

**POSITION STATEMENT**

Gli standard ADA  
delle cure mediche  
per i pazienti con  
diabete mellito  
**2006**

**EDIZIONE ITALIANA**

**DRAFT - uso riservato**

## POSITION STATEMENT

Gli standard ADA  
delle cure mediche  
per i pazienti con  
diabete mellito  
**2006**

**EDIZIONE ITALIANA**

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



**sanofi aventis**

La salute, la cosa più importante

*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/vol29/suppl\\_1/](http://care.diabetesjournals.org/content/vol29/suppl_1/)

© 2006 American Diabetes Association from *Diabetes Care*, Vol. 29, Supp. 1, 2006

Reprinted with permission from the American Diabetes Association

© 2006 edizione italiana: Infomedica Srl

Via P. Giannone, 10

10121 Torino

Tel. 011.859990 – Fax 011.859890

e-mail: [info@infomedica.com](mailto:info@infomedica.com)

[www.infomedica.com](http://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

---

**S**iamo all'edizione italiana 2006 degli *Standard di cura* dell'ADA: l'evoluzione della cura del diabete è talmente rapida che questa traduzione diventa necessaria per avere riferimenti certi, basati sull'evidenza, nella pratica clinica quotidiana di ogni diabetologo.

Questo lavoro non è solo la traduzione di un documento utile, ma è anche lo strumento che AMD ha scelto per definire gli standard di cura diabetologici in Italia.

L'obiettivo di questo progetto è ambizioso: AMD è infatti impegnata con SID a progettare la futura attività diabetologica italiana definendo gli standard di riferimento italiani e i modelli organizzativi necessari per raggiungerli.

Gli *standard di cura* sono indispensabili per la realizzazione dei progetti di Disease Management previsti dal Piano Nazionale di Prevenzione 2005-2007, 8 giugno 2005: se non si sono definiti i punti di arrivo, è impossibile costruire il Percorso Diagnostico Terapeutico. E gli *standard di cura* sono gli obiettivi del Percorso Assistenziale, uno strumento fondamentale di aggregazione dei diversi livelli assistenziali.

Ringrazio ancora Luca e Alberto per questo lavoro e per il progetto complessivo che stanno sviluppando.

***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 2006 la struttura degli *Standards of Medical Care in Diabetes*, documento centrale delle *Clinical Practice*

*Recommendations*, è stata in parte modificata, ponendo in massimo risalto le Raccomandazioni, poste all'inizio di ogni sezione. È stata rivista la parte sulla nutrizione e sono stati aggiunti i capitoli dell'educazione all'autocontrollo, attività fisica e neuropatia. Sono inoltre state modificate alcune raccomandazioni sul controllo glicemico e sul trattamento e follow-up della nefropatia.

AMD ha ritenuto utile offrire ancora una volta 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 peraltro noto che su alcune posizioni esistono divergenze nell'ambito della comunità diabetologica internazionale.

Ma i limiti sono superabili: è già iniziato un percorso che, insieme a SID, ci porterà a definire standard totalmente radicati nella nostra realtà, riferimento per percorsi diagnostico-terapeutico-assistenziali capaci di ottimizzare la cura di tutti i nostri pazienti, e indicatori che ci permettano di misurare agevolmente la qualità e i risultati del nostro lavoro.

**Luca Monge e Alberto De Micheli**

# Sommario

<b>I. CLASSIFICAZIONE E DIAGNOSI</b> .....	7
A. Classificazione .....	7
B. Diagnosi .....	8
<b>II. SCREENING DEL DIABETE</b> .....	8
<b>III. DIAGNOSI DEL DIABETE GESTAZIONALE</b> .....	10
<b>IV. PREVENZIONE/DIFFERIMENTO DELL'INSORGENZA DEL DIABETE DI TIPO 2</b> .....	10
<b>V. CURA DEL DIABETE</b> .....	12
A. Valutazione iniziale .....	12
B. Gestione .....	12
C. Controllo glicemico .....	12
1. Valutazione del controllo glicemico .....	12
a. Autocontrollo glicemico .....	12
b. HbA <sub>1c</sub> .....	14
2. Obiettivi glicemici .....	14
D. Terapia medica nutrizionale (MNT) .....	15
E. Educazione all'autogestione del diabete (DSME) .....	18
F. Attività fisica .....	19
G. Valutazione psicosociale e cura .....	20
H. Consulenza per il trattamento del diabete .....	21
I. Malattie intercorrenti .....	21
J. Ipoglicemia .....	21
K. Vaccinazioni .....	22
<b>VI. PREVENZIONE E GESTIONE DELLE COMPLICANZE DEL DIABETE</b> .....	22
A. Malattia cardiovascolare .....	22
1. Ipertensione e suo controllo .....	22
2. Dislipidemia e suo trattamento .....	23
3. Farmaci antiaggreganti piastrinici .....	25
4. Cessazione del fumo .....	25
5. Screening e trattamento della cardiopatia coronarica .....	26
B. Screening e trattamento della nefropatia diabetica .....	26
C. Screening e trattamento della retinopatia diabetica .....	29
D. Screening e trattamento della neuropatia .....	30
E. Cura del piede .....	31
<b>VII. CURA DEL DIABETE IN POPOLAZIONI SPECIFICHE</b> .....	32
A. Bambini e adolescenti .....	32
B. Cura preconcezionale .....	34
C. Persone anziane .....	35
<b>VIII. CURA DEL DIABETE IN CONTESTI SPECIFICI</b> .....	36
A. La cura del diabete in ospedale .....	36
B. La cura del diabete a scuola e nell'assistenza diurna .....	39
C. La cura del diabete nei campi educativi per diabetici .....	40
D. La cura del diabete negli istituti di correzione .....	41

<b>IX. IPOGLICEMIA E AUTORIZZAZIONE AL LAVORO</b> .....	<b>41</b>
<b>X. IL RIMBORSO DA TERZI PER LA CURA DEL DIABETE, L'AUTOGESTIONE DELLA MALATTIA, L'EDUCAZIONE E I PRESIDI PER LA CURA</b> .....	<b>42</b>
<b>XI. STRATEGIE PER IL MIGLIORAMENTO DELLA CURA DEL DIABETE</b> .....	<b>42</b>
<i>Referenze bibliografiche</i> .....	<b>43</b>

# 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, comorbilità 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.

## 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

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

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

\* Questa classificazione differisce negli aspetti formali da quella del Programma Nazionale delle Linee-Guida ([www.pnlg.it](http://www.pnlg.it)).

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  $\beta$ -cellulare, che conduce normalmente a deficit insulinico assoluto).

Originalmente approvato nel 1988. Ultima review/modifica, ottobre 2005.

**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; CKD, malattia renale cronica; CVD, malattia cardiovascolare; DCCB, calcioantagonisti diidropiridinici; DKA, chetoacidosi diabetica; DMMP, piano di gestione medica del diabete; DPN, neuropatia distale simmetrica; DPP, Diabetes Prevention Study; DRI, apporto dietetico di riferimento; DRS, Diabetic Retinopathy Study; DSME, educazione all'autogestione del diabete; ECG, elettrocardiogramma; eGFR, volume di filtrazione glomerulare stimata; ESRD, nefropatia allo stadio terminale; ETDRS, Early Treatment Diabetic Retinopathy Study; FDA, Food and Drug Administration; FPG, glicemia plasmatica a digiuno; 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; RDA quantità dietetica raccomandata; SMBG, autocontrollo glicemico; TZD tiazolidinedione; UKPDS, UK 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 preesistente di insulino-resistenza).
- **Altri tipi specifici di diabete** dovuti ad altre cause, ad esempio difetti genetici della funzione  $\beta$ -cellulare, difetti genetici nell'azione insulinica, malattie del pancreas esocrino (come la fibrosi cistica), e indotte da farmaci o sostanze chimiche (come nel trattamento dell'AIDS o dopo trapianto di organi).
- **Diabete gestazionale** (GDM) (diagnosticato durante la gravidanza).

## B. Diagnosi

### 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<sub>1c</sub> per la diagnosi di diabete. (E)

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 l'esame diagnostico preferito. Anche se attualmente non appare indicato l'uso della HbA<sub>1c</sub> 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<sub>1c</sub> <7%.

Tabella 2. Criteri per la diagnosi del diabete

1. Sintomi di diabete e una glicemia casuale  $\geq 200$  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  $\geq 126$  mg/dl. Il digiuno è definito da almeno 8 ore senza ingestione di cibo  
*Oppure*
3. Glicemia plasmatica a 2 ore  $\geq 200$  mg/dl durante un OGTT. Il test deve 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 devono essere confermati ripetendo il test in un giorno successivo. L'OGTT non è consigliato per la routine diagnostica, ma deve 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.

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).

In assenza di iperglicemia inequivocabile, questi criteri devono essere confermati da un esame ripetuto in un giorno diverso. L'OGTT non è raccomandato per l'uso clinico routinario ma può essere richiesto nella valutazione dei pazienti con alterata glicemia a digiuno (vedi sopra) o quando il diabete è ancora sospettato nonostante una glicemia a digiuno normale, come nella valutazione post-partum delle donne con diabete gravidico.

## II. SCREENING DEL DIABETE

### Raccomandazioni

- Lo screening finalizzato alla ricerca del pre-diabete (IFG o IGT) e del diabete deve essere preso in considerazione per i soggetti con età  $\geq 45$  anni, in particolare in presenza di un BMI  $\geq 25$  kg/m<sup>2</sup>. Lo screening deve 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 deve 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)
- L'OGTT può essere considerato nei pazienti con alterata glicemia a digiuno per definire meglio il rischio di diabete. (E)

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

1. Un test per la ricerca del diabete deve essere effettuato in tutti gli individui con età  $\geq 45$  anni, in particolare in quelli con un BMI  $\geq 25$  kg/m<sup>2</sup>, e – se normale – deve essere ripetuto ogni 3 anni.
2. Un test per la ricerca del diabete deve essere preso in considerazione in soggetti più giovani o deve essere effettuato più frequentemente in tutti gli individui in sovrappeso (BMI  $\geq 25$  kg/m<sup>2</sup>) 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, latinoamericani, nativi americani, asiatici americani, abitanti delle isole del Pacifico)
  - hanno partorito un bambino di peso >4 kg o hanno una diagnosi di GDM
  - sono ipertesi ( $\geq 140/90$  mmHg)
  - hanno un colesterolo HDL <35 mg/dl e/o trigliceridi >250 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.

C'è una differenza rilevante fra test diagnostici e screening. Entrambi utilizzano gli stessi esami clinici, che devono essere eseguiti in un contesto sanitario. 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 o pre-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. La ricerca estesa in clinica nei soggetti asintomatici della presenza di autoanticorpi correlati al diabete di tipo 1 non può essere attualmente consigliata 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 deve 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 devono 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 deve 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 ad elevato rischio di sviluppare diabete e CVD. Deve essere sottolineato come i due test non individuino necessariamente gli stessi soggetti (7). È importante riconoscere che, sebbene l'efficacia degli interventi per la prevenzione primaria del diabete di tipo 1 sia stata dimostrata nei soggetti con ipotolleranza ai carboidrati (8-10), non

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

#### Criteri:

- Sovrappeso (BMI >85° percentile per età e sesso, peso per altezza >85° 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, latinoamericani, 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)
  - storia materna di diabete o diabete gestazionale

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

Frequenza: ogni 2 anni

Esame: preferita la glicemia a digiuno

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

sono disponibili dati simili in soggetti con alterata glicemia a digiuno (che non siano anche ipotolleranti ai carboidrati).

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 (4-5); pertanto, il test di screening raccomandato per gli adulti non in gravidanza è la glicemia a digiuno. L'OGTT può essere preso in considerazione nei pazienti con alterata glicemia a digiuno per definire meglio il rischio di diabete.

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, devono essere valutati solo i bambini e i giovani ad aumentato rischio per la presenza o lo sviluppo del diabete di tipo 2 (11) (Tabella 4).

L'efficacia dello screening può anche dipendere 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 (12,13).

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

falsi 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 deve 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.

### III. DIAGNOSI DEL DIABETE GESTAZIONALE

#### Raccomandazioni

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

La valutazione del rischio di diabete gestazionale (GDM) deve 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) devono effettuare una glicemia a digiuno il più presto possibile (14). Una glicemia a digiuno  $\geq 126$  mg/dl o una glicemia occasionale  $\geq 200$  mg/dl raggiunge la soglia per la diagnosi di 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 devono essere, comunque, testate tra la 24<sup>a</sup> e la 28<sup>a</sup> settimana di gravidanza. La valutazione deve 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  $\geq 140$  mg/dl al GCT identifica circa l'80% delle donne con GDM; se la soglia viene abbassata a  $\geq 130$  la sensibilità del test raggiunge il 90%.

I criteri diagnostici per l'OGTT (100 g) sono i seguenti:  $\geq 95$  mg/dl a digiuno,  $\geq 180$  mg/dl alla prima ora,  $\geq 155$  mg/dl alla seconda ora e  $\geq 140$  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 deve 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.

### IV. PREVENZIONE/DIFFERIMENTO DELL'INSORGENZA 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 devono ricevere un counseling sulla perdita di peso così come indicazioni per aumentare l'attività fisica. (A)
- I soggetti con alterata glicemia a digiuno devono ricevere un counseling sulla perdita di peso così come indicazioni per aumentare l'attività fisica. (E)
- La prosecuzione del counseling sembra essere importante per il raggiungimento del successo terapeutico. (B)
- Il controllo sulla comparsa del diabete nei soggetti pre-diabetici deve essere effettuato ogni 1-2 anni. (E)
- Deve 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 deve essere utilizzata routinariamente per prevenire il diabete fino a che non vi siano maggiori informazioni circa il rapporto costo-efficacia di tale intervento. (E)

Nell'ultimo decennio 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 (8-10,15,16). 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 (9) 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) (8) 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  $\geq 60$  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 grup-

pi 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 (10) uomini e donne dell'omonima città cinese sono stati sottoposti a screening mediante l'OGTT e i soggetti con IGT sono stati randomizzati per ambulatorio di cura 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%.

