con infusione insulinica continua endovenosa necessitano solitamente di un controllo glicemico orario sino a che i valori glicemici non siano stabili, quindi ogni 2 ore.

Il controllo glicemico al letto del paziente viene normalmente effettuato con un glucometro portatile identico o simile a quelli utilizzati dal paziente a domicilio.

Raccomandazioni

- Tutti i soggetti con diabete al loro ingresso in ospedale dovrebbero essere identificati sulla cartella come diabetici. (E)
- Tutti i soggetti con diabete dovrebbero avviare il monitoraggio della glicemia e i risultati di tale monitoraggio dovrebbero essere a disposizione di tutti i membri del team che cura il paziente. (E)

- Gli obiettivi glicemici sono:
 - *Pazienti critici*: la glicemia deve essere mantenuta il più possibile vicina a 110 mg/dl e comunque, <180 mg/dl. Questi pazienti normalmente richiedono una terapia insulinica continua endovenosa. (B)
 - *Pazienti non critici*: compatibilmente con la situazione clinica, la glicemia pre-prandiale dovrebbe essere mantenuta il più possibile vicina a valori tra 90-130 mg/dl; la glicemia post-prandiale <180 mg/dl. L'insulina deve essere utilizzata quando necessario. (E)
- Deve essere predisposto uno schema terapeutico in relazione ai pasti e questo dovrebbe essere aggiustato in relazione ai livelli glicemici capillari. Si sono dimostrati inefficaci e quindi non sono consigliati gli schemi che prevedono l'insulina al bisogno. (C)
- Un programma per il trattamento dell'ipoglicemia dovrebbe essere predisposto per ogni paziente. Gli episodi di ipoglicemia che si verificano in ospedale dovrebbero essere registrati. (E)
- Tutti i soggetti con diabete ricoverati in ospedale, qualora non disponessero di una determinazione dell'HbA_{1c} nei 2-3 mesi precedenti, dovrebbero effettuarla per il programma terapeutico alla dimissione. (E)
- Dovrebbe essere sviluppato per ogni paziente un piano educativo sul diabete che includa l'educazione di base "per la sopravvivenza" e il follow-up. (E)
- I pazienti con iperglicemia durante il ricovero in ospedale che non hanno una diagnosi di diabete dovranno ricevere alla dimissione un programma formale per la rivalutazione diagnostica e la cura. (E)

B. La cura del diabete a scuola (131)

Per garantire ai ragazzi diabetici che frequentano la scuola un ambiente sicuro è necessario che lo staff sia ben informato. Spesso i diabetici che frequentano la scuola debbono ancora affrontare discriminazioni. I genitori ed il team diabetologico dovrebbero fornire al personale della scuola le informazioni necessarie sviluppando un "piano individualizzato di cura", che comprenda le informazioni necessarie perché il ragazzo diabetico partecipi completamente e con sicurezza alla esperienza della scuola. La cura appropriata del diabete a scuola è necessaria per la sicurezza immediata del ragazzo, il benessere a lungo termine e la migliore prestazione accademica.

Un numero adeguato di insegnanti o altri dipendenti della scuola dovrebbero essere addestrati nelle procedure necessarie alla cura del diabete (ad esempio, il monitoraggio glicemico e la somministrazione dell'insulina e del glucagone) e nei provvedimenti da prendere in caso di ipo- o iperglicemia. Ciò assicurerà che almeno un adulto sia presente per prendere i provvedimenti necessari in modo tempestivo quando lo studente è a scuola, in gita, o partecipa ad altri eventi scolastici. Non è necessario che queste persone siano degli operatori sanitari.

Lo studente diabetico deve avere immediato accesso a ciò che occorre per la cura del diabete in ogni momento, con supervisione se è necessaria; deve poter misurare la glicemia e prendere i provvedimenti necessari nel modo più rapido ed adeguato possibile, minimizzando la perdita di tempo di insegnamento in classe. Conseguentemente uno studente che è capace di farlo deve poter controllare la sua glicemia in classe e provvedere a

trattare l'ipoglicemia in classe o ovunque si trovi per una attività scolastica. Anche il desiderio di "privacy" dello studente per il test ed i provvedimenti deve essere garantito.

Raccomandazioni

- Un piano di cura individualizzato per lo studente diabetico deve essere sviluppato dai genitori e dal team diabetologico. (E)
- Un numero adeguato di insegnanti o altri dipendenti della scuola dovrebbero essere addestrati nelle procedure necessarie alla cura del diabete e nei provvedimenti da prendere in caso di ipoglicemia. Non è necessario che queste persone siano degli operatori sanitari. (E)
- Lo studente diabetico deve avere immediato accesso a ciò che occorre per la cura del diabete in ogni momento, con supervisione se è necessaria. (E)
- Lo studente deve poter controllare la sua glicemia in classe e provvedere a trattare l'ipoglicemia in classe o ovunque si trovi per una attività scolastica, secondo quanto previsto dal suo piano di cura (E)

IX. IPOGLICEMIA E AUTORIZZAZIONE AL LAVORO (173)

Qualsiasi persona affetta dal diabete, insulino-trattata o meno, dovrebbe aver diritto a qualsiasi attività professionale per la quale sia qualificata. A dispetto dei significativi miglioramenti medici e tecnologici della gestione del diabete si osserva ancora oggi una discriminazione nell'impiego e nell'autorizzazione al lavoro delle persone con diabete. Questa discriminazione è spesso basata sul timore che le persone con diabete possano presentare un rischio per la sicurezza sia per il datore di lavoro, sia per il pubblico, una paura spesso basata su informazioni errate o non aggiornate sul diabete. Forse la maggiore preoccupazione è che l'ipoglicemia causi improvvise e inattese inabilità. Comunque, la maggior parte delle persone affette da diabete possono gestire la loro condizione in modo tale da minimizzare il rischio di inabilità da ipoglicemia.