Tre altri studi, che hanno utilizzato ciascuno un diverso ipoglicemizzante, hanno dimostrato la riduzione nella progressione verso il diabete con l'intervento farmacologico. Nel Troglitazone in Prevention of Diabetes (TRIPOD) Study (15), 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 mediano di 30 mesi, il trattamento con troglitazone era associato con una riduzione relativa della progressione a diabete del 56%. Nello studio STOP-NIDDM (16) soggetti con IGT sono stati randomizzati in uno studio in doppio cieco a ricevere o un inibitore dell' $\alpha$ -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%.

Infine, nello studio XENical in the Prevention of Diabetes in Obese Subjects (XENDOS) è stata esaminata la capacità dell'orlistat di ritardare il diabete tipo 2 se aggiunto al cambiamento dello stile di vita in un gruppo con BMI  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>, con o senza ipotolleranza ai carboidrati. Dopo 4 anni di trattamento l'effetto della aggiunta di orlistat corrispondeva ad una riduzione del rischio del 45% negli ipotolleranti, senza alcun effetto nei normotolleranti ai carboidrati (16b).

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 (9); veniva consigliato un "esercizio moderato", come 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 (8) 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  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>) 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 anche 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), i soggetti tra 79 e 99 kg una dieta da 1500 kcal/die (42 g di grassi), i soggetti tra 100 e 113 kg una dieta da 1800 kcal/die (50 g di grassi) e, infine, 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% (8), l'inibitore dell' $\alpha$ -glucosidasi acarbosio nello studio STOP-NIDDM del 32% (16), e il tiazolidinedione troglitazone nel TRIPOD study del 56% (15).

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  $\geq 60$  anni) e in quelli che non erano obesi (BMI <30 kg/m<sup>2</sup>). 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  $\geq 35$  kg/m<sup>2</sup>. 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 (ridu-

zione 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 la comparsa del diabete, ma ha anche una molteplicità di altri effetti benefici, i medici e gli infermieri devono esortare tutti i soggetti sovrappeso o sedentari ad adottare questi cambiamenti dello stile di vita, e tali raccomandazioni devono essere riproposte ad ogni occasione.

Una volta considerati tutti questi aspetti, non vi sono attualmente evidenze sufficienti per consigliare l'uso della terapia farmacologica in sostituzione, o in aggiunta routinaria, alla modificazione dello stile di vita nella prevenzione del diabete. I messaggi sulla salute pubblica, i professionisti nel campo della sanità, il Sistema Sanitario devono 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.

## V. CURA DEL DIABETE

### A. Valutazione iniziale

Deve essere effettuata una visita medica completa per classificare correttamente il paziente, individuare la presenza o l'assenza di complicanze croniche del diabete, formulare un piano di gestione e fornire le basi per una cura continuativa. Se la diagnosi di diabete è già stata posta, la valutazione deve riesaminare il trattamento precedente e il grado di compenso glicemico presente e passato. Deve essere inoltre effettuata una valutazione laboratoristica adeguata a stabilire le condizioni cliniche generali del paziente. Una disamina delle componenti della valutazione complessiva (Tabella 5) aiuterà il team diabetologico nel garantire la gestione ottimale del paziente diabetico.

### B. Gestione

Le persone affette da diabete devono 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 deve essere formulato come una alleanza terapeutica personalizzata tra il paziente/la sua famiglia e i membri del team sanitario. Qualsiasi piano di cura deve comprendere necessariamente l'educazione all'autogestione del diabete, componente integrante della cura. Nella definizione del piano di cura, attenzione particolare deve essere posta all'età del paziente, agli orari ed alle condizioni dell'attività scolastica e del lavoro, all'attività fisica, alle abitudini alimentari, alla situazione sociale, alla personalità, ai fattori culturali e alla presenza di com-

plicazioni del diabete o di altre patologie. Devono 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 i professionisti e per i pazienti per valutare l'efficacia del piano di gestione del controllo glicemico.

#### a. Autocontrollo glicemico.

##### 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 deve 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 appropriato 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)

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, suggerendo 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 terapia medica nutrizionale e l'attività fisica. La frequenza ottimale, così come la distribuzione temporale, dello SMBG deve 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 e dell'iperglicemia. 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 devono 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

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<sub>1c</sub>
- 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, comprendente 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 (durante il periodo puberale)
- 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 del cuore
- 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<sub>1c</sub>
- Profilo lipidico a digiuno, comprendente colesterolo totale, colesterolo HDL, trigliceridi e colesterolo LDL, test di funzionalità epatica, con ulteriore valutazione per steatosi od epatite se anormali
- 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 e stima del volume di filtrazione glomerulare nell'adulto (nel bambino valutare la creatininemia 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
- Terapia medica nutrizionale, 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 controlli se necessari

quelli non insulino trattati. In occasione di aggiunte o modifiche terapeutiche, il diabetico – sia di tipo 1 sia di tipo 2 – deve controllarsi più frequentemente del solito. Non è noto il ruolo dello SMBG in pazienti di tipo 2 con compenso glicemico stabile 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 devono 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 devono valutare a intervalli regolari l'abilità del paziente nell'utilizzare lo SMBG come strumento di gestione della terapia.

**b. HbA<sub>1c</sub>.**

**Raccomandazioni**

- Effettuare il test della HbA<sub>1c</sub> almeno 2 volte all'anno in pazienti nell'obiettivo terapeutico (e che hanno uno stabile controllo glicemico). (E)
- Effettuare il test della HbA<sub>1c</sub> trimestralmente nei pazienti la cui terapia è stata cambiata o che non sono nell'obiettivo terapeutico. (E)
- L'uso dell'esecuzione della HbA<sub>1c</sub> nell'ambulatorio permette decisioni tempestive sulle variazioni terapeutiche, quando è necessario. (E)

Effettuando il test della HbA<sub>1c</sub> 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<sub>1c</sub> deve 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<sub>1c</sub> 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<sub>1c</sub> permette di rilevare in modo tempestivo un allontanamento dall'obiettivo terapeutico (Tabella 6). Per il singolo paziente la frequenza del dosaggio della HbA<sub>1c</sub> deve dipendere dalla situazione clinica, dal tipo di terapia in atto e dal giudizio del curante.

L'esame della HbA<sub>1c</sub> ha determinati limiti. Condizioni che modificano il turnover degli eritrociti (emolisi, emorragie) e varianti delle emoglobine devono essere considerate, in particolare quando il risultato della HbA<sub>1c</sub> non correla con lo stato clinico del paziente (20). È stato riportato che la disponibilità della HbA<sub>1c</sub> nel momento in cui il paziente viene visitato (esame eseguito nel punto di cura) ha come risultato una maggior frequenza dell'intensificazione della terapia ed un miglioramento del controllo glicemico (21,22).

Il controllo glicemico è meglio valutabile se si combinano i risultati dello SMBG del paziente (quando effettuato) e la HbA<sub>1c</sub>. La HbA<sub>1c</sub> deve 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<sub>1c</sub> e il valore di glicemia media basate sui dati del DCCT (23).

**Tabella 6. Sommario delle raccomandazioni per adulti con diabete**

Controllo glicemico	
HbA <sub>1c</sub>	<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<sub>1c</sub> 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 più intensivi (p. es.: HbA<sub>1c</sub> 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)
- Obiettivi glicemici meno intensivi possono essere indicati nei soggetti con gravi o frequenti ipoglicemie
- La glicemia post-prandiale può diventare un obiettivo terapeutico, se gli obiettivi di HbA<sub>1c</sub> non sono raggiunti nonostante un adeguato controllo pre-prandiale

\* Facendo riferimento ai valori di 4,0-6,0% della popolazione non diabetica, con il metodo utilizzato dal DCCT.

† La misurazione della glicemia postprandiale deve 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.

**Tabella 7. Correlazioni tra livelli di HbA<sub>1c</sub> e glicemia plasmatica media su multipli test effettuati su 2-3 mesi (23)**

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

**2. Obiettivi glicemici**

**Raccomandazioni**

- La riduzione della HbA<sub>1c</sub> è stata associata a una riduzione delle complicanze microvascolari e della neuropatia. (A)
- L'obiettivo della HbA<sub>1c</sub> per i pazienti in generale è <7%. (B)
- L'obiettivo della HbA<sub>1c</sub> per il singolo paziente è una HbA<sub>1c</sub> vicina alla norma (<6%), quando sia possibile senza significativa ipoglicemia. (E)
- 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)
- 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)

Il controllo glicemico è fondamentale nella gestione del diabete mellito. L'obiettivo della terapia è ottenere una HbA<sub>1c</sub> il più vicina possibile al normale (che rappresenta una glicemia normale a digiuno e post-prandiale) in assenza di ipoglicemia. Comunque tale obiettivo è difficile da raggiungere con le attuali terapie (24). Studi clinici randomizzati controllati come il Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) (25) e lo United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) (26,27) hanno dimostrato che il miglioramento del compenso glicemico si associa a una riduzione prolungata dell'incidenza di retinopatia, nefropatia e neuropatia (28). In questi studi i trattamenti che riducevano il valore medio di HbA<sub>1c</sub> 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 (29,30). Studi epidemiologici (25-30) e una recente meta-analisi (31) sostengono 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. 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, poiché 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 o frequenti sono un'indicazione a modificare i regimi di trattamento innalzando gli obiettivi glicemici.

Livelli glicemici più bassi (per esempio una HbA<sub>1c</sub> normale, <6%) possono essere scelti per singoli pazienti sulla base dei dati epidemiologici che suggeriscono che non esista una soglia di HbA<sub>1c</sub> al di sotto della quale un ulteriore abbassamento non riduca il rischio di complicazioni, con il rischio 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<sub>1c</sub> <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 farmaci che controllano prevalentemente la glicemia post-

prandiale riducendo parallelamente la HbA<sub>1c</sub>; pertanto, in individui che abbiano valori di glicemia pre-prandiale nel target, ma che non raggiungano gli obiettivi di HbA<sub>1c</sub>, è possibile ridurre la HbA<sub>1c</sub> 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 di questo approccio sulle complicanze micro- e macrovascolari non è stato studiato (32).

Per quanto riguarda gli obiettivi del compenso glicemico per le donne con diabete gestazionale, le raccomandazioni della Fourth International Workshop-Conference on Gestational Diabetes suggeriscono di abbassare la glicemia capillare materna a ≤95 mg/dl a digiuno, <140 mg/dl un'ora dopo il pasto e/o a <120 mg/dl 2 ore dopo il pasto (32a).

Per ulteriori informazioni sul controllo glicemico nelle donne con diabete gravidico si consiglia di far riferimento al relativo Position Statement dell'ADA (14). Per informazioni sul controllo glicemico in gravidanza in donne con diabete preesistente, si rimanda alla voce bibliografica 33.

## D. Terapia medica nutrizionale (MNT)

### Raccomandazioni

- Le persone affette da diabete devono ricevere, preferibilmente da un dietista con competenze diabetologiche, una terapia medica nutrizionale 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. (A)
- L'utilizzo dell'indice glicemico/carico 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)
- Nei soggetti con qualsiasi grado di malattia renale cronica, per ridurre il rischio di nefropatia, l'apporto proteico deve essere limitato alla razione dietetica raccomandata (0,8 g/kg). (B)
- L'apporto giornaliero di grassi saturi deve essere inferiore al 7% delle calorie totali. (A)
- L'assunzione di acidi grassi *trans* deve essere minimizzata. (E)
- Il calo ponderale è raccomandato per tutti i soggetti adulti in sovrappeso corporeo (BMI 25,0-29,9 kg/m<sup>2</sup>) o obesi (≥30,0 kg/m<sup>2</sup>) che hanno o che sono a rischio di sviluppare il diabete di tipo 2. (E)
- 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 devono garantire almeno 1000-1200 kcal per le 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 poi essere aumentata gradualmente in durata e frequen-

za a 30-45 min di moderata attività aerobica per 3-5 giorni la settimana (con l'obiettivo di raggiungere almeno 150 min/settimana). Maggiori livelli di attività fisica, di almeno un'ora al giorno di attività moderata (camminata) o 30 min/die di attività più vigorosa (jogging), possono essere necessari per ottenere un'efficace perdita di peso a lungo termine. (E)

- La terapia farmacologica per l'obesità e la chirurgia bariatrica possono essere adeguate in pazienti selezionati. (E)
- I dolcificanti calorici (non nutritivi) sono sicuri quando consumati nelle quantità giornaliere stabilite dalla FDA. (A)
- Se un adulto con diabete decide di assumere alcolici, l'assunzione giornaliera deve essere limitata a quantità moderate [una bevanda/die o meno (drink) per le donne adulte e due bevande/die o meno per un uomo adulto]. Una bevanda è definita da 35 cl di birra, 15 cl di vino o 0,45 cl di superalcolico. (A)
- La supplementazione routinaria con antiossidanti, come la vitamina E e C e  $\beta$ -carotene non sono consigliati in mancanza di evidenze di efficacia e di sicurezza a lungo termine. (A)
- Il beneficio della supplementazione di cromo in pazienti con diabete e obesità non è stato dimostrato in modo conclusivo e, pertanto, non può essere raccomandata. (E)

La terapia medica nutrizionale (MNT) è una componente integrale della gestione del diabete e dell'educazione all'autogestione. In aggiunta al suo ruolo nella prevenzione e nel controllo del diabete, l'ADA riconosce l'importanza della nutrizione come componente essenziale di uno stile di vita salutare complessivo. Queste linee-guida sono basate sui principi di una buona nutrizione per la popolazione generale delle *2005 Dietary Guidelines* e sulle ragioni dietetiche raccomandate dell'Institute of Medicine of the National Academies of Sciences.

Una rassegna di evidenze scientifiche e di informazioni dettagliate su questo argomento sono disponibili nella Technical review del 2002 dell'ADA (35) e negli Statements 2004 dell'ADA a proposito dei carboidrati della dieta (36) e della gestione del peso corporeo (37). Gli obiettivi della terapia medica nutrizionale applicabili alle persone nella condizione di pre-diabete sono i seguenti:

- Ridurre il rischio di diabete e CVD promuovendo l'attività fisica e la scelta di alimenti sani che ottengano una moderata perdita di peso che sia mantenuta nel tempo o, come obiettivo minimo, prevengano l'incremento ponderale.