Poiché gli effetti del diabete sono unici per ogni soggetto, è scorretto considerare tutte le persone con diabete allo stesso modo. Le persone affette da diabete dovrebbero essere prese in considerazione individualmente per un impiego sulla base dei requisiti dello specifico lavoro. I fattori che dovrebbero essere valutati in questa decisione includono le condizioni mediche individuali, il tipo di trattamento (dietetico, ipoglicemizzanti orali e/o insulina), l'anamnesi patologica con particolare attenzione alla presenza di episodi di ipoglicemia transitoriamente inabilitante

Raccomandazioni

- Le persone affette da diabete dovrebbero essere prese in considerazione individualmente per impieghi basati sui requisiti dello specifico lavoro e sulle condizioni mediche individuali, il tipo di trattamento terapeutico e l'anamnesi medica. (E)

X. STRATEGIE PER IL MIGLIORAMENTO DELLA CURA DEL DIABETE

In diversi contesti clinici l'attuazione sistematica degli standard di cura del diabete è risultata essere inadeguata. Un recente

studio americano (174) ha evidenziato che solo il 37% degli adulti con diagnosi di diabete ottiene una $HbA_{1c} < 7\%$, solo il 36% una pressione arteriosa $< 130/80$ mm Hg, e appena il 48% ha livelli di colesterolo < 200 mg/dl. Particolarmente sconcertante era il fatto che solo il 7,3% dei diabetici raggiungesse tutti e tre gli obiettivi terapeutici.

Nonostante siano stati effettuati numerosi interventi finalizzati a migliorare l'aderenza agli standard raccomandati, la sfida di fornire in modo uniformemente efficace la cura del diabete è ancora lontana da una soluzione semplice. La causa principale dei livelli di cura inadeguati è da ricercare nel sistema di erogazione dei servizi, troppo spesso frammentario, che difetta nelle capacità di informazione clinica, che spesso duplica i servizi, e infine è mal progettato per l'erogazione di cure per patologie croniche. Negli USA, l'Institute of Medicine (IOM) ha richiesto cambiamenti che garantiscano un sistema di erogazione delle cure che sia evidence-based, centrato sul paziente, orientato ad una logica di sistema, che colga i vantaggi della tecnologia dell'informazione, che promuova il miglioramento continuo della qualità. Per garantire questo tipo di trattamento nei pazienti con malattie croniche, come il diabete, e per migliorare la performance dei pazienti ad un'adeguata autogestione, la collaborazione all'interno del team multidisciplinare dovrebbe essere la più adatta. Per raggiungere i risultati desiderati saranno inoltre richieste modifiche dei meccanismi dei rimborsi sanitari che tengano conto della qualità della cura così come definita dagli indicatori di qualità sviluppati per queste attività, ad esempio dal ADA/NCQA Diabetes Provider Recognition Program. Il National Diabetes Education Program (NDEP) ha lanciato recentemente una nuova risorsa online che aiuta i professionisti della sanità nell'organizzare meglio le cure per il diabete. Il sito www.better-diabetescare.nih.gov dovrebbe essere utile nel progettare e nel realizzare sistemi più efficaci di erogazione delle cure per i diabetici.

In questi ultimi anni, negli USA, numerose organizzazioni sanitarie – dai più importanti sistemi sanitari, come la US Veteran's Administration, a più piccole realtà private – hanno sviluppato strategie per migliorare la cura del diabete. Sono stati pubblicati risultati che dimostrano un rilevante miglioramento in importanti indicatori come la misurazione della HbA_{1c} o della pressione arteriosa o dell'assetto lipidico, così come l'attuazione di una visita oculistica. Gli interventi efficaci sono stati focalizzati a livello degli operatori sanitari, dei sistemi di erogazione e dei pazienti. Le caratteristiche di alcuni di questi interventi di successo pubblicati in letteratura includono:

- Il miglioramento dell'educazione degli operatori sanitari sugli standard di cura attraverso programmi educativi formali e informali.
- La promozione dell'educazione all'autogestione del diabete, che si è dimostrata efficace nell'aumentare l'aderenza agli standard di cura.
- L'adozione di linee-guida pratiche che vedano partecipare nel processo di definizione tutti i professionisti della salute. Le linee-guida dovrebbero essere facilmente accessibili nei posti

di lavoro, come sulla cartella del paziente, nelle stanze di visita, in schede, anche tascabili, sui palmari e sulle reti di computer degli ambulatori. Le linee-guida dovrebbero essere precedute da una sintesi delle principali raccomandazioni che indichino al sanitario il “cosa fare” e il “come”.

- L'utilizzo di check-list, che rispecchino le linee-guida, si è dimostrato efficace nel migliorare l'aderenza agli standard di cura.
- La modifica dei sistemi di registrazione e documentazione dei processi, come la disponibilità di promemoria automatici per i sanitari e i pazienti e degli indicatori di risultato per gli operatori, in particolar modo per l'identificazione di soggetti a rischio a causa del mancato raggiungimento degli obiettivi del trattamento o la mancanza di dati registrati.
- L'adozione di programmi di miglioramento della qualità che combinino il Continuous Quality Improvement (CQI), o altri cicli di analisi, con un intervento sulla base dei dati di performance degli operatori.
- La modifica di alcuni aspetti della pratica clinica, ad esempio raggruppare le visite dedicate al diabete in momenti specifici all'interno di un programma di medicina generale e/o organizzare visite con diversi operatori sanitari nello stesso giorno e in gruppo.
- L'adozione di sistemi di individuazione, sia con cartelle cliniche elettroniche, sia con registri dei pazienti, sono stati utili per aumentare l'aderenza agli standard di cura attraverso l'identificazione prospettica delle persone che necessitavano di valutazioni e/o di modificazioni del trattamento. Questi sistemi potrebbero probabilmente avere una maggiore efficacia qualora suggerissero specifici interventi terapeutici da considerare per uno specifico paziente, in uno specifico momento temporale (*Diabetes Care* 26:942-943,2003).
- L'utilizzo di diversi sistemi non automatizzati, come il promemoria postale al paziente, gli autoadesivi in cartella, e diagrammi di flusso delle cure si sono dimostrati di stimolo sia per i medici che per i pazienti.
- La disponibilità di programmi di cura dedicati ad uno specifico caso o (preferibilmente) a uno specifico trattamento, normalmente prestati da un'infermiera. Si sono dimostrati utili i contributi di infermiere, farmacisti e altri sanitari non medici in grado di utilizzare dettagliati algoritmi sotto la supervisione di un medico e/o di un'infermiera educatrice. Analogamente i dietisti, in grado di utilizzare le linee-guida sulla MNT, hanno dimostrato di poter migliorare il controllo glicemico.
- La disponibilità e il coinvolgimento di consulenti esperti, come consulenti diabetologi ed educatori.

L'evidenza suggerisce che queste singole iniziative svolgano nel modo migliore il loro ruolo quando sono disponibili come singole componenti di un intervento multifattoriale. È quindi difficile valutare il contributo di ogni singola componente; in qualsiasi caso, è chiaro che la gestione ottimale del diabete richiede un approccio organizzato e sistematico e il coinvolgimento di un team coordinato di operatori sanitari.

Referenze bibliografiche

1. *Medical Management of Type 1 Diabetes*. Bode BW, Ed. Alexandria VA, American Diabetes Association, 2004
2. *Medical Management of Type 2 Diabetes*. Berant CF, Ed. Alexandria VA, American Diabetes Association, 2004
3. *Intensive Diabetes Management*. Klingensmith GJ, Ed. Alexandria VA, American Diabetes Association, 2003
4. Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus: Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 20:1183-1197, 1997
5. Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus: Follow-up report on the diagnosis of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 26:3160-3167, 2003
6. Engelgau MM, Narayan KM, Herman WH: Screening for type 2 diabetes. *Diabetes Care* 23:1563-1580, 2000
7. Gabir MM, Hanson RL, Dabelea D, Imperatore G, Romain J, Bennett PH, Knowler WC: The 1997 American Diabetes Association and 1999 World Health Organization criteria for hyperglycemia in the diagnosis and prediction of diabetes. *Diabetes Care* 23:1108-1112, 2000
8. American Diabetes Association: Type 2 diabetes in children and adolescents (Consensus Statement). *Diabetes Care* 23:381-389, 2000
9. Harris R, Donahue K, Rathore SS, Frame P, Woolf SH, Lohr KN: Screening adults for type 2 diabetes: a review of the evidence for the US Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 138: 215-229, 2003
10. USPSTF: Screening for type 2 diabetes mellitus in adults: recommendations and rationale. *Ann Intern Med* 138:212-214, 2003
11. American Diabetes Association: Gestational diabetes mellitus (Position Statement). *Diabetes Care* 27 (Suppl. 1):S88-S90, 2004
12. Tuomilehto J, Lindstrom J, Eriksson JG, Valle TT, Hamalainen H, Ilanne-Parikka P, Keinanen-Kiukkaanniemi S, Laakso M, Louheranta A, Rastas M, Salminen V, Uusitupa M: Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med* 344:1343-1350, 2001
13. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, Hamman RF, Lachin JM, Walker EA, Nathan DM: Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 346:393-403, 2002
14. Buchanan TA, Xiang AH, Peters RK, Kjos SL, Marroquin A, Goico J, Ochoa C, Tan S, Berkowitz K, Hodis HN, Azen SP: Preservation of pancreatic β -cell function and prevention of type 2 diabetes by pharmacological treatment of insulin resistance in high-risk hispanic women. *Diabetes* 51:2796-2803, 2002
15. Chiasson JL, Josse RG, Gomis R, Hanefeld M, Karasik A, Laakso M: Acarbose for prevention of type 2 diabetes mellitus: the STOP-NIDDM randomised trial. *Lancet* 359:2072-2077, 2002
16. Pan XR, Li GW, Hu YH, Wang JX, Yang WY, An ZX, Hu ZX, Lin J, Xiao JZ, Cao HB, Liu PA, Jiang XG, Jiang YY, Wang JP, Zheng H, Zhang H, Bennett PH, Howard BV: Effects of diet and exercise in preventing NIDDM in people with impaired glucose tolerance: the Da Qing IGT and Diabetes Study. *Diabetes Care* 20:537-544, 1997
17. Yusuf S, Gerstein H, Hoogwerf B, Pogue J, Bosch J, Wolfenbutter BH, Zinman B: Ramipril and the development of diabetes. *JAMA* 286:1882-1885, 2001
18. American Diabetes Association: Consensus statement on self-monitoring of blood glucose. *Diabetes Care* 10:95-99, 1987
19. American Diabetes Association: Selfmonitoring of blood glucose. *Diabetes Care* 17:81-86, 1994
20. Sacks DB, Bruns DE, Goldstein DE, Maclaren NK, McDonald JM, Parrott M: Guidelines and recommendations for laboratory analysis in the diagnosis and management of diabetes mellitus. *Clin Chem* 48:436-472, 2002