Gli obiettivi della terapia medica nutrizionale applicabili a tutte le persone affette da diabete sono i seguenti:

- Prevenire e trattare le complicanze croniche del diabete raggiungendo e mantenendo risultati metabolici ottimali, comprendenti i livelli glicemici e la HbA<sub>1c</sub>; i livelli di colesterolo LDL, colesterolo HDL e di trigliceridi; la pressione arteriosa e il peso corporeo (Tabella 6).

Raggiungere gli obiettivi correlati agli aspetti nutrizionali richiede lo sforzo di un team coordinato che includa il coinvolgimento attivo delle persone con pre-diabete o diabete. 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 nel-

l'ambito della gestione complessiva del diabete e dell'educazione correlata. È comunque essenziale che tutti i membri del team siano ben informati sulla terapia nutrizionale e siano di supporto nel favorire le necessarie variazioni dello stile di vita del paziente.

La terapia medica nutrizionale richiede una stima dell'anamnesi alimentare, dello stato metabolico, dello stile di vita, della disponibilità nel fare cambiamenti, una definizione degli obiettivi, dell'educazione dietetica, e del programma di rivalutazione. Per facilitare l'aderenza alla terapia dietetica, il piano nutrizionale deve essere personalizzato e tenere in considerazione cultura, stile di vita e aspetti economici. Il monitoraggio di glicemia e HbA<sub>1c</sub>, 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.

### La gestione del peso corporeo (37)

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 pertanto 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 devono garantire almeno 1000-1200 kcal nelle donne e 1200-1600 kcal per gli uomini.

La terapia farmacologica finalizzata al raggiungimento del calo ponderale come integrazione alla modificazione dello stile di vita può risultare appropriata in pazienti selezionati (38). È importante, comunque, sottolineare che si osserva comunemente una ripresa del peso corporeo alla sospensione del farmaco. In pazienti con obesità grave/patologica l'opzione chirurgica, come il bypass gastrico e la gastroplastica, può essere appropriata e permettere un significativo miglioramento nel controllo glicemico con riduzione o sospensione dei farmaci (39). È importante una completa valutazione del paziente per la presenza di CVD o per il suo rischio e migliorare il controllo glicemico preoperatorio al fine di ridurre il rischio di complicazioni. È importante informare e consigliare i pazienti sul rischio della chirurgia, comprendente la mortalità, la depressione, l'ipoglicemia, le deficienze nutrizionali, l'osteoporosi e sulla possibilità di ripresa del peso corporeo a lungo termine. Sono disponibili pochissimi dati sulle conseguenze a lungo termine della chirurgia bariatrica nel soggetto diabetico. I potenziali

benefici devono essere soppesati rispetto ai rischi a breve e a lungo termine (40).

L'attività fisica è un'importante componente di un programma globale 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); un'umentata efficienza fisica 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 fino 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 attività più vigorosa (jogging) possono essere necessari per ottenere un'efficace perdita di peso a lungo termine.

### I carboidrati della dieta (36)

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 degli studi randomizzati controllati che hanno esaminato l'efficacia dell'indice glicemico (una misura dell'effetto del tipo di carboidrati) sul controllo glicemico complessivo indica 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 (41), si raccomanda un apporto di carboidrati tra il 45 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.

### Le proteine della dieta

Negli USA l'apporto medio di proteine derivate dai cibi (esclusi i supplementi) corrisponde a circa il 15-20% della assunzione calorica media, è equamente costante attraverso ogni età, dai bambini agli anziani, e risulta inoltre simile nei pazienti diabetici. L'assunzione dietetica di riferimento (DRI) – intervallo accettabile della variazione nella distribuzione dei macronutrienti per le proteine – è il 10-35% dell'assunzione calorica e la razione dietetica raccomandata è di 0,8 g di proteine di alta qualità · kg peso corporeo<sup>-1</sup> · die<sup>-1</sup> (41).

L'apporto dietetico di proteine per i soggetti diabetici è simile a quello della popolazione generale e normalmente non supera il 20% dell'assunzione calorica giornaliera. Un'assunzione di proteine in queste quantità può essere un fattore di rischio per lo sviluppo di nefropatia diabetica (42). Sulla base di studi su pazienti con vari gradi di nefropatia (42-44), nei soggetti diabetici sembra prudente limitare l'assunzione giornaliera di proteine alla razione dietetica raccomandata (0,8 g/kg), che corrisponderebbe a circa al 10% delle calorie totali.

### I grassi della dieta

Gli acidi grassi saturi e *trans* sono i principali determinanti dietetici del colesterolo LDL plasmatico, il maggiore fattore di rischio per CVD. Nei soggetti non diabetici la riduzione nell'assunzione degli acidi grassi saturi e *trans* e del colesterolo riduce i livelli plasmatici di colesterolo totale e di colesterolo LDL ma può anche ridurre il colesterolo HDL. È importante sottolineare come il rapporto tra LDL e HDL colesterolo non si modifica sfavorevolmente. Non sono disponibili studi in individui affetti da diabete che dimostrino l'effetto sul rischio di CVD di specifiche percentuali di acidi grassi saturi e *trans* e di colesterolo della dieta. Comunque, si ritiene che i soggetti diabetici abbiano un rischio di CVD simile ai soggetti con una storia passata di CVD. Pertanto, proprio per la mancanza di specifiche informazioni, l'obiettivo per l'apporto dietetico di grassi (quantità e tipo) per gli individui con diabete è lo stesso dei soggetti senza diabete con storia di CVD. Le più recenti linee-guida del National Cholesterol Education Program raccomandano che la quantità totale dei grassi sia il 25-35% delle calorie totali e i grassi saturi <7% (34). Anche le linee-guida dell'American Heart Association raccomandano che nei diabetici, dato il rischio aumentato di CVD (45,46), la quota di grassi saturi sia <7% delle calorie totali. L'assunzione di acidi grassi *trans* deve essere minimizzata.

### La combinazione ottimale tra macronutrienti

Per quei soggetti che cercano un'indicazione per ciò che riguarda la distribuzione dei macronutrienti, possono essere utili le assunzioni dietetiche di riferimento (DRI). Il rapporto DRI afferma che per garantire le esigenze nutrizionali giornaliere, minimizzando i rischi per le malattie croniche, gli adulti (in generale, non specificamente quelli con il diabete) devono consumare il 45-65% dell'energia totale sotto forma di carboidrati, il 20-35% come grassi e il 10-30% come proteine (41). Anche se numerosi studi hanno tentato di identificare la combinazione ottimale di macronutrienti per le persone con il diabete, è improbabile che una tale combinazione di macronutrienti esista. La miscela ottimale di carboidrati, proteine e grassi sembra variare in relazione alle diverse situazioni individuali.

### Le fibre

In analogia alla popolazione generale, le persone con diabete sono incoraggiate a preferire una serie di cibi contenenti fibre, come i legumi e i cereali ricchi di fibre (≥5 g fibre/porzione), così come la frutta, le verdure e i prodotti integrali per il loro contenuto in vitamine, minerali, fibre e altre sostanze importanti per una buona salute.

### I dolcificanti ipocalorici

I dolcificanti ipocalorici approvati dalla FDA includono gli zuccheri-alcol (eritritolo, idrolisati di amidi idrogenati, isomalto, lattitolo, maltitolo, mannitolo, sorbitolo e xilitolo) e il tagatosio. Studi in soggetti con e senza diabete hanno dimostrato che gli zuccheri-alcol producono una più bassa risposta glicemica postprandiale rispetto al saccarosio e al glucosio e hanno un più basso potere energetico. Gli zuccheri-alcol contengono, in media, circa 2 calorie/grammo (metà delle calorie degli altri dolcificanti come il saccarosio). Con i cibi contenenti zuccheri-alcol, in particolare quando si utilizza il metodo della conta dei carboidrati per pianificare il pasto, è corretto sottrarre la metà dei grammi degli zuccheri-alcol dalla quantità totale dei carboidrati. Non vi sono dimostrazioni che da quantità di zuccheri-alcol come quelle abitualmente consumate possa conseguire una riduzione significativa dell'apporto calorico o un miglioramento a lungo termine della glicemia. L'uso di zuccheri-alcol appare sicuro.

Negli USA, la FDA ha approvato per l'uso cinque dolcificanti non nutritivi: acesulfame di potassio, aspartame, neotame, saccarina e sucralosio; tutti sono stati sottoposti ad una rigorosa valutazione e il loro consumo ha dimostrato essere sicuro anche per i pazienti diabetici e per le donne in gravidanza.

### Gli antiossidanti

Poiché il diabete può essere considerato una condizione di aumentato stress ossidativo, c'è stato interesse nel prescrivere vitamine antiossidanti ai soggetti affetti da diabete. Mentre gli studi osservazionali hanno mostrato una correlazione tra consumo nella dieta o come supplemento di antiossidanti e una serie di esiti clinici, come la prevenzione di malattie (35,47), ampi studi clinici controllati con placebo non sono stati in grado di dimostrare un beneficio e, in alcuni casi, hanno suggerito effetti collaterali (35,47).

### Il cromo

Molti piccoli studi hanno suggerito un ruolo della supplementazione di cromo nella gestione dell'intolleranza glucidica, del peso corporeo, del diabete gestazionale e del diabete indotto da corticosteroidi (48-50). Anche studi controllati con placebo, condotti in Cina, hanno riscontrato che il supplemento di cromo aveva un effetto benefico sulla glicemia, anche se è importante notare come lo studio sulla popolazione cinese poteva avere avuto un livello di cromo basale ai limiti bassi della norma. Un recente Statement della FDA ha affermato che vi sono insufficienti prove per sostenere le proposte di utilizzo delle supplementazioni di cromo, per concludere che anche se un piccolo studio suggerisce che il cromo picolinato possa ridurre il rischio di insulino-resistenza, l'esistenza di una relazione tra cromo picolinato e insulino-resistenza o il diabete di tipo 2 è incerta (si veda "cromo picolinato e insulino-resistenza" in [www.cfsan.fda.gov/~dms/qhccr.html](http://www.cfsan.fda.gov/~dms/qhccr.html)). Inoltre, una meta-analisi di studi controllati randomizzati non evidenzia benefici della supplementazione del cromo picolinato nel ridurre il peso corporeo (51).

### L'alcol

Per i soggetti affetti da diabete, riguardo al consumo di alcol è necessario adottare le stesse precauzioni della popolazione generale. Se un adulto con diabete sceglie di assumere alcolici, le bevande contenenti alcol devono essere limitate a moderate quantità [(una bevanda (drink)/die o meno per le donne adulte e due bevande/die o meno per gli uomini adulti]. Una bevanda è definita come 35 cl di birra, 15 cl di vino o 0,45 cl di superalcolici; ognuna di esse contiene circa 15 g di alcol.

## E. Educazione all'autogestione del diabete (DSME)

### Raccomandazioni

- Le persone affette da diabete devono ricevere un'educazione all'autogestione del diabete (DSME) in accordo con gli standard nazionali al momento della diagnosi e in seguito quando necessario. (B)
- L'educazione all'autogestione del diabete deve essere garantita da personale sanitario specificamente qualificato sulla base di una formazione professionale ed educazione continua. (E)
- L'educazione all'autogestione del diabete deve rivolgersi ai problemi psicosociali, poiché il benessere emotivo è fortemente associato con esiti positivi per il diabete. (C)
- L'educazione all'autogestione del diabete deve essere rimborsata dai terzi paganti. (E)

L'educazione all'autogestione del diabete è una componente essenziale della cura del diabete (52-58) e gli standard nazionali per la educazione all'autogestione del diabete sono basati sulle prove di un suo beneficio. L'educazione aiuta le persone con diabete alla prima diagnosi ad avviare un'efficace autocura. Una educazione all'autogestione del diabete continua aiuta inoltre le persone con diabete a mantenere un'efficace autogestione nel momento in cui il diabete presenta nuove sfide e nuove opzioni di trattamento diventano disponibili. L'educazione all'autogestione del diabete aiuta i pazienti ad ottimizzare il controllo glicemico, prevenire e gestire le complicanze, e migliorare al massimo la qualità della vita, garantendo un positivo rapporto costo-efficacia.

### Prove per il beneficio dell'educazione all'autogestione del diabete

Dagli anni '90 del secolo scorso c'è stato un progressivo mutamento della DSME: da un approccio didattico, focalizzato sul fornire informazioni, ad un approccio basato sulla capacità di fare che si focalizza sull'aiuto alle persone con diabete a fare scelte informate di autogestione. Molti studi hanno riscontrato che l'educazione all'autogestione del diabete è associata a: miglioramento della conoscenza del diabete (53), miglioramento nelle modalità di autocura (53), miglioramento negli esiti, come la riduzione dell'HbA<sub>1c</sub> (54,55,57,58), la riduzione del peso corporeo riferito (53) e miglioramento della qualità della vita (56). I migliori esiti sono stati riferiti con l'educazione all'autogestione del diabete di più lunga durata, che includeva un supporto nel follow-up (53), era adattata alle esigenze e preferenze individuali (52) e indirizzata ai problemi psicosociali (52,53,57).

### Gli standard nazionali per l'educazione all'autogestione del diabete

Negli USA, i programmi DSME riconosciuti dall'ADA hanno un personale che include almeno un'infermiera diplomata ed una dietista abilitata; questo personale deve essere certificato come educatore diabetologico o avere una recente esperienza nell'educazione e nella gestione del diabete. Il corso di studi dei programmi DSME riconosciuti dall'ADA deve coprire tutte le aree della gestione del diabete, con i bisogni valutati per il singolo, che determinano quali aree sono trattate. Tutti i programmi DSME riconosciuti dall'ADA utilizzano un processo di miglioramento continuo della qualità atto a valutare l'efficacia della DSME somministrata e identificare le opportunità di miglioramento.