21. Rohlfing CL, Wiedmeyer HM, Little RR, England JD, Tennill A, Goldstein DE: Defining the relationship between plasma glucose and HbA_{1c}: analysis of glucose profiles and HbA_{1c} in the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes Care* 25:275-278, 2002
22. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group: The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of longterm complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 329:977-986, 1993
23. UKProspective 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* 352:837-853, 1998
24. UKProspective Diabetes Study (UKPDS) Group: Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet* 352: 854-865, 1998
25. Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Research Group: Retinopathy and nephropathy in patients with type 1 diabetes four years after a trial of intensive therapy. *N Engl J Med* 342:381-389, 2000
26. Lawson ML, Gerstein HC, Tsui E, Zinman B: Effect of intensive therapy on early macrovascular disease in young individuals with type 1 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Care* 22 (Suppl. 2):B35-B39, 1999
27. Stratton IM, Adler AI, Neil HA, Matthews DR, Manley SE, Cull CA, Hadden D, Turner RC, Holman RR: Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ* 321:405-412, 2000
28. Selvin E, Marinopoulos S, Berkenblit G, Rami T, Brancati FL, Powe NR, Golden SH: Meta-analysis: glycosylated hemoglobin and cardiovascular disease in diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 141: 421-431, 2004
29. American Diabetes Association: Postprandial blood glucose (Consensus Statement). *Diabetes Care* 24:775-778, 2001
30. *Medical management of pregnancy complicated by diabetes*. 3rd ed. Alexandria VA, American Diabetes Association, 2000
31. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults: Executive Summary of The 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). *JAMA* 285:2486-2497, 2001
32. Franz MJ, Bantle JP, Beebe CA, Brunzell JD, Chiasson JL, Garg A, Holzmeister LA, Hoogwerf B, Mayer-Davis E, Mooradian AD, Purnell JQ, Wheeler M: Evidence-based nutrition principles and recommendations for the treatment and prevention of diabetes and related complications. *Diabetes Care* 25:148-198, 2002
33. American Diabetes Association: Nutrition principles and recommendations in diabetes (Position Statement). *Diabetes Care* 26 (Suppl. 1):S51-S61, 2003
34. Silverstein J, Klingensmith G, Copeland K, Plotnick L, Kaufman F, Laffel L, Deeb L, Grey M, Anderson B, Holzmeister LA, Clark N: Care of children and adolescents with type 1 diabetes: a statement of the American Diabetes Association (ADA Statement). *Diabetes Care* 28:186-212, 2005
35. Sheard NF, Clark NG, Brand-Miller JC, Franz MJ, Pi-Sunyer FX, Mayer-Davis E, Kulkarni K, Geil P: Dietary carbohydrate (amount and type) in the prevention and management of diabetes (ADA Statement). *Diabetes Care* 27:2266-2271, 2004
36. Klein S, Sheard NF, Pi-Sunyer X, Daly A, Wylie-Rosett J, Kulkarni K, Clark NG: Weight management through lifestyle modification for the prevention and management of type 2 diabetes: rationale and strategies: a statement of the American Diabetes Association, the North American Association for the Study of Obesity, and the American Society for Clinical Nutrition. *Diabetes Care* 27:2067-2073, 2004
37. Sigal RJ, Kenny GP, Wasserman DH, Castaneda-Sceppa C: Physical activity/ exercise and type 2 diabetes (Technical Review). *Diabetes Care* 27:2518-2539, 2004
38. Wasserman DH, Zinman B: Exercise in individuals with IDDM. *Diabetes Care* 17:924-937, 1994
39. Anderson RJ, Grigsby AB, Freedland KE, de Groot M, McGill JB, Clouse RE, Lustman PJ: Anxiety and poor glycemic control: a meta-analytic review of the literature. *Int J Psychiatry Med* 32: 235-247, 2002
40. Jacobson AM: Depression and diabetes. *Diabetes Care* 16: 1621-1623, 1993
41. Lustman PJ, Griffith LS, Clouse RE, Cryer PE: Psychiatric illness in diabetes mellitus: relationship to symptoms and glucose control. *J Nerv Ment Dis* 174:736-742, 1986
42. Rubin RR, Peyrot M: Psychosocial problems and interventions in diabetes: a review of the literature. *Diabetes Care* 15:1640-1657, 1992
43. Surwit RS, Schneider MS, Feinglos MN: Stress and diabetes mellitus. *Diabetes Care* 15:1413-1422, 1992
44. 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 BW, Ed. Alexandria VA, American Diabetes Association, 2004, p. 162-182
45. Anderson BJ, Auslander WF, Jung KC, Miller JP, Santiago JV: Assessing family sharing of diabetes responsibilities. *J Pediatr Psychol* 15:477-492, 1990
46. Clark CM Jr, Fradkin JE, Hiss RG, Lorenz RA, Vinicor F, Warren-Boulton E: The National Diabetes Education Program, changing the way diabetes is treated: comprehensive diabetes care. *Diabetes Care* 24:617-618, 2001
47. McCulloch DK, Glasgow RE, Hampson SE, Wagner E: A systematic approach to diabetes management in the post-DCCT era. *Diabetes Care* 17:765-769, 1994
48. Rubin RR, Peyrot M: Psychological issues and treatments for people with diabetes. *J Clin Psychol* 57:457-478, 2001
49. Marcus MD, Wing RR: Eating disorders and diabetes. In *Neuropsychological and Behavioral Aspects of Diabetes*. Holmes CS, Ed. New York, Springer-Verlag, 1990, p. 102-121
50. American Diabetes Association: Hyperglycemic crises in diabetes. *Diabetes Care* 27 (Suppl. 1):S94-S102, 2004
51. Malmberg K: Prospective randomised study of intensive insulin treatment on long term survival after acute myocardial infarction in patients with diabetes mellitus: DIGAMI (Diabetes Mellitus, Insulin Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction) Study Group. *BMJ* 314:1512-1515, 1997
52. Van den Berghe GH, Wouters P, Weekers F, Verwaest C, Bruyninckx F, Schetz M, Vlasselaers D, Ferdinande P, Lauwers P, Bouillon R: Intensive insulin therapy in the critically ill patients. *N Engl J Med* 345:1359-1367, 2001
53. Colquhoun AJ, Nicholson KG, Botha JL, Raymond NT: Effectiveness of influenza vaccine in reducing hospital admissions in people with diabetes. *Epidemiol Infect* 119:335-341, 1997
54. Bridges CB, Fukuda K, Uyeki TM, Cox NJ, Singleton JA: Prevention and control of influenza: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep* 51:1-31, 2002
55. Prevention of pneumococcal disease: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep* 46:1-24, 1997
56. Smith SA, Poland GA: Use of influenza and pneumococcal vaccines in people with diabetes. *Diabetes Care* 23:95-108, 2000
57. American Diabetes Association: Influenza and pneumococcal immunization in diabetes (Position Statement). *Diabetes Care* 27 (Suppl. 1):S111-S113, 2004
58. Arauz-Pacheco C, Parrott MA, Raskin P: The treatment of hypertension in adult patients with diabetes. *Diabetes Care* 25:134-147, 2002

59. Haffner SM: Management of dyslipidemia in adults with diabetes. *Diabetes Care* 21:160-178, 1998
60. Colwell JA: Aspirin therapy in diabetes. *Diabetes Care* 20:1767-1771, 1997
61. Haire-Joshu D, Glasgow RE, Tibbs TL: Smoking and diabetes. *Diabetes Care* 22:1887-1898, 1999
62. American Diabetes Association: Consensus Development Conference on the Diagnosis of Coronary Heart Disease in People with Diabetes:10-11 February 1998, Miami, Florida. *Diabetes Care* 21:1551-1559, 1998
63. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr, Jones DW, Materson BJ, Oparil S, Wright JT Jr, Roccella EJ: The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA* 289:2560-2572, 2003
64. UK Prospective Diabetes Study Group: Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *BMJ* 317:703-713, 1998
65. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, Dahlof B, Elmfeldt D, Julius S, Menard J, Rahn KH, Wedel H, Westerling S: Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial: the HOT Study Group. *Lancet* 351:1755-1762, 1998
66. Adler AI, Stratton IM, Neil HA, Yudkin JS, Matthews DR, Cull CA, Wright AD, Turner RC, Holman RR: Association of systolic blood pressure with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 36): prospective observational study. *BMJ* 321:412-419, 2000
67. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R: Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet* 360:1903-1913, 2002
68. Stamler J, Vaccaro O, Neaton JD, Wentworth D: Diabetes, other risk factors, and 12-yr cardiovascular mortality for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Diabetes Care* 16:434-444, 1993
69. Sacks FM, Svetkey LP, Vollmer WM, Appel LJ, Bray GA, Harsha D, Obarzanek E, Conlin PR, Miller ER 3rd, Simons-Morton DG, Karanja N, Lin PH: Effects on blood pressure of reduced dietary sodium and the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) diet: the DASH-Sodium Collaborative Research Group. *N Engl J Med* 344:3-10, 2001
70. Tatti P, Pahor M, Byington RP, Di Mauro P, Guarisco R, Strollo G, Strollo F: Outcome results of the Fosinopril Versus Amlodipine Cardiovascular Events Randomized Trial (FACET) in patients with hypertension and NIDDM. *Diabetes Care* 21:597-603, 1998
71. Estacio RO, Jeffers BW, Hiatt WR, Biggerstaff SL, Gifford N, Schrier RW: The effect of nisoldipine as compared with enalapril on cardiovascular outcomes in patients with non-insulin-dependent diabetes and hypertension. *N Engl J Med* 338:645-652, 1998
72. Berl T, Hunsicker LG, Lewis JB, Pfeffer MA, Porush JG, Rouleau JL, Drury PL, Esmatjes E, Hricik D, Parikh CR, Raz I, Vanhille P, Wiegmann TB, Wolfe BM, Locatelli F, Goldhaber SZ, Lewis EJ: Cardiovascular outcomes in the Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial of patients with type 2 diabetes and overt nephropathy. *Ann Intern Med* 138:542-549, 2003
73. Pepine CJ, Handberg EM, Cooper-De-Hoff RM, Marks RG, Kowey P, Messerli FH, Mancina G, Cangiano JL, Garcia-Barreto D, Keltai M, Erdine S, Bristol HA, Kolb HR, Bakris GL, Cohen JD, Parmley WW: A calcium antagonist vs a non-calcium antagonist hypertension treatment strategy for patients with coronary artery disease: the International Verapamil-Trandolapril study (INVEST): a randomized controlled trial. *JAMA* 290:2805-2816, 2003
74. 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* 355:253-259, 2000
75. PROGRESS group: Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6,105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet* 358:1033-1041, 2001
76. Lindholm LH, Ibsen H, Dahlöf B, Devereux RB, Beevers G, de Faire U, Fyhrquist F, Julius S, Kjeldsen SE, Kristiansson K, Lederballe-Pedersen O, Nieminen MS, Omvik P, Oparil S, Wedel H, Aurup P, Edelman J, Snapinn S: Cardiovascular morbidity and mortality in patients with diabetes in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* 359:1004-1010, 2002
77. 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* 288:2981-2997, 2002
78. ALLHAT Collaborative Research Group: Major cardiovascular events in hypertensive patients randomized to doxazosin vs chlorthalidone: the antihypertensive and lipid-lowering treatment to prevent heart attack trial (ALLHAT). *JAMA* 283:1967-1975, 2000
79. Pyörälä K, Pedersen TR, Kjekshus J, Faergeman O, Olsson AG, Thorgeirsson G: Cholesterol lowering with simvastatin improves prognosis of diabetic patients with coronary heart disease: a subgroup analysis of the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Diabetes Care* 20:614-620, 1997
80. Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, Rouleau JL, Rutherford JD, Cole TG, Brown L, Warnica JW, Arnold JM, Wun CC, Davis BR, Braunwald E: The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels* Cholesterol and Recurrent Events Trial investigators. *N Engl J Med* 335:1001-1009, 1996
81. The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group: Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. *N Engl J Med* 339:1349-1357, 1998
82. Heart Protection Study Collaborative Group: MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 361:2005-2016, 2003
83. Frick MH, Elo O, Haapa K, Heinonen OP, Heinsalmi P, Helo P, Huttunen JK, Kaitaniemi P, Koskinen P, Manninen V: Helsinki Heart Study: primary-prevention trial with gemfibrozil in middle-aged men with dyslipidemia: safety of treatment, changes in risk factors, and incidence of coronary heart disease. *N Engl J Med* 317:1237-1245, 1987
84. Rubins HB, Robins SJ, Collins D, Fye CL, Anderson JW, Elam MB, Faas FH, Linares E, Schaefer EJ, Schectman G, Wilt TJ, Wittes J: Gemfibrozil for the secondary prevention of coronary heart disease in men with low levels of high-density lipoprotein cholesterol: Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Cholesterol Intervention Trial Study Group. *N Engl J Med* 341:410-418, 1999
85. Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN, Brewer HB Jr, Clark LT, Hunninghake DB, Pasternak RC, Smith SC, Jr, Stone NJ: Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. *Circulation* 110:227-239, 2004
86. Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, Hitman GA, Neil HA, Livingstone SJ, Thomason MJ, Mackness MI, Charlton-Menys V, Fuller JH: Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 364:685-696, 2004
87. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, Rader DJ, Rouleau JL, Belder R, Joyal SV, Hill KA, Pfeffer MA, Skene AM: Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 350:1495-1504, 2004