### Rimborso per l'educazione all'autogestione del diabete

Negli USA, l'educazione all'autogestione del diabete è rimborsata come parte del programma Medicare con la supervisione dal Center for Medicare and Medicaid Services (CMS) (<http://www.hcfa.gov/coverage>).

## F. Attività fisica

### Raccomandazioni

- Per migliorare il controllo glicemico, aiutare il mantenimento di un peso corporeo ottimale e ridurre il rischio di malattia cardiovascolare sono consigliati almeno 150 minuti alla settimana di attività fisica aerobica di intensità moderata (50-70% della frequenza cardiaca massima) e/o almeno 90 minuti alla settimana di esercizio fisico intenso (>70% della frequenza cardiaca massima). L'attività fisica deve essere distribuita in almeno 3 giorni alla settimana e non ci devono essere più di due giorni consecutivi senza attività. (A)
- In assenza di controindicazioni, i diabetici di tipo 2 devono essere incoraggiati ad eseguire esercizio contro resistenza 3 volte alla settimana, per tutti i maggiori gruppi muscolari, progredendo fino a tre sequenze di 8-10 ripetizioni ad un peso che non possa essere sollevato più di 8-10 volte. (A)

### Indicazioni per il test di esercizio graduato con monitoraggio elettrocardiografico

- In soggetti diabetici precedentemente sedentari il cui rischio di un evento coronarico a 10 anni è probabile che sia  $\geq 10\%$ , prima di intraprendere attività fisiche di una intensità che ecceda le richieste della vita quotidiana (sforzi più intensi del camminare a passo veloce) deve essere seriamente considerato un test di esercizio graduato con monitoraggio elettrocardiografico.

Le Technical Reviews dell'ADA sull'esercizio nei diabetici hanno riassunto il significato dell'esercizio nel piano di cura del diabete (59,60). È stato dimostrato che l'esercizio fisico regolare migliora il controllo glicemico, riduce i fattori di rischio cardiovascolare, contribuisce al calo ponderale e migliora il senso di benessere. Inoltre, l'esercizio regolare può prevenire il diabete di tipo 2 negli individui ad alto rischio (8-10).

### Definizioni

Le seguenti definizioni sono basate su quelle delineate nel rapporto del 1996 della Surgeon General "Attività fisica e salute" (61). *L'attività fisica* è definita come movimento corporeo prodotto dalla contrazione di muscoli scheletrici che richieda una spesa energetica in eccesso rispetto alla spesa energetica a riposo. *L'esercizio* è un sottogruppo dell'attività fisica: un movimento corporeo programmato, strutturato e ripetuto eseguito allo scopo di migliorare o mantenere una o più componenti di buona forma fisica. *L'esercizio aerobico* consiste in movimenti ritmici, ripetuti e continui degli stessi grandi gruppi muscolari per almeno 10 minuti per volta. Esempi comprendono camminare, andare in bicicletta, corsa lenta, nuoto, esercizi aerobici acquatici e molti sport. *L'esercizio contro resistenza* consiste in attività che utilizzano la forza muscolare per muovere un peso o lavorare contro un carico che offre resistenza. Gli esempi includono il sollevamento di pesi ed esercizi con l'utilizzo di macchine per l'allenamento con pesi.

### Effetti degli interventi di esercizio strutturato sul controllo glicemico e il peso corporeo nel diabete di tipo 2

Boulé et al. (62) si sono impegnati in una revisione sistematica e metanalisi degli effetti di interventi di esercizio strutturato sulla HbA<sub>1c</sub> e la massa corporea in diabetici di tipo 2, in sperimentazioni cliniche di durata maggiore di 8 settimane. Sono stati inclusi 12 studi di allenamento aerobico e due studi di allenamento contro resistenza (in tutto 504 soggetti), e i risultati sono stati riuniti utilizzando normali metodiche statistiche metanalitiche. La HbA<sub>1c</sub> dopo l'intervento è stata significativamente più bassa nei gruppi che avevano eseguito l'esercizio che nei controlli. La metaregressione ha confermato che l'effetto benefico dell'esercizio sulla HbA<sub>1c</sub> è stato indipendente da ogni effetto sul peso corporeo. Pertanto, i programmi di esercizio strutturato hanno avuto un effetto benefico sul controllo glicemico statisticamente e clinicamente significativo, e tale effetto non era mediato primariamente dalla perdita di peso.

Boulé et al. (63) si sono in seguito impegnati in una metanalisi delle relazioni fra l'intensità dell'esercizio, la quantità dell'esercizio, i cambiamenti nel benessere cardiorespiratorio e il cambiamento della HbA<sub>1c</sub>. Questa metanalisi fornisce sostegno per l'esercizio aerobico di intensità più alta come mezzo per migliorare la HbA<sub>1c</sub> nei diabetici di tipo 2. Tali risultati fornirebbero sostegno per incoraggiare i diabetici di tipo 2 che stanno già eseguendo esercizio di intensità moderata a considerare di aumentare l'entità del loro esercizio per ottenere ulteriori benefici sia nell'efficienza fisica anaerobica che nel controllo glicemico.

### Frequenza dell'esercizio

Il rapporto della US Surgeon General (61) ha raccomandato che la maggior parte delle persone accumulino più di 30 minuti di esercizio di entità moderata nella maggior parte – idealmente in tutti – i giorni della settimana. L'American College of Sports Medicine raccomanda che l'allenamento contro resistenza sia incluso nei programmi di efficienza fisica per gli adulti con diabete di tipo 2 (64). L'esercizio contro resistenza migliora la sensibilità all'insulina almeno nello stesso grado dell'esercizio aereo-

bico (65). Due sperimentazioni cliniche pubblicate nel 2002 hanno fornito forti prove del valore dell'esercizio contro resistenza nel diabete di tipo 2 (66,67).

### Valutazione del paziente diabetico prima della raccomandazione di un programma di esercizio

Prima di iniziare un programma di esercizio fisico di intensità maggiore della camminata veloce, i diabetici devono essere valutati riguardo a condizioni che possano essere associate ad una maggiore probabilità di malattie cardiovascolari o che possano controindicare determinati tipi di esercizio o predisporre a lesioni, come l'ipertensione non controllata, la neuropatia vegetativa grave, la neuropatia periferica grave e la retinopatia pre-proliferante o proliferante o l'edema maculare. Devono essere considerati l'età del paziente e la precedente attività fisica.

Una recente revisione sistematica della US Preventive Services Task Force è giunta alla conclusione che il test da sforzo non debba essere abitualmente raccomandato per individuare l'ischemia in soggetti asintomatici a basso rischio di coronaropatia (rischio di evento cardiaco a 10 anni <10%), poiché il rischio di un successivo test invasivo indotto da test falsamente positivi supera i benefici attesi dalla scoperta di una ischemia precedentemente non sospettata (68,69).

### L'esercizio in presenza di un controllo glicemico non ottimale

**Iperglicemia.** Quando i diabetici di tipo 1 sono privati di insulina per 12-48 ore e chetosi, l'esercizio può peggiorare l'iperglicemia e la chetosi (70). L'attività intensa deve probabilmente essere evitata in presenza di chetosi. Pertanto, a patto che il paziente si senta bene e i corpi chetonici urinari e/o ematici siano negativi, non è necessario sospendere l'esercizio basandosi semplicemente sull'iperglicemia.

**Ipoglicemia.** In pazienti che assumono insulina e/o secretagoghi dell'insulina, l'attività fisica può causare ipoglicemia, se la dose del farmaco o l'apporto di carboidrati non è modificato. Lipoglicemia si verificherebbe raramente in diabetici che non sono trattati con insulina o secretagoghi. Carboidrati aggiuntivi devono essere aggiunti se la glicemia pre-esercizio è <100 mg/dl (71). Concordiamo con questa indicazione per individui trattati con insulina o secretagoghi. Comunque, le linee-guida aggiornate chiariscono che carboidrati supplementari non sono generalmente necessari per individui trattati solo con dieta, metformina, inibitori della  $\alpha$ -glucosidasi e/o tiazolidinedioni, senza insulina o secretagoghi (72).

### L'esercizio in presenza di complicanze diabetiche croniche specifiche

**Retinopatia.** In presenza di retinopatia diabetica proliferante o retinopatia diabetica non proliferante severa, l'esercizio aerobico intenso o l'esercizio contro resistenza possono essere controindicati per il rischio di causare emorragie vitreali o distacco retinico (73).

**Neuropatia periferica.** La ridotta sensibilità dolorifica alle estremità determinerebbe un rischio aumentato di rottura della cute e infezione e di artropatia di Charcot. Pertanto, in presenza di

neuropatia periferica grave, può essere meglio incoraggiare attività che non comportino carico sui piedi, come il nuoto, la bicicletta o esercizi con le braccia (74,75).

**Neuropatia vegetativa.** La neuropatia vegetativa può aumentare il rischio di lesioni indotte dall'esercizio attraverso la ridotta risposta cardiaca allo sforzo, l'ipotensione ortostatica, l'alterata termoregolazione dovuta al ridotto flusso cutaneo e alla ridotta sudorazione, la ridotta visione notturna dovuta alla ridotta reattività pupillare, la ridotta sensazione di sete che aumenta il rischio di disidratazione e la gastroparesi con imprevedibile assorbimento del cibo (74). Nei diabetici la neuropatia vegetativa è inoltre strettamente associata con le malattie cardiovascolari (76,77). I pazienti con neuropatia diabetica vegetativa devono indubbiamente essere sottoposti ad indagine cardiologica prima di iniziare un'attività fisica più intensa di quella a cui sono abituati.

**Microalbuminuria e nefropatia.** L'attività fisica può aumentare acutamente l'escrezione urinaria di albumina. Non ci sono prove da sperimentazioni cliniche o studi di coorte che l'esercizio fisico intenso aumenti la velocità di progressione della nefropatia diabetica. Non ci può essere bisogno di specifiche restrizioni all'esercizio per i pazienti con nefropatia diabetica (78).

## G. Valutazione psicosociale e cura

### Raccomandazioni

- Una valutazione preliminare psicologica e della condizione sociale deve essere inclusa nella gestione medica del diabete. (E)
- Lo screening psicosociale deve 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)

La situazione psicologica e la condizione sociale possono condizionare la capacità del paziente di adempiere correttamente a tutte le necessità di cura del diabete (79-84); 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 (85). Ci sono occasioni in cui il clinico può valutare la condizione psicosociale in modo tempestivo 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 (82,84).

Lo screening psicosociale deve includere, anche se non è limitato a ciò, la valutazione dell’atteggiamento nei confronti della malattia, delle attese nei confronti della gestione medica e degli esiti, dell’affettività/umore, della qualità della vita (in generale e in relazione al diabete), delle risorse economiche, sociali ed emotive (83) e della storia psichiatrica (84,87,88). Deve essere posta una particolare attenzione ai casi di grossolane inadempienze terapeutiche (dovute a se stessi o ad altri) (79,88), depressione con possibilità di autolesionismo (80,81), sintomi indicativi di disturbi del comportamento alimentare (89) o di problemi che possano avere una natura organica e comparsa di una condizione cognitiva che riduca significativamente le capacità di giudizio (81). 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 anche raccomandata una valutazione comportamentale delle capacità di gestione della terapia.

È preferibile inserire il trattamento psicologico nell’ambito delle cure abituali piuttosto che attendere l’identificazione di uno specifico problema o il deterioramento dello stato psicologico (86). 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 stabilire che il benessere emotivo fa parte della gestione del diabete (87).

## H. 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). In questi casi si suggerisce l’intensificazione del trattamento che comprende l’identificazione o la valutazione degli ostacoli alla adesione alla cura, il potenziamento dell’educazione terapeutica adeguata alla cultura del paziente, la co-gestione 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.

## I. Malattie intercorrenti

Lo stress indotto dalle malattie, da un trauma e/o da un intervento chirurgico spesso peggiora il compenso glicemico e può precipitare nella chetoacidosi diabetica (DKA) o nell’iperosmolarità non chetotica. Qualsiasi condizione che conduce a un deterioramento del controllo glicemico richiede un più frequente monitoraggio della glicemia e 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 deve essere sempre presa in considerazione (90). L’iperglicemia marcata richiede temporanei aggiustamenti del

programma di trattamento e, se accompagnata da chetosi, frequente interazione con il team diabetologico. I pazienti trattati con ipoglicemizzanti orali o sola terapia medica nutrizionale 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 deve essere trattato da un medico con esperienza nella gestione del diabete e recenti studi suggeriscono che il raggiungimento di un controllo glicemico molto stretto possa ridurre la mortalità nel periodo immediatamente successivo a un infarto del miocardio (91). Una gestione aggressiva del compenso glicemico con insulina può ridurre la morbilità in soggetti con gravi malattie acute (92).

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* (90).

## J. Ipoglicemia

### Raccomandazioni

- Il glucosio (15-20 g) è il trattamento di scelta per l’ipoglicemia, sebbene qualunque forma di carboidrati che contengano glucosio possa essere utilizzata; gli effetti del trattamento dovrebbero essere evidenti in 15 minuti. (E)
- L’effetto del trattamento sull’ipoglicemia può essere solo temporaneo. Pertanto la glicemia deve essere di nuovo misurata entro circa 15 minuti, perché può essere necessario un ulteriore trattamento. (B)
- Il glucagone deve essere prescritto a tutti i pazienti con rischio significativo di ipoglicemia grave e non richiede un professionista sanitario per la somministrazione. (E)

L’ipoglicemia, specialmente nei pazienti trattati con insulina, è il principale fattore limitante nel trattamento ipoglicemizzante del diabete di tipo 1 e tipo 2 (93). Il trattamento dell’ipoglicemia (glicemia <70 mg/dl) richiede l’ingestione di cibi contenenti glucosio o carboidrati. La risposta glicemica acuta correla meglio con il contenuto in glucosio che con il contenuto in carboidrati del cibo. Sebbene il glucosio puro possa essere il trattamento preferito, qualunque forma di carboidrati che contengano glucosio alza la glicemia. L’aggiunta di proteine ai carboidrati non influisce sulla risposta glicemica e non previene il ripetersi dell’ipoglicemia. Aggiungere grassi, comunque, può ritardare e quindi prolungare la risposta glicemica acuta (94).