88. de Lemos JA, Blazing MA, Wiviott SD, Lewis EF, Fox KA, White HD, Rouleau JL, Pedersen TR, Gardner LH, Mukherjee R, Ramsey KE, Palmisano J, Bilheimer DW, Pfeffer MA, Califf RM, Braunwald E: Early intensive vs a delayed conservative simvastatin strategy in patients with acute coronary syndromes: phase Z of the A to Z trial. *JAMA* 292:1307-1316, 2004
89. Nissen SE, Tuzcu EM, Schoenhagen P, Brown BG, Ganz P, Vogel RA, Crowe T, Howard G, Cooper CJ, Brodie B, Grines CL, DeMaria AN: Effect of intensive compared with moderate lipid-lowering therapy on progression of coronary atherosclerosis: a randomized controlled trial. *JAMA* 291:1071-1080, 2004
90. Elam MB, Hunninghake DB, Davis KB, Garg R, Johnson C, Egan D, Kostis JB, Sheps DS, Brinton EA: Effect of niacin on lipid and lipoprotein levels and glycemic control in patients with diabetes and peripheral arterial disease: the ADMIT study: a randomized trial: Arterial Disease Multiple Intervention Trial. *JAMA* 284:1263-1270, 2000
91. Grundy SM, Vega GL, McGovern ME, Tulloch BR, Kendall DM, Fitz-Patrick D, Ganda OP, Rosenson RS, Buse JB, Robertson DD, Sheehan JP: Efficacy, safety, and tolerability of once-daily niacin for the treatment of dyslipidemia associated with type 2 diabetes: results of the Assessment of Diabetes Control and Evaluation of the Efficacy of Niaspan trial. *Arch Intern Med* 162:1568-1576, 2002
92. American Diabetes Association: Aspirin therapy in diabetes (Position Statement). *Diabetes Care* 27 (Suppl. 1):S72-S73, 2004
93. Hayden M, Pignone M, Phillips C, Mulrow C: Aspirin for the primary prevention of cardiovascular events: a summary of the evidence for the US Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 136:161-172, 2002
94. US Preventive Services Task Force: Aspirin for the primary prevention of cardiovascular events: recommendation and rationale. *Ann Intern Med* 136:157-160, 2002
95. Bhatt DL, Marso SP, Hirsch AT, Ringleb PA, Hacke W, Topol EJ: Amplified benefit of clopidogrel versus aspirin in patients with diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 90:625-628, 2002
96. American Diabetes Association: Smoking and diabetes (Position Statement). *Diabetes Care* 27 (Suppl. 1):S74-S75, 2004
97. US Preventive Services Task Force: Counseling to prevent tobacco use. In *Guide to Clinical Preventive Services*. 2nd ed. Baltimore MD, Williams & Wilkins, 1996, p. 597-609
98. Fiore M, Bailey W, Cohen S: *Smoking Cessation: Clinical Practice Guideline Number 18*. Rockville, MD, US Department of Health and Human Services, Public Health Service, Agency for Health Care Policy and Research, 1996
99. Wackers FJ, Young LH, Inzucchi SE, Chyun DA, Davey JA, Barrett EJ, Taillefer R, Witlin SD, Heller GV, Filipchuk N, Engel S, Ratner RE, Iskandrian AE: Detection of silent myocardial ischemia in asymptomatic diabetic subjects: the DIAD study. *Diabetes Care* 27:1954-1961, 2004
100. US Preventive Services Task Force: Screening for coronary heart disease: recommendation statement. *Ann Intern Med* 140:569-572, 2004
101. Garg JP, Bakris GL: Microalbuminuria: marker of vascular dysfunction, risk factor for cardiovascular disease. *Vasc Med* 7:35-43, 2002
102. Klausen K, Borch-Johnsen K, Feldt-Rasmussen B, Jensen G, Clausen P, Scharling H, Appleyard M, Jensen JS: Very low levels of microalbuminuria are associated with increased risk of coronary heart disease and death independently of renal function, hypertension, and diabetes. *Circulation* 110:32-35, 2004
103. Gall MA, Hougaard P, Borch-Johnsen K, Parving HH: Risk factors for development of incipient and overt diabetic nephropathy in patients with non-insulin dependent diabetes mellitus: prospective, observational study. *BMJ* 314:783-788, 1997
104. Ravid M, Lang R, Rachmani R, Lishner M: Long-term renoprotective effect of angiotensin-converting enzyme inhibition in non-insulin-dependent diabetes mellitus: a 7-year follow-up study. *Arch Intern Med* 156:286-289, 1996
105. 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* 329:304-309, 1993
106. 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* 47:1703-1720, 1995
107. Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP, Rohde RD: The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy: the Collaborative Study Group. *N Engl J Med* 329:1456-1462, 1993
108. 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* 99:497-504, 1995
109. Bakris GL, Williams M, Dworkin L, Elliott WJ, Epstein M, Toto R, Tuttle K, Douglas J, Hsueh W, Sowers J: Preserving renal function in adults with hypertension and diabetes: a consensus approach: National Kidney Foundation Hypertension and Diabetes Executive Committees Working Group. *Am J Kidney Dis* 36:646-661, 2000
110. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, Berl T, Pohl MA, Lewis JB, Ritz E, Atkins RC, Rohde R, Raz I: Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med* 345:851-860, 2001
111. Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, Keane WF, Mitch WE, Parving HH, Remuzzi G, Snapinn SM, Zhang Z, Shahinfar S: Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 345:861-869, 2001
112. Parving HH, Lehnert H, Brochner-Mortensen J, Gomis R, Andersen S, Arner P: The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 345:870-878, 2001
113. Black HR, Elliott WJ, Grandits G, Grambsch P, Lucente T, White WB, Neaton JD, Grimm RH, Jr, Hansson L, Lacourciere Y, Muller J, Sleight P, Weber MA, Williams G, Wittes J, Zanchetti A, Anders RJ: Principal results of the Controlled Onset Verapamil Investigation of Cardiovascular End Points (CONVINCE) trial. *JAMA* 289:2073-2082, 2003
114. Andersen S, Tarnow L, Rossing P, Hansen BV, Parving HH: Renoprotective effects of angiotensin II receptor blockade in type 1 diabetic patients with diabetic nephropathy. *Kidney Int* 57:601-606, 2000
115. Eknoyan G, Hostetter T, Bakris GL, Hebert L, Levey AS, Parving HH, Steffes MW, Toto R: Proteinuria and other markers of chronic kidney disease: a position statement of the national kidney foundation (NKF) and the national institute of diabetes and digestive and kidney diseases (NIDDK). *Am J Kidney Dis* 42:617-622, 2003
116. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis* 39:S1-S266, 2002
117. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D: A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation: Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Ann Intern Med* 130:461-470, 1999
118. Levinson NG: Specialist evaluation in chronic kidney disease: too little, too late. *Ann Intern Med* 137:542-543, 2002
119. American Diabetes Association: Nephropathy in diabetes (Position Statement). *Diabetes Care* 27 (Suppl. 1):S79-S83, 2004
- 119a. Fong DS, Aiello LP, Ferris FL, Klein R: Diabetic retinopathy (Technical Review). *Diabetes Care* 27:2540-2553, 2004

120. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group: Effect of pregnancy on microvascular complications in the diabetes control and complications trial. *Diabetes Care* 23: 1084-1091, 2000
121. Vijan S, Hofer TP, Hayward RA: Costutility analysis of screening intervals for diabetic retinopathy in patients with type 2 diabetes mellitus. *JAMA* 283:889-896, 2000
122. Klein R: Screening interval for retinopathy in type 2 diabetes. *Lancet* 361:190-191, 2003
123. Younis N, Broadbent DM, Vora JP, Harding SP: Incidence of sight-threatening retinopathy in patients with type 2 diabetes in the Liverpool Diabetic Eye Study: a cohort study. *Lancet* 361: 195-200, 2003
124. American Diabetes Association: Retinopathy in diabetes (Position Statement). *Diabetes Care* 27 (Suppl. 1):S84-S87, 2004
125. Ciulla TA, Amador AG, Zinman B: Diabetic retinopathy and diabetic macular edema: pathophysiology, screening, and novel therapies. *Diabetes Care* 26:2653-2664, 2003
126. American Diabetes Association: Peripheral arterial disease in people with diabetes (Consensus Statement). *Diabetes Care* 26:3333-3341, 2003
127. Mayfield JA, Reiber GE, Sanders LJ, Janisse D, Pogach LM: Preventive foot care in people with diabetes. *Diabetes Care* 21:2161-2177, 1998
128. American Diabetes Association: Preventive foot care in diabetes (Position Statement). *Diabetes Care* 27 (Suppl. 1):S63-S64, 2004
129. American Diabetes Association: Consensus Development Conference on Diabetic Foot Wound Care: 7-8 April 1999, Boston, Massachusetts. *Diabetes Care* 22:1354-1360, 1999
130. American Diabetes Association: Standards of medical care in diabetes (Position Statement). *Diabetes Care* 28 (Suppl. 1):S4-S36, 2005
131. American Diabetes Association: Diabetes care in the school and day care setting (Position Statement). *Diabetes Care* 28 (Suppl. 1):S43-S49, 2005
132. Fagot-Campagna A, Pettitt DJ, Engelgau MM, Burrows NR, Geiss LS, Valdez R, Beckles GL, Saaddine J, Gregg EW, Williamson DF, Narayan KM: Type 2 diabetes among North American children and adolescents: an epidemiologic review and a public health perspective. *J Pediatr* 136:664-672, 2000
133. 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* 112:e328, 2003
134. Kitzmiller JL, Gavin LA, Gin GD, Jovanovic-Peterson L, Main EK, Zigrang WD: Preconception care of diabetes: glycemic control prevents congenital anomalies. *JAMA* 265:731-736, 1991
135. Goldman JA, Dicker D, Feldberg D, Yeshaya A, Samuel N, Karp M: Pregnancy outcome in patients with insulin-dependent diabetes mellitus with preconceptional diabetic control: a comparative study. *Am J Obstet Gynecol* 155:293-297, 1986
136. Rosenn B, Miodovnik M, Combs CA, Khoury J, Siddiqi TA: Preconception management of insulin-dependent diabetes: improvement of pregnancy outcome. *Obstet Gynecol* 77:846-849, 1991
137. 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* 17:287-294, 1991
138. Willhoite MB, Bennett HW, Jr, Palomaki GE, Zaremba MM, Herman WH, Williams JR, Spear NH: The impact of preconception counseling on pregnancy outcomes: the experience of the Maine Diabetes in Pregnancy Program. *Diabetes Care* 16:450-455, 1993
139. Kitzmiller JL, Buchanan TA, Kjos S, Combs CA, Ratner RE: Preconception care of diabetes, congenital malformations, and spontaneous abortions. *Diabetes Care* 19:514-541, 1996
140. American Diabetes Association: Preconception care of women with diabetes (Position Statement). *Diabetes Care* 27 (Suppl. 1):S76-S78, 2004
141. Brown AF, Mangione CM, Saliba D, Sarkisian CA: Guidelines for improving the care of the older person with diabetes mellitus. *J Am Geriatr Soc* 51:S265-S280, 2003
142. Clement S, Braithwaite SS, Magee MF, Ahmann A, Smith EP, Schafer RG, Hirsch IB: Management of diabetes and hyperglycemia in hospitals. *Diabetes Care* 27:553-591, 2004
143. American Association of Clinical Endocrinologists: Inpatient diabetes and metabolic control: conference proceedings. *Endocr Pract* 10 (Suppl. 2):1-108, 2004
144. Garber AJ, Moghissi ES, Bransome ED Jr, Clark NG, Clement S, Cobin RH, Furnary AP, Hirsch IB, Levy P, Roberts R, Van den BG, Zamudio V: American College of Endocrinology position statement on inpatient diabetes and metabolic control. *Endocr Pract* 10 (Suppl. 2):4-9, 2004
145. Pomposelli JJ, Baxter JK 3rd, Babineau TJ, Pomfret EA, Driscoll DF, Forse RA, Bistran BR: Early postoperative glucose control predicts nosocomial infection rate in diabetic patients. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 22:77-81, 1998
146. Umpierrez GE, Isaacs SD, Bazargan N, You X, Thaler LM, Kitabchi AE: Hyperglycemia: an independent marker of in-hospital mortality in patients with undiagnosed diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 87:978-982, 2002
147. Capes SE, Hunt D, Malmberg K, Gerstein HC: Stress hyperglycemia and increased risk of death after myocardial infarction in patients with and without diabetes: a systematic overview. *Lancet* 355:773-778, 2000
148. Bolk J, van der PT, Cornel JH, Arnold AE, Sepers J, Umans VA: Impaired glucose metabolism predicts mortality after a myocardial infarction. *Int J Cardiol* 79:207-214, 2001
149. Malmberg K, Ryden L, Efendic S, Herlitz J, Nicol P, Waldenstrom A, Wedel H, Welin L: Randomized trial of insulinglycose 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* 26:57-65, 1995
150. Furnary AP, Zerr KJ, Grunkemeier GL, Starr A: Continuous intravenous insulin infusion reduces the incidence of deep sternal wound infection in diabetic patients after cardiac surgical procedures. *Ann Thorac Surg* 67:352-360, 1999
151. Furnary AP, Gao G, Grunkemeier GL, Wu Y, Zerr KJ, Bookin SO, Floten HS, Starr A: Continuous insulin infusion reduces mortality in patients with diabetes undergoing coronary artery bypass grafting. *J Thorac Cardiovasc Surg* 125:1007-1021, 2003
152. Golden SH, Peart-Vigilance C, Kao WH, Brancati FL: Perioperative glycemic control and the risk of infectious complications in a cohort of adults with diabetes. *Diabetes Care* 22:1408-1414, 1999
153. Zerr KJ, Furnary AP, Grunkemeier GL, Bookin S, Kanhere V, Starr A: Glucose control lowers the risk of wound infection in diabetics after open heart operations. *Ann Thorac Surg* 63:356-361, 1997
154. Pulsinelli WA, Levy DE, Sigsbee B, Scherer P, Plum F: Increased damage after ischemic stroke in patients with hyperglycemia with or without established diabetes mellitus. *Am J Med* 74:540-544, 1983
155. Williams LS, Rotich J, Qi R, Fineberg N, Espay A, Bruno A, Fineberg SE, Tierney WR: Effects of admission hyperglycemia on mortality and costs in acute ischemic stroke. *Neurology* 59:67-71, 2002
156. Scott JF, Robinson GM, French JM, O'Connell JE, Alberti KG, Gray CS: Prevalence of admission hyperglycemia across clinical subtypes of acute stroke. *Lancet* 353:376-377, 1999
157. Capes SE, Hunt D, Malmberg K, Pathak P, Gerstein HC: Stress hyperglycemia and prognosis of stroke in nondiabetic and diabetic patients: a systematic overview. *Stroke* 32:2426-2432, 2001