Rare situazioni di ipoglicemia grave (dove l’individuo richiede l’assistenza di un’altra persona e non può essere trattato con carboidrati per bocca) devono essere trattate utilizzando i kit per l’emergenza di glucagone, che richiedono la prescrizione. Le persone a stretto contatto con i diabetici o quelli a cui sono affidati, come membri della famiglia, compagni di stanza, personale scolastico, persone che si occupano dei bambini, personale di istituti di correzione, e compagni di lavoro, devono essere istruiti nell’uso di tali kit. Non è necessario che una persona sia un professionista sanitario per somministrare con sicurezza il glucagone. Deve essere prestata attenzione per controllare che sia disponibile un kit di glucagone non scaduto.

## K. Vaccinazioni

### Raccomandazioni

- Effettuare annualmente la vaccinazione influenzale in tutti i soggetti diabetici di età superiore ai 6 mesi. (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, la malattia renale cronica e le altre condizioni di immunocompromissione, come il trapianto. (C)

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 (95). Le persone affette da diabete possono essere ad aumentato rischio di sepsi da infezioni pneumococciche ed è stato segnalato che esse hanno un alto rischio di batteriemia nosocomiale, la quale ha tassi di mortalità fino al 50%. Sono disponibili vaccini sicuri ed efficaci che possono ridurre notevolmente il rischio delle gravi complicanze di queste malattie (96,97). Vi sono prove 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 della malattia pneumococcica nelle persone affette da diabete consultare la Technical review e il Position statement dell'ADA sull'argomento (98,99).

## 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 (100), dislipidemia (101), terapia con acido acetilsalicilico (102),

sospensione del fumo (103) e nel Consensus statement sulla CHD nei soggetti diabetici (104). 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.

## I. Ipertensione e suo controllo

### Raccomandazioni

#### Screening e diagnosi

- La pressione arteriosa dovrebbe essere misurata ad ogni visita. I pazienti che hanno valori pressori di sistolica  $\geq 130$  mmHg o di diastolica  $\geq 80$  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. (C)
- Il trattamento antiipertensivo nei pazienti con diabete dovrebbe garantire una pressione diastolica <80 mmHg. (B)

#### Terapia

- I pazienti ipertesi (sistolica  $\geq 140$  mmHg o diastolica  $\geq 90$  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  $\beta$ -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, macroalbuminuria 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)

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 (105-108). 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 (105,109,110). 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 si sono dimostrati efficaci nel ridurre i valori pressori nei soggetti non diabetici (111). 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  $\beta$ -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 (112-113). Inoltre, recenti dati sui soggetti diabetici con nefropatia diabetica hanno documentato un'efficacia superiore degli ARB rispetto ai DCCB nel ridurre gli eventi cardiovascolari (114). 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  $\beta$ -bloccante nel ridurre la mortalità cardiovascolare; dato, questo, confermato nel sottogruppo dei soggetti diabetici (115).

Gli ACE-inibitori migliorano gli esiti cardiovascolari nei pazienti ad alto rischio cardiovascolare con o senza ipertensione (116,117). 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  $\beta$ -bloccante nel migliorare gli esiti cardiovascolari (121). 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 successivamente 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 (122). Il braccio dello studio con gli  $\alpha$ -litici è stato interrotto precocemente poiché la doxazosina si è dimostrata meno efficace nel ridurre lo scompenso cardiaco rispetto alla terapia diuretica (123).

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  $\geq 160$  mmHg o una pressione diastolica  $\geq 100$  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 (105). 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.

## 2. Dislipidemia e suo trattamento

### 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)
- Nei pazienti senza CVD conclamata:
  - L'obiettivo primario è ridurre il colesterolo LDL <100 mg/dl. (A)
  - Nelle persone con età >40 anni, si raccomanda una terapia con statina che riduca del 30-40% il livello di colesterolo LDL indipendentemente dai suoi livelli prima del trattamento. (A)
  - Nelle persone con età <40 anni, ma con aumentato rischio dovuto a altri fattori di rischio cardiovascolare che non raggiungano gli obiettivi lipidici con la sola modificazione dello stile di vita è appropriata l'aggiunta di una terapia farmacologica. (C)
- Nei pazienti con CVD conclamata:
  - Tutti i pazienti dovrebbero essere trattati con una statina che riduca del 30-40% il livello di colesterolo LDL. (A)
  - Un obiettivo di colesterolo LDL <70 mg/dl, utilizzando una statina ad alte dosi, è un'opzione terapeutica in questi soggetti. (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)

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 (124-127).

Anche in due studi con il gemfibrozil, derivato dell'acido fibrico, si è ottenuta una riduzione degli eventi cardiovascolari (128,129). 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 (34,130).

Lo Heart Protection Study (127) 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. 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 (131).

Recenti studi clinici in pazienti ad alto rischio, come i soggetti con sindromi coronariche acute o precedenti eventi cardiovascolari (132-134), 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 (130). In questi pazienti la combinazione di statine con altri agenti ipolipemizzanti, come l'ezetimibe, può permettere di ottenere l'obiettivo di LDL con una più bassa dose di statine (135), ma non vi sono dati disponibili se tale combinazione terapeutica sia più efficace delle statine da sole nella prevenzione degli eventi cardiovascolari.

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 adotta-

te 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 fibrinico 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 (136,137).

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 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.

### 3. Farmaci antiaggreganti piastrinici

#### Raccomandazioni

- Utilizzare l'aspirina (75-162 mg/die) come strategia di prevenzione secondaria nei pazienti diabetici con una storia di CVD. (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)
  - 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)
- Considerare la terapia con aspirina nelle persone con un'età compresa tra i 30 e i 40 anni, in particolare se in presenza di altri fattori di rischio cardiovascolare. (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)
- La terapia combinata con altri antiaggreganti, come il clopidogrel, in aggiunta all'aspirina dovrebbe essere utilizzata in paziente con grave e progressiva CVD. (C)
- Altri agenti antiaggreganti possono essere ragionevolmente utilizzati in alternativa all'aspirina in soggetti ad alto rischio che per l'allergia all'aspirina, la tendenza al sanguinamento, la terapia anticoagulante in atto, un recente sanguinamento gastrointestinale o malattie epatiche clinicamente attive non sono candidati alla terapia con aspirina. (E)

L'uso dell'aspirina nel diabete è stato riesaminato in dettaglio nella Technical review (102) e nel Position statement (138) dell'ADA. L'aspirina è stata raccomandata come terapia di prevenzione primaria (139,140) 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 (141). Dovrebbe essere considerato come terapia aggiuntiva nei soggetti a elevato rischio o come terapia alternativa in pazienti che non tollerano l'aspirina.

### 4. Cessazione del fumo

#### 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)

Le pubblicazioni su fumo e diabete sono state riesaminate in dettaglio nelle Technical review (103) e nel Position statement (142) 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 (143,144).

La routinaria ed esauriente valutazione dell'abitudine al fumo è importante come mezzo per prevenirlo e favorirne la cessa-

zione. Particolari situazioni dovrebbero includere la valutazione del livello di dipendenza dalla nicotina, che è associato alle difficoltà nello smettere e alla ricaduta.

## 5. Screening e trattamento della cardiopatia coronaria

### 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  $\beta$ -bloccante allo scopo di ridurre la mortalità. (A)
- 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)
- 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: scompenso cardiaco congestizio noto o presenza di altre patologie cardiache, pregresso edema, concomitante terapia insulinica. (C)

Lo screening e il trattamento della CHD sono stati riesaminati in dettaglio nel Consensus statement (104) 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 (76).

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 da stress i pazienti con: 1) sintomi cardiaci tipici o atipici; e 2) con alterato elettrocardiogramma (ECG) a riposo. Lo screening dei soggetti asintomatici rimane argomento di controversie.

Alcuni studi hanno dimostrato che una percentuale significativa di pazienti con diabete seppur in assenza di sintomi di CHD presentano un test da stress anormale, all'ECG o all'ecocardiogramma o alla scintigrafia. Alcuni di questi pazienti, sebbene non tutti, chiaramente, se sottoposti ad angiografia dimostrano stenosi coronariche significative. È stato inoltre dimostrato che i pazienti con ischemia miocardica silente hanno una scarsa prognosi rispetto ai soggetti con test da stress nella norma. Il loro rischio è ulteriormente accentuato quando coesiste una neuropatia autonoma cardiaca. I candidati per uno screening con test da stress cardiaco includono quei soggetti che hanno:

1) una storia di arteriopatia obliterante periferica o carotidea e 2) uno stile di vita sedentario, età >35 anni, e pianifichino l'avvio di un vigoroso programma di attività fisica. Non sono disponibili dati che suggeriscano che i pazienti che iniziano ad aumentare la loro attività fisica con camminate o esercizi simili aumentino il rischio di un evento CVD e quindi è improbabile che essi necessitino di un test da stress.

È stato precedentemente proposto lo screening di quei soggetti con due o più fattori di rischio cardiaco addizionali. Comunque, lo screening include probabilmente la maggior parte dei pazienti diabetici di tipo 2 (dato che i fattori di rischio generalmente si associano). Il Detection of Silent Myocardial Ischemia in Asymptomatic Diabetic Subjects (DIAD) study suggerisce che i fattori di rischio cardiaco convenzionali non aiutano ad identificare i pazienti con immagini di perfusione anormali (76).

Le evidenze disponibili suggeriscono che i test non invasivi possano migliorare la valutazione del rischio futuro di CHD. Non c'è, comunque, una chiara evidenza che tali test in pazienti con fattori di rischio ma asintomatici migliorino gli outcome o conducano a un migliore utilizzo delle terapie (69).

Approssimativamente 1 soggetto su 5 avrà un test anormale e circa 1 su 15 avrà un'anomalia maggiore. Prima di raccomandare lo screening diffuso, sono necessarie maggiori informazioni riguardanti la prognosi e il valore di un intervento precoce (invasivo o non). Tutti i pazienti, indipendentemente dalla condizione coronarica, dovrebbero avere un trattamento aggressivo dei fattori di rischio, inclusi il controllo glicemico, dei lipidi, della pressione arteriosa e la terapia profilattica con aspirina. I pazienti con ECG da sforzo anormale e i pazienti impossibilitati a effettuare un test da sforzo necessitano di test addizionali 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.

Una volta identificato il paziente con ischemia miocardica silente, l'approccio terapeutico ottimale non è noto. Sicuramente se è stata diagnosticata una patologia coronarica maggiore è giustificato un intervento aggressivo. In presenza di stenosi minori, comunque, non è noto se vi sia un qualche beneficio in ulteriori valutazioni invasive e/o terapia, in quanto non esistono trial prospettici ben condotti con adeguati gruppi di controllo in grado di far luce su questa questione; di conseguenza, non vi sono linee-guida *evidence-based* per lo screening della CAD nei pazienti diabetici asintomatici.

## B. Screening e trattamento della nefropatia diabetica

### Raccomandazioni

#### Raccomandazioni generali

- Ottimizzare il compenso glicemico per ridurre il rischio e/o rallentare la progressione della nefropatia. (A)
- Ottimizzare il controllo pressorio per ridurre il rischio e/o rallentare la progressione della nefropatia. (A)
- Per ridurre il rischio di nefropatia, l'apporto proteico dovrebbe essere ridotto alla razione dietetica raccomandata (RDA) (0,8 g/kg) nei pazienti con qualsiasi grado di malattia renale cronica (CKD). (B)

### 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 iniziando alla diagnosi e durante la gravidanza. (E)
- La creatinina sierica dovrebbe essere misurata almeno annualmente per la stima del volume di filtrazione glomerulare in tutti gli adulti con diabete indipendentemente dal grado di escrezione urinaria di albumina. La creatinina sierica da sola non dovrebbe essere usata come misura della funzionalità renale, ma piuttosto essere utilizzata per stimare il volume di filtrazione glomerulare e stadare il livello di malattia renale cronica. (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 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  $\leq 0,8$  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 in cui la nefropatia è in progressione nonostante l'ottimizzazione del controllo glicemico e pressorio e l'uso di ACE inibitori e/o ARB. (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,  $\beta$ -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 microalbuminuria nei soggetti diabetici, anche in gravidanza. (E)
- Se vengono utilizzati in terapia ACE-inibitori, ARB o diuretici, monitorare il livello di kaliemia. (B)
- Per valutare sia la risposta alla terapia sia la progressione della malattia è raccomandata una sorveglianza continua della microalbuminuria/proteinuria. (E)
- Prendere in considerazione la consulenza di un medico esperto in nefropatia diabetica quando il GFR è  $<60 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1,73 \text{ m}^{-2}$  o se vi sono difficoltà nella gestione dell'ipertensione o dell'iperkaliemia. (B)

La nefropatia diabetica si manifesta nel 20-40% dei pazienti diabetici ed è la principale singola causa di nefropatia allo sta-

dio 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 (145,146).

I pazienti con microalbuminuria che progrediscono verso la macroalbuminuria ( $\geq 300 \text{ mg/24 ore}$ ) probabilmente evolveranno nell'arco di alcuni anni verso la ESRD (147,148). 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 possibile 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 (149,150) e di tipo 2 (26,27). LUKPDS ha fornito una forte evidenza che il controllo della pressione arteriosa può ridurre l'evoluzione della nefropatia (106). Inoltre, ampi studi prospettici randomizzati in pazienti diabetici di tipo 1 hanno dimostrato che ottenere livelli pressori sistolici  $<140 \text{ mmHg}$  utilizzando la terapia con ACE-inibitori fornisce un beneficio selettivo rispetto alle altre classi di antiipertensivi, ritarda la progressione dallo stato microalbuminurico a quello della macroalbuminuria e può rallentare il declino della filtrazione glomerulare (GFR) nei pazienti con macroalbuminuria (151-153).

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) (116). 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 (154-156). Alcune evidenze indicano che gli ARB rispetto agli ACE-inibitori abbiano una minor effetto iperkaliemizzante nei pazienti con nefropatia (115). Per quanto riguarda il rallentamento della progressione della nefropatia, l'uso di DCCB come terapia iniziale non si è dimostrato 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 (114). 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,  $\beta$ -bloccanti o diuretici (115,157). Studi in pazienti a vari stadi di nefropatia hanno 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 e dall'utilizzo di ACE inibitori e/o ARB (158).

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

**Tabella 8. Definizioni di anormalità nell'escrezione di albumina**

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

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 fra 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.

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 (159,160). 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 creatininuria, 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 anormalità dell'escrezione di albumina 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 preeclampsia.

In presenza di macroalbuminuria o di proteinuria allo stick per le urine sono indicati la stima del GFR con la creatininemia (vedi oltre) 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.

L'informazione sulla presenza dell'escrezione urinaria di albumina in aggiunta al livello di GFR può essere utilizzata, in accordo con la National Kidney Foundation, per studiare la malattia cronica renale. La corrente classificazione della National

Kidney Foundation (Tabella 9) è primariamente basata sui livelli di GFR e quindi differisce da precedenti sistemi di stadiazione utilizzati da altri, sistemi nei quali la stadiazione è basata primariamente sulla escrezione urinaria di albumina (161). Alcuni studi hanno rilevato in una notevole percentuale di adulti con diabete la diminuzione del GFR in assenza di aumento dell'escrezione urinaria di albumina (162,163). Così questi studi dimostrano che un significativo declino del GFR può essere osservato in adulti con diabete di tipo 1 e di tipo 2 in assenza di aumentata escrezione urinaria di albumina. È ora chiaro che lo stadio 3 o insufficienza renale cronica avanzata (GFR <60 ml/min per  $1,73\text{m}^2$ ) è presente in assenza di escrezione urinaria di albumina in una notevole percentuale di adulti con diabete. Lo screening di questa popolazione per la sola escrezione urinaria di albumina quindi perderà un considerevole numero di casi di IRC (161).

La creatinina serica dovrebbe essere misurata per la stima del GFR almeno una volta all'anno in tutti gli adulti con diabete indipendentemente dal grado di escrezione urinaria di albumina. La creatininemia serica non dovrebbe essere utilizzata da sola come misura della funzione renale, ma piuttosto essere utilizzata per misurare il GFR e classificare l'IRC.

È possibile calcolare facilmente la stima del GFR utilizzando una formula come l'equazione di Cockcroft-Gault o una più nuova formula di predizione sviluppata da Levy che utilizza i dati raccolti dallo studio Modification of Diet and Renal Disease (MDRD) (164). La stima del GFR può essere facilmente calcolato andando all'indirizzo: [www.kidney.org/professionals/dogi/gfr\\_calculator.cmf](http://www.kidney.org/professionals/dogi/gfr_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 di un medico esperto di nefropatia diabetica quando il GFR è <60 ml·min<sup>-1</sup>·1,73 m<sup>-2</sup> o se vi sono difficoltà nella gestione dell'ipertensione o dell'iperkaliemia. È consigliata la consulenza nefrologica quando il GFR è <30 ml·min<sup>-1</sup>·1,73 m<sup>-2</sup>. 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 (165,166). A causa della variabilità dell'escrezione urinaria di albumina, prima di considerare il superamento da parte del paziente di una determinata soglia diagnostica, dovrebbero risultare anormali i risultati di due su tre test misurati nell'arco temporale di 3-6 mesi. L'attività fisica estrema durante la raccolta delle urine nelle 24 ore precedenti l'esame, l'infezione, la febbre, lo scompenso cardiaco, la grave iperglicemia e una marcata ipertensione possono elevare i valori di escrezione urinaria di albumina al di sopra dei livelli basali.

**Tabella 9. Stadi della IRC**

Stadi	Descrizione	GFR (ml/min per $1,73\text{ m}^2$ di superficie corporea)
1	Danno renale con GFR normale o aumentato	$\geq 90$
2	Danno renale con GFR leggermente ridotto	60-89
3	Moderata riduzione del GFR	30-59
4	Grave riduzione del GFR	15-29
5	Insufficienza renale terminale	<15 o dialisi

\* Il danno renale è definito come anormalità su urine, sangue o documentazione iconografica patologica. Adattata da Ref. 167.

## C. Screening e trattamento della retinopatia diabetica

### 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 3-5 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)

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. Il glaucoma, la cataratta e altri disordini dell'occhio possono manifestarsi più precocemente nei pazienti diabetici e la loro presenza dovrebbe essere pertanto valutata.

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 (25-27). 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 (168). Durante la gravidanza e nel primo anno dopo il parto, la retinopatia può subire un transitorio peggioramento; la fotocoagulazione laser può minimizzare questo rischio (168a).

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 (169-171), in presenza di fundus normale. Se la retinopatia è in progressione, l'esame oculistico dovrà essere effettuato più frequentemente.

L'esame può essere effettuato con il rilievo di fotografie della retina (con o senza dilatazione della pupilla) lette da esperti nel campo. Esami diretti sono ancora necessari quando le foto non sono tecnicamente accettabili e per il follow-up delle anomalie rilevate. Questa tecnologia ha il suo più grande potenziale nelle aree dove non sono disponibili professionisti qualificati in ambito oculistico. I risultati dell'esame oculistico dovrebbero essere documentati e trasmessi agli specialisti di riferimento.

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 trattati, 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.

LETDRS 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 (172,173).

## **D. Screening e trattamento della neuropatia (174,175)**

### **Raccomandazioni**

- Lo screening per la polineuropatia distale simmetrica (DPN) deve essere eseguito in tutti i pazienti alla diagnosi e, in seguito, almeno annualmente, utilizzando semplici esami clinici. (A)
- Gli esami elettrofisiologici sono raramente necessari, eccetto in situazioni in cui gli aspetti clinici sono atipici. (E)
- Dopo che la diagnosi di polineuropatia distale simmetrica è stata confermata, è necessaria una cura particolare del piede per ridurre il rischio di amputazione del piede non sensibile. (B)
- La semplice ispezione del piede insensibile deve essere eseguita ad intervalli di 3-6 mesi. Un'anormalità deve determinare il ricorso a calzature speciali, specialisti in prevenzione o cure podologiche. (B)
- Lo screening per la neuropatia vegetativa deve essere eseguito alla diagnosi nel diabete di tipo 2 e 5 anni dopo la diagnosi nel diabete di tipo 1. Gli esami elettrofisiologici per la neuropatia vegetativa sono necessari raramente e possono non influire sul trattamento e gli esiti. (E)
- L'educazione del paziente all'autocura del piede e il ricorso a scarpe o inserti speciali sono componenti essenziali della cura del paziente. (B)
- Numerosi farmaci sono consigliati per il controllo di sintomi specifici correlati alla neuropatia vegetativa, e sono consigliabili nella misura in cui migliorano la qualità di vita del paziente. (E)

Le neuropatie diabetiche sono eterogenee e hanno diverse manifestazioni cliniche. Possono essere focali o diffuse. Le più comuni forme di neuropatia sono la polineuropatia distale simmetrica cronica sensitivo-motoria e la neuropatia vegetativa. Sebbene la polineuropatia distale simmetrica sia una diagnosi di esclusione,

raramente sono necessarie indagini complesse per escludere altre condizioni.

La diagnosi precoce e il trattamento appropriato della neuropatia nei diabetici sono importanti per una serie di motivi: 1) nei diabetici possono essere presenti neuropatie non diabetiche curabili; 2) esistono numerose opzioni di trattamento per la neuropatia diabetica sintomatica; 3) fino al 50% delle polineuropatie distali simmetriche possono essere asintomatiche e i pazienti sono a rischio di lesioni dei piedi dovute a mancanza di sensibilità; 4) la neuropatia vegetativa può interessare qualunque apparato dell'organismo; e 5) la neuropatia vegetativa cardiovascolare è causa di sostanziale morbilità e mortalità. Non è al momento disponibile un trattamento specifico per la lesione nervosa di base, oltre al miglioramento del compenso glicemico, che può rallentare la progressione ma raramente fa regredire il danno neuronale. Sono disponibili trattamenti sintomatici efficaci per le manifestazioni della polineuropatia distale simmetrica e della neuropatia vegetativa.

### **Diagnosi della neuropatia**

Lo screening della polineuropatia distale simmetrica deve essere eseguito annualmente nei pazienti diabetici utilizzando test come la sensazione della puntura di spillo, la percezione della temperatura e della vibrazione (utilizzando un diapason da 128 Hz), la sensazione della pressione con il monofilamento da 10 g sulla superficie dorsale di entrambi gli alluci, in sede immediatamente prossimale ai letti ungueali, e i riflessi achillei. La positività di più di un test ha una sensibilità dell'87% nel diagnosticare la polineuropatia distale simmetrica. La perdita della percezione del monofilamento da 10 g e la ridotta sensibilità vibratoria predicono le ulcere del piede. Almeno un test clinico deve essere eseguito annualmente e l'uso di due test aumenta la sensibilità diagnostica.

La valutazione della neuropatia focale e multifocale richiede l'esame clinico nell'area interessata dai sintomi neurologici.

### **La neuropatia diabetica vegetativa (176)**

I sintomi della disfunzione vegetativa devono essere ricercati accuratamente durante l'anamnesi riguardante i diversi apparati, particolarmente perché molti di questi sintomi sono potenzialmente trattabili. Le manifestazioni cliniche principali della neuropatia diabetica vegetativa sono la tachicardia a riposo, l'intolleranza all'esercizio, l'ipotensione ortostatica, la stipsi, la gastroparesi, la disfunzione erettile, la disfunzione sudomotoria, l'alterata funzione neurovascolare, il "diabete instabile" e la mancata risposta vegetativa all'ipoglicemia.

La neuropatia vegetativa cardiovascolare è la forma più studiata e clinicamente importante di neuropatia diabetica vegetativa. La neuropatia vegetativa cardiaca può essere indicata dalla tachicardia a riposo (>100 battiti al minuto), dall'ipotensione ortostatica (riduzione della pressione sistolica >20 mmHg dopo l'assunzione della posizione eretta) o da altri disturbi nella funzionalità del sistema nervoso vegetativo riguardanti la cute, le pupille o l'apparato gastroenterico e genitourinario.

I disturbi gastrointestinali (ad esempio enteropatia esofagea, gastroparesi, stipsi, diarrea, incontinenza fecale) sono comuni,

e ogni tratto dell'apparato gastrointestinale può essere interessato. La gastroparesi deve essere sospettata nei pazienti con instabilità glicemica. I disturbi del tratto intestinale superiore debbono indurre alla valutazione di tutte le cause possibili, compresa la disfunzione vegetativa. Se i sintomi sono indicativi, può essere valutato lo svuotamento gastrico in fase solida utilizzando la scintigrafia con doppio isotopo, ma i risultati del test spesso correlano poco con i sintomi. Gli studi con contrasto baritato o l'endoscopia possono essere necessari per escludere anomalie strutturali. La stipsi è il più comune fra i sintomi del tratto gastrointestinale inferiore, ma può alternarsi con episodi di diarrea. L'endoscopia può essere necessaria per escludere altre cause.

La neuropatia diabetica vegetativa spesso determina disturbi dell'apparato genitourinario, comprese disfunzioni vescicali e/o sessuali. La valutazione della disfunzione vescicali deve essere eseguita nei pazienti diabetici che hanno infezioni urinarie ricorrenti, pielonefrite, incontinenza o una vescica palpabile. Nei maschi la neuropatia diabetica vegetativa può causare mancanza dell'erezione e/o eiaculazione retrograda.

#### Trattamento sintomatico

**Polineuropatia distale simmetrica.** Il primo passo nel trattamento dei pazienti con polineuropatia distale simmetrica dovrebbe mirare al compenso glicemico stabile e ottimale. Sebbene manchino prove da studi controllati, numerosi studi osservazionali suggeriscono che i sintomi neuropatici migliorano non solo con l'ottimizzazione del controllo, ma anche se si evitano fluttuazioni estreme della glicemia. Molti pazienti richiedono trattamento farmacologico per sintomi dolorosi: l'efficacia di molti medicinali è stata confermata da studi randomizzati controllati, tuttavia nessun farmaco è autorizzato specificamente per la polineuropatia distale simmetrica dolorosa.

**Farmaci triciclici.** L'utilità dei triciclici come l'amitriptilina e l'imipramina è stata confermata in numerosi studi randomizzati controllati, tuttavia essi non hanno l'approvazione formale della FDA per questa condizione. Per quanto i triciclici siano economici e generalmente efficaci nel trattamento del dolore neuropatico, gli effetti collaterali limitano il loro utilizzo in numerosi pazienti. Essi possono anche esacerbare alcuni sintomi vegetativi come la gastroparesi.

**Anticonvulsivanti.** Il gabapentin è un anticonvulsivante comunemente prescritto che si è dimostrato efficace nel trattamento del dolore neuropatico, sebbene non sia formalmente approvato per questa condizione. È consigliabile iniziare con una piccola dose e quindi aumentarla a distanza di giorni o settimane fino ad un dosaggio che controlli i sintomi e sia ben tollerato. Il composto strutturalmente correlato pregabalin ha durata di azione più lunga, è stato recentemente confermato efficace nella neuropatia diabetica dolorosa in uno studio randomizzato controllato ed è approvato per l'uso in questa condizione. Anche altri anticonvulsivanti possono essere efficaci nel trattamento del dolore neuropatico.

**Altri farmaci.** La duloxetina, un inibitore della ricaptazione della 5-idrossitriptamina e della noradrenalina, è stata approvata dalla FDA per il trattamento del dolore neuropatico.

#### Trattamento della neuropatia vegetativa

Un'ampia varietà di farmaci è utilizzata per trattare i sintomi della neuropatia vegetativa, compresi la metoclopramide per la gastroparesi e numerosi medicinali per la disfunzione erettile e vescicale. Questi trattamenti sono frequentemente utilizzati per fornire sollievo sintomatico ai pazienti. Sebbene essi non modifichino la patologia di base e la storia naturale della malattia, il loro uso è raccomandato per l'effetto che possono avere sulla qualità di vita del paziente.