158. Miller CD, Phillips LS, Ziemer DC, Gallina DL, Cook CB, El Kebbi IM: Hypoglycemia in patients with type 2 diabetes mellitus. *Arch Intern Med* 161:1653-1659, 2001
159. Misbin RI, Green L, Stadel BV, Gueriguian JL, Gubbi A, Fleming GA: Lactic acidosis in patients with diabetes treated with metformin. *N Engl J Med* 338:265-266, 1998
160. Salpeter SR, Greyber E, Pasternak GA, Salpeter EE: Risk of fatal and nonfatal lactic acidosis with metformin use in type 2 diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis. *Arch Intern Med* 163:2594-2602, 2003
161. Pittas AG, Siegel RD, Lau J: Insulin therapy for critically ill hospitalized patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 164:2005-2011, 2004
162. Queale WS, Seidler AJ, Brancati FL: Glycemic control and sliding scale insulin use in medical inpatients with diabetes mellitus. *Arch Intern Med* 157:545-552, 1997
163. Gearhart JG, Duncan JL 3rd, Replogle WH, Forbes RC, Walley EJ: Efficacy of sliding-scale insulin therapy: a comparison with prospective regimens. *Fam Pract Res J* 14:313-322, 1994
164. Walts LF, Miller J, Davidson MB, Brown J: Perioperative management of diabetes mellitus. *Anesthesiology* 55:104-109, 1981
165. Cryer PE: Hypoglycaemia: the limiting factor in the glycaemic management of type I and type II diabetes. *Diabetologia* 45: 937-948, 2002
166. Shilo S, Berezovsky S, Friedlander Y, Sonnenblick M: Hypoglycemia in hospitalized nondiabetic older patients. *J Am Geriatr Soc* 46:978-982, 1998
167. Fischer KF, Lees JA, Newman JH: Hypoglycemia in hospitalized patients: causes and outcomes. *N Engl J Med* 315:1245-1250, 1986
168. Markovitz LJ, Wiechmann RJ, Harris N, Hayden V, Cooper J, Johnson G, Harelstad R, Calkins L, Braithwaite SS: Description and evaluation of a glycemic management protocol for patients with diabetes undergoing heart surgery. *Endocr Pract* 8:10-18, 2002
169. Levetan CS, Salas JR, Wilets IF, Zumoff B: Impact of endocrine and diabetes team consultation on hospital length of stay for patients with diabetes. *Am J Med* 99:22-28, 1995
170. Levetan CS, Passaro MD, Jablonski KA, Ratner RE: Effect of physician specialty on outcomes in diabetic ketoacidosis. *Diabetes Care* 22:1790-1795, 1999
171. Koproski J, Pretto Z, Poretsky L: Effects of an intervention by a diabetes team in hospitalized patients with diabetes. *Diabetes Care* 20:1553-1555, 1997
172. American Diabetes Association: Diabetes nutrition recommendations for health care institutions (Position Statement). *Diabetes Care* 27 (Suppl. 1):S55-S57, 2004
173. American Diabetes Association: Hypoglycemia and employment/licensure (Position Statement). *Diabetes Care* 28 (Suppl. 1):S61, 2005
174. Saydah SH, Fradkin J, Cowie CC: Poor control of risk factors for vascular disease among adults with previously diagnosed diabetes. *JAMA* 291:335-342, 2004

Un'iniziativa editoriale


FORMAZIONE & INFORMAZIONE MEDICA

Omaggio ai Sigg. Medici. Vietata la vendita.

Depositato presso l'AIFA in data 07/09/2005