### E. Cura del piede

#### Raccomandazioni

- Una volta all'anno sottoporre i pazienti diabetici ad un esame completo del piede e fornire loro un'educazione all'autocura del piede allo scopo di identificare i fattori di rischio predittivi per lesioni o amputazioni. (B)
- L'esame del piede può essere condotto nel corso di una visita generale e dovrebbe includere la valutazione con il monofilamento di Semmes-Weinstein e il diapason, la palpazione e l'ispezione visiva. (B)
- 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. (B)
- Affidare i fumatori o i soggetti con pregresse complicanze agli arti inferiori 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)

Le amputazioni e le ulcere del piede sono le più comuni conseguenze della neuropatia diabetica e le maggiori cause di morbilità 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 una volta all'anno allo scopo di identi-

care 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 soglie 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, 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 redistribuiscono 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 pedali. Poiché 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 valutate per l'avvio all'esercizio fisico e ai farmaci o per opzioni chirurgiche (176a).

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 del Position statement dell'ADA su questo argomento (176b,176c).

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 (176d).

## **VII. CURA DEL DIABETE IN POPOLAZIONI SPECIFICHE**

### **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 (177). 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 pro-

gressivamente a seconda della maturità fisica, psicologica ed emozionale del paziente. La MNT dovrebbe essere fornita al momento della diagnosi da parte di un operatore sanitario – con conoscenza ed esperienza del fabbisogno nutrizionale del bambino in crescita e dei problemi comportamentali che hanno un particolare impatto nella dieta di un adolescente –, e successivamente rivalutata almeno annualmente.

**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<sub>1c</sub> 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 (178).

Nella scelta degli obiettivi glicemici il beneficio di ottenere un valore più basso di HbA<sub>1c</sub> 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<sub>1c</sub> per queste fasce di età sono presentati nella Tabella 10.

**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 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

##### 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)
- Nei bambini l'ipertensione è definita come un valore medio di pressione sistolica o diastolica, riscontrato in almeno 3 giorni diversi, ≥95° percentile per età, sesso e percentile di altezza. La pressione arteriosa "normale-alta" è definita come un valore medio di pressione sistolica o diastolica, riscontrato in almeno 3 giorni diversi, maggiore o uguale al 90° ma inferiore al 95° percentile per età, sesso e percentile di altezza. I valori di normalità

**Tabella 10. Obiettivi di glicemia plasmatica e di HbA<sub>1c</sub> per fasce di età nel diabete di tipo 1**

Valori per età (anni)	Obiettivo di glicemia			Razionale
	Preprandiale	Prima di coricarsi/ durante la notte	HbA <sub>1c</sub>	
Neonati e in età prescolare (0-6)	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	<8%	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Rischio grave di ipoglicemia</li> <li>● Problemi psicologici e inerenti allo sviluppo</li> <li>● Un obiettivo più basso (&lt;7%) è ragionevolmente proponibile se esso può essere raggiunto senza eccessivi episodi ipoglicemici</li> </ul>

*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<sub>1c</sub>.

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](http://www.nhlbi.nih.gov/health/prof/heart/hbp/hbp_ped.pdf).

### 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

#### 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)

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.

**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 (179) e la pubblicazione del National Diabetes Education Program (180).

## 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 (181,182). La distinzione tra diabete di tipo 1 e di tipo 2 nei bambini può essere difficile poiché gli autoantigeni e la chetosi possono essere presenti 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 (11) 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

### Raccomandazioni

- I livelli di HbA<sub>1c</sub> 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 soppesati, considerato che non sono disponibili dati sufficienti per stabilire la loro sicurezza in gravidanza. Essi dovrebbero normalmente essere sospesi in gravidanza. (E)

Le malformazioni congenite severe rimangono la causa principale di mortalità e di grave morbidità 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 gestazione, così come definito dalla HbA<sub>1c</sub> del primo trimestre di gravidanza. Non vi è una soglia per i valori di HbA<sub>1c</sub> al di sopra della quale inizi il rischio o al di sotto della quale scompaia. Comunque, frequenze di malformazioni superiori all'1-2% osservato nelle gravidanze di donne non diabetiche sembrano essere limitati ai casi che nel primo trimestre presentano un valore di HbA<sub>1c</sub> >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 lo 80% delle pazienti ha raggiunto valori normali di HbA<sub>1c</sub> prima di iniziare la gravidanza (183-187). 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 nei neonati di madre 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 efficace contraccezione, 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<sub>1c</sub> possibile senza eccessive ipoglicemie; 3) garantire una efficace contraccezione 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 (188) e il Position statement dell'ADA su questo argomento (189).

### 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. Per un somma di ragioni è presumibile che nelle prossime decadi il numero dei soggetti anziani con diabete cresca rapidamente. Una recente pubblicazione (190) 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 comorbidità per anni; altri, che sono di nuova diagnosi, possono aver avuto per anni comorbidità non diagnosticata o presentare alcune complicanze croniche della malattia diabetica. Alcuni anziani con diabete sono fragili e hanno altre condizioni croniche di

fondo, notevoli comorbidità legate al diabete, limitazioni fisiche o cognitive, così come altri anziani con diabete hanno poche comorbidità 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, comorbidità 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 possano 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 sulfoniluree 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 CONTESTI SPECIFICI

### A. La cura del diabete in ospedale

#### 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),
  - *Alcune istituzioni possono considerare questi livelli glicemici, a causa della relazione con il rischio di ipoglicemia, come eccessivamente aggressivi per obiettivi iniziali*. Gli obiettivi glicemici, attraverso un miglioramento della qualità, dovrebbero essere sistematicamente ridotti ai livelli raccomandati. (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<sub>1c</sub> 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)

La gestione del diabete in corso di ricovero in ospedale è stata ampiamente riesaminata nella Technical review di Clement et al. (191). Quella revisione è alla base di queste linee-guida. L'American Association of Clinical Endocrinologists ha inoltre tenuto una conferenza su tale argomento (192) e le raccomandazioni prodotte da quel meeting (193) 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: diabete che è stato precedentemente diagnosticato e riconosciuto dal medico curante il paziente*

- *diabete non noto*: iperglicemia (glicemia a digiuno  $\geq 126$  mg/dl o glicemia casuale  $\geq 200$  mg/dl) rilevata durante il ricovero in ospedale e confermata dopo la dimissione secondo i criteri diagnostici standard come diabete, ma non riconosciuta dai curanti come diabete nel corso del ricovero;
- *iperglicemia da porre in relazione al ricovero in ospedale*: iperglicemia (glicemia a digiuno  $\geq 126$  mg/dl o glicemia casuale  $\geq 200$  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 (194).

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 (195).

**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 (196). In un altro studio (197) 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) (91,198), è stato valutato il ruolo dell'infusione endovenosa di glucosio-insulina seguita dal trattamento insulinico sottocute 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. Cardiocirurgia.** Il mantenimento di predeterminati valori glicemici nei soggetti diabetici sottoposti a intervento di cardiocirurgia si associa a una riduzione della mortalità e del rischio di infezioni sternali profonde (199,200) rafforzando la convinzione che l'iperglicemia perioperatoria sia un predittore indipendente di infezioni nei soggetti diabetici (201) con la più bassa mortalità nei pazienti con glicemia  $<150$  mg/dl (199,202).

**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 (92). 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 (202a).

**e. Patologie neurologiche acute.** Così come dimostrato da un ampio numero di studi osservazionali (203-205), 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 (206).

## 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.

**i. Sulfoniluree 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 sulfoniluree in ospedale (207). Le sulfoniluree non permettono solitamente un rapido aggiustamento posologico, spesso richiesto dalle necessità rapidamente mutanti dei soggetti ospedalizzati. Inoltre le sulfoniluree hanno una variazione interindividuale nella durata d'azione e probabilmente variano nella frequenza con cui inducono l'ipoglicemia. Sebbene le due meglitinidi, la repa-

glinide e la nateglinide, teoricamente causino con minor frequenza ipoglicemie rispetto alle sulfoniluree, la mancanza di dati derivanti da trial clinici dovrebbe precluderne l'uso.

ii. *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 (208). Recenti dati confermano che, nonostante la frequenza dei fattori di rischio (210), l'acidosi lattica è una complicazione rara (209). 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.

iii. *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 (211).

i. *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 (212). 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 (212-214). In primo luogo, è improbabile che tali regimi terapeutici, prescritti all'ingresso in ospedale, possano essere utilizzati durante tutto il ricovero senza modificazioni (212); 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.

ii. *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.

iii. *Transizione dalla terapia insulinica endovenosa a quella sottocute*. 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 sottocute 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 abbiamo un livel-

lo 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 multiniettivi 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

Lipoglicemia, in particolare nei pazienti insulino-trattati, è il principale fattore limitante nella gestione del diabete di tipo 1 e 2 (93). 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 (215). I pazienti diabetici possono presentare ipoglicemia nelle stesse condizioni (216); altri eventi che possono causare ipoglicemia iatrogena 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 (217-220). 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. 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 una 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

Anche se le diete in ospedale continuano ad essere prescritte per livello calorico sulla base dell'ADA *diet* si raccomanda di non utilizzare più il termine "ADA diet" (221). 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 (221).

#### 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 tale motivo i termini monitoraggio glicemico al letto e sul "punto di cura" sono interscambiabili.

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.

### B. La cura del diabete a scuola e nell'assistenza diurna (179)

#### Raccomandazioni

- Un piano di cura individualizzato per lo studente diabetico deve essere sviluppato dal genitore/tutore 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 (inclusi il monitoraggio dei livelli glicemici e la somministrazione di insulina e glucagone) e nei provvedimenti da prendere in caso di ipo- o iperglicemia. 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)

Negli USA vi sono circa 206.000 individui di età inferiore ai 20 anni affetti da diabete la maggior parte dei quali frequenta la scuola e/o utilizza qualche forma di assistenza e necessita di un personale ben informato in modo da garantire un ambiente sicuro. 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.

### C. La cura del diabete nei campi educativi per diabetici (222)

#### Raccomandazioni

- Ogni partecipante al campo deve avere una cartella clinica standardizzata compilata dalla sua famiglia e dal medico che cura il diabete. (E)
- È essenziale che lo staff medico sia guidato da una persona con esperienza nel trattamento del diabete di tipo 1 e di tipo 2 e includa uno staff assistenziale (comprendente educatori e infermieri

specializzati in diabete) e dietisti diplomati con esperienza nel diabete. (E)

- Tutto lo staff del campo, medici, infermieri, nutrizionisti, volontari deve essere sottoposto ad un test sulla formazione di base per assicurare appropriatezza nel lavorare con i bambini. (E)

Il concetto dei campi residenziali o giornalieri per i bambini diabetici si è molto diffuso negli Stati Uniti e in molte altre parti del mondo. L'obiettivo principale di tali campi specializzati è fornire un'esperienza di campeggio in un ambiente sicuro. Altro obiettivo altrettanto importante è mettere in grado i bambini diabetici di incontrarsi e condividere le proprie esperienze fra loro, mentre – a livello personale – imparano ad essere maggiormente responsabili della loro malattia. Affinché ciò avvenga deve essere disponibile personale qualificato sia medico sia per la gestione del campo, per assicurare una sicurezza ottimale e un'esperienza educativa e di campo ben integrata.

L'esperienza del campo è di breve durata e la maggior parte delle volte è associata ad attività fisica aumentata in relazione a quella sperimentata a casa. Pertanto gli obiettivi del controllo glicemico sono più legati ad evitare oscillazioni estreme della glicemia che all'ottimizzazione del controllo glicemico al di fuori del campo.

Ogni partecipante al campo deve avere una cartella clinica standardizzata, compilata dalla sua famiglia e dal diabetologo, che esponga dettagliatamente l'anamnesi medica precedente, le vaccinazioni e la dieta abituale. Il dosaggio insulinico al domicilio deve essere registrato per ogni partecipante, compresi il numero e l'orario di iniezioni di insulina basale e preprandiale somministrata mediante infusori e il tipo di insulina utilizzata.

Durante il campo dovrebbe essere eseguita una registrazione quotidiana dell'andamento del partecipante. Devono essere registrate tutte le glicemie e le dosi di insulina. Per garantire sicurezza e trattamento ottimale del diabete, devono essere eseguite molteplici glicemie nelle 24 ore: prima dei pasti, al momento di coricarsi, dopo o durante esercizio fisico prolungato intenso a metà della notte quando è indicato per precedente ipoglicemia. Se sembrano essere indicate variazioni importanti nel regime dietetico del paziente, è importante discuterle con lui e con la famiglia, oltre che con il diabetologo che lo cura abitualmente. La documentazione di quanto è accaduto durante il campo deve essere discussa con la famiglia quando questa viene a riprendere il partecipante.

Per ogni campo deve essere assicurato un rapporto formale con una struttura medica vicina, cosicché lo staff medico del campo abbia la possibilità di riferirsi a tale struttura per l'immediato trattamento delle emergenze mediche.

È essenziale che lo staff medico sia guidato da una persona con esperienza nel trattamento del diabete di tipo 1 e di tipo 2. Lo staff assistenziale deve comprendere educatori e infermieri specializzati in diabete. Dietisti diplomati con esperienza nel diabete devono contribuire alla strutturazione del menu e del programma educativo. Tutto lo staff del campo – medici, infermieri, nutrizionisti, volontari – deve essere sottoposto ad un test sulla formazione di base per assicurare appropriatezza nel lavorare con i bambini.

## D. La cura del diabete negli istituti di correzione (223)

### Raccomandazioni

- Al momento dell'entrata nell'istituto di correzione, i pazienti con diagnosi di diabete dovrebbero, in modo tempestivo e opportuno, avere una anamnesi completa ed essere sottoposti ad un esame fisico da parte di personale sanitario certificato. (E)
- I pazienti trattati con insulina dovrebbero avere una determinazione della glicemia capillare entro 1-2 ore dall'arrivo. (E)
- La terapia farmacologica e la terapia medica nutrizionale dovrebbero essere continuate senza interruzione dopo l'entrata nell'ambiente di correzione. (E)
- Lo staff della struttura di correzione deve essere formato al riconoscimento, trattamento e appropriato invio ad altre consulenze o strutture per l'ipo- e l'iperglicemia. (E)
- Lo staff deve inoltre essere formato al riconoscimento dei sintomi e dei segni dello scompenso metabolico grave e all'immediato invio per l'appropriata cura medica. (E)
- Le istituzioni dovrebbero applicare una formale linea di comportamento che richieda che lo staff comunichi ad un medico tutti i risultati della glicemia capillare al di fuori di uno specifico range, definito dal medico curante. (E)
- Vanno identificati i pazienti con diabete di tipo 1 che sono ad alto rischio di chetoacidosi diabetica. (E)
- Nell'ambito dell'istituto di correzione, le linee di condotta e le procedure debbono essere sviluppate e attuate per permettere che il monitoraggio della glicemia capillare sia eseguito con la frequenza necessaria per il controllo del singolo paziente e per il suo regime dietetico. (E)
- Il diabete va incluso nei programmi educativi per lo staff delle strutture di correzione. (E)
- Per tutti i trasferimenti fra istituti, deve essere compilata una sintetica relazione medica di trasferimento, da inviare insieme al paziente. (E)
- I materiali e le medicine per la cura del diabete devono accompagnare il paziente durante il trasferimento. (E)
- Il piano di dimissione va impostato con un adeguato anticipo per assicurare continuità di cura e facilitare l'entrata nella cura del diabete nella collettività esterna. (E)

Negli Stati Uniti, in qualsiasi momento sono oltre 2 milioni le persone incarcerate in modo definitivo o in attesa di giudizio, e si stima che circa 80.000 di esse siano diabetiche. In più, nell'arco di un anno, sono molti i diabetici che passano attraverso il sistema carcerario.

I diabetici nelle strutture carcerarie devono ricevere una cura che raggiunga gli standard nazionali. Negli istituti di correzione vi sono circostanze uniche che devono essere considerate affinché gli standard di cura siano raggiunti, essi dovrebbero disporre di linee di condotta scritte e procedure per il trattamento del diabete e per la formazione del personale sanitario e di custodia nelle pratiche della cura del diabete.

La valutazione al momento dell'entrata dovrebbe enfatizzare la sicurezza del paziente. In particolare, l'identificazione rapida di tutti i pazienti trattati con insulina è essenziale per identificare quelli a maggiore rischio di ipo- e iperglicemia e chetoacidosi diabetica. Tutti i pazienti trattati con insulina dovrebbero avere una determinazione della glicemia capillare entro 1-2 ore dall'arrivo.

Al momento dell'entrata, i pazienti con diagnosi di diabete dovrebbero, in modo tempestivo e opportuno, avere una anamnesi completa ed essere sottoposti ad un esame fisico da parte di personale sanitario certificato con autorità di prescrivere. È essenziale che la terapia farmacologica e la terapia medica nutrizionale siano continuate senza interruzione dopo l'entrata nell'ambiente di correzione, poiché uno iato sia nella terapia che nella nutrizione appropriata può portare sia a severa ipoglicemia che iperglicemia.

Tutti i pazienti devono poter accedere ad un immediato trattamento dell'ipo- e dell'iperglicemia. Lo staff della struttura di correzione dovrebbe essere formato al riconoscimento e al trattamento dell'ipo- e dell'iperglicemia e personale apposito deve essere istruito e allenato alla somministrazione del glucagone. Le istituzioni dovrebbero applicare una formale linea di comportamento che richieda che lo staff comunichi ad un medico tutti i risultati della glicemia capillare al di fuori di uno specifico range, definito dal medico curante.

Gli istituti di correzione dovrebbero disporre di sistemi che assicurino che la somministrazione dell'insulina e i pasti siano coordinati, per prevenire l'ipo- e l'iperglicemia, tenendo inoltre in considerazione il trasporto all'esterno dei residenti e la possibilità di modificazioni d'emergenza degli orari.

Il monitoraggio della glicemia capillare è una strategia che permette ai curanti e ai diabetici di valutare l'efficacia dei regimi di trattamento del diabete. La frequenza del monitoraggio varierà secondo il controllo del diabete del paziente e il regime dietetico. Devono essere applicate linee formali di comportamento e procedure per assicurare che lo staff di cura abbia adeguate conoscenze e abilità per dare direttive per il trattamento e l'educazione dei diabetici.

I pazienti in carcerazione non definitiva possono essere alloggiati per un breve periodo prima di essere trasferiti o rilasciati, e non è inusuale per i detenuti essere trasferiti più volte all'interno del sistema durante il periodo di detenzione. Il trasferimento di un paziente diabetico da un carcere ad un altro richiede un impegno coordinato, così come la programmazione della scarcerazione.

## IX. IPOGLICEMIA E AUTORIZZAZIONE AL LAVORO

### 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)

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.

## X. IL RIMBORSO DA TERZI PER LA CURA DEL DIABETE, L'AUTOGESTIONE DELLA MALATTIA, L'EDUCAZIONE E I PRESIDI PER LA CURA (224)

### Raccomandazioni

- I pazienti e i professionisti dovrebbero avere accesso a tutte le categorie di farmaci antidiabetici, alle attrezzature e ai presidi senza controlli eccessivi. (E)
- La terapia medica nutrizionale e l'educazione all'autogestione del diabete dovrebbero essere coperte dall'assicurazione e da altri terzi pagatori. (E)

Per ottenere il controllo ottimale della glicemia i diabetici devono poter accedere alla consulenza di professionisti della salute che abbiano competenza nel campo del diabete. I trattamenti e le terapie che migliorano il controllo glicemico e riducono le complicazioni del diabete, riducono anche significativamente i costi della cura. L'accesso a tutte le componenti della cura del diabete, come le visite, i presidi e i farmaci per il diabete e l'educazione all'autogestione del diabete, è essenziale. Tutte le medicine e i presidi, come siringhe, strisce e reflattometri correlati alla cura quotidiana del diabete, devono anche essere rimborsati da terzi pagatori.

È riconosciuto che l'uso di formulari, autorizzazioni preventive e correlati metodi di fornitura, come offerte in competizione, possono dirigere l'attività del fornitore, così come i costi, al potenziale beneficio del pagatore e dei pazienti.

Comunque, qualunque controllo deve garantire che tutte le classi di agenti antidiabetici con meccanismi d'azione unici e tutte le categorie di equipaggiamenti e presidi progettati per lo studio con tali equipaggiamenti siano disponibili, per facilitare il raggiungimento degli obiettivi glicemici e la riduzione del rischio di complicanze. Per raggiungere gli obiettivi di trattamento del diabete, i professionisti dovrebbero avere accesso a tutte le categorie di farmaci antidiabetici, attrezzature e presidi senza eccessivi controlli. Senza appropriate tutele, questi controlli potrebbero costituire un impedimento all'efficacia della cura.

Negli USA, Medicare e molti altri terzi pagatori coprono l'educazione all'autogestione del diabete e la terapia medica nutrizionale. Il beneficiario che possieda i requisiti necessari, che sod-

disfa i criteri diagnostici e di necessità medica, può ricevere un'assistenza iniziale per 10 ore di educazione all'autogestione del diabete e per 3 ore di terapia medica nutrizionale, con un totale potenziale di 13 ore di educazione iniziale – a condizione che le prestazioni non siano fornite nella stessa data. Comunque, sempre negli USA, non tutti gli assistiti da Medicare con diagnosi di diabete avranno i requisiti necessari per l'assistenza sia per l'educazione all'autogestione del diabete sia per la terapia medica nutrizionale.

Una più estesa informazione sulla politica di Medicare, compresa l'assistenza successiva, è disponibile in: <http://www.diabetes.org/for-health-professionals-and-scientists/recognition/dsmt-mntfaqs.jsp>.

## XI. 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 (24) ha evidenziato che solo il 37% degli adulti con diagnosi di diabete ottiene una HbA<sub>1c</sub> <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.betterdiabetescare.nih.gov](http://www.betterdiabetescare.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 Veterans Administration, a più piccole realtà private – hanno svi-

luppato strategie per migliorare la cura del diabete. Sono stati pubblicati risultati che dimostrano un rilevante miglioramento in importanti indicatori come la misurazione della HbA<sub>1c</sub> 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 partecipi nel processo di definizione tutti i professionisti della salute. Le linee-guida dovrebbero essere facilmente accessibili nei posti di lavoro, come sulla cartella del paziente, nelle stanze di visita, in schede, 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, è stata utile 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 (225).
- L'utilizzo di diversi sistemi non automatizzati, come il promemoria postale al paziente, gli autoadesivi in cartella, e programmi 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, nor-

malmente 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.

Levidenza 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. Bode BW (Ed.): *Medical Management of Type 1 Diabetes*. 4th ed. Alexandria, VA, American Diabetes Association, 2004
2. Burant CF (Ed.): *Medical Management of Type 2 Diabetes*. 5th ed. Alexandria, VA, American Diabetes Association, 2004
3. Klingensmith GJ (Ed.): *Intensive Diabetes Management*. 3rd 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, Roumain 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. 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
9. 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
10. 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
11. American Diabetes Association: Type 2 diabetes in children and adolescents (Consensus Statement). *Diabetes Care* 23:381-389, 2000
12. 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 U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 138:215-229, 2003
13. US Preventive Services Task Force: Screening for type 2 diabetes mellitus in adults: recommendations and rationale. *Ann Intern Med* 138:212-214, 2003

14. American Diabetes Association: Gestational diabetes mellitus (Position Statement). *Diabetes Care* 27 (Suppl. 1):S88-S90, 2004
15. 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  $\beta$ -cell function and prevention of type 2 diabetes by pharmacological treatment of insulin resistance in high-risk Hispanic women. *Diabetes* 51:2796-2803, 2002
16. 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
- 16a. Knowler WC, Hamman RF, Edelstein SL, Barrett-Connor E, Ehrmann DA, Walker EA, Fowler SE, Nathan DM, Kahn SE, the Diabetes Prevention Program Research Group: Prevention of type 2 diabetes with troglitazone in the Diabetes Prevention Program. *Diabetes* 54:1150-1156, 2005
- 16b. Torgerson JS, Hauptman J, Boldrin MN, Sjostrom L: XENical in the prevention of Diabetes of Obese Subjects (XENDOS) study: a randomized study of orlistat as an adjunct to lifestyle changes for the prevention of type 2 diabetes in obese patients. *Diabetes Care* 27:155-161, 2004 [erratum in *Diabetes Care* 27:856, 2004]
17. Yusuf S, Gerstein H, Hoogwerf B, Pogue J, Bosch J, Wolffenbuttel 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. Cagliero E, Levina EV, Nathan DM: Immediate feedback of HbA1c levels improves glycemic control in type 1 and insulin-treated type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 22:1785-1789, 1999
22. Miller CD, Barnes CS, Phillips LS, Ziemer DC, Gallina DL, Cook CB, Maryman SD, El Kebbi IM: Rapid A1c availability improves clinical decision-making in an urban primary care clinic. *Diabetes Care* 26:1158-1163, 2003
23. Rohlfing CL, Wiedmeyer H-M, Little RR, England JD, Tennill A, Goldstein DE: Defining the relationship between plasma glucose and HbA1c: analysis of glucose profiles and HbA1c in the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes Care* 25:275-278, 2002
24. 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
25. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group: The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 329:977-986, 1993
26. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group: Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 352:837-853, 1998
27. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group: Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet* 352:854-865, 1998
28. The Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group: Retinopathy and nephropathy in patients with type 1 diabetes four years after a trial of intensive therapy. *N Engl J Med* 342:381-389, 2000
29. 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
30. 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
31. 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
32. American Diabetes Association: Postprandial blood glucose (Consensus Statement). *Diabetes Care* 24:775-778, 2001
- 32a. Metzger BE, Coustan DR: Summary and recommendations of the Fourth International Workshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus: the Organizing Committee. *Diabetes Care* 21 (Suppl. 2):B161-B167, 1998
33. Jovanovic-Peterson L (Ed.): *Medical Management of Pregnancy Complicated by Diabetes*. 3rd ed. Alexandria, VA, American Diabetes Association, 2000
34. 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
35. 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
36. 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: a statement of the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 27:2266-2271, 2004
37. 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
38. Leung WY, Neil TG, Chan JC, Tomlinson B: Weight management and current options in pharmacotherapy: orlistat and sibutramine. *Clin Ther* 25:58-80, 2003
39. Buchwald H, Avidor Y, Braunwald E, Jensen MD, Pories W, Fahrback K, Schoelles K: Bariatric surgery: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 292:1724-1737, 2004
40. Flum DR, Salem L, Elrod JA, Dellinger EP, Cheadle A, Chan L: Early mortality among Medicare beneficiaries undergoing bariatric surgical procedures. *JAMA* 294:1903-1908, 2005
41. Institute of Medicine: *Dietary Reference Intakes: Energy, Carbohydrate, Fiber, Fat, Fatty Acids, Cholesterol, Protein, and Amino Acids*. Washington, DC, National Academies Press, 2002
42. Pijls LT, de Vries H, Donker AJ, van Eijk JT: The effect of protein restriction on albuminuria in patients with type 2 diabetes mellitus: a randomized trial. *Nephrol Dial Transplant* 14:1445-1453, 1999
43. Pedrini MT, Levey AS, Lau J, Chalmers TC, Wang PH: The effect of dietary protein restriction on the progression of diabetic and non-diabetic renal diseases: a meta-analysis. *Ann Intern Med* 124:627-632, 1996
44. Hansen HP, Tauber-Lassen E, Jensen BR, Parving HH: Effect of dietary protein restriction on prognosis in patients with diabetic nephropathy. *Kidney Int* 62:220-228, 2002
45. Krauss RM, Eckel RH, Howard B, Appel LJ, Daniels SR, Deckelbaum RJ, Erdman JW Jr, Kris-Etherton P, Goldberg IJ, Kotchen TA, Lichtenstein AH, Mitch WE, Mullis R, Robinson K, Wylie-Rosett J, St Jeor S, Suttie J, Tribble DL, Bazzarre TL: AHA

- dietary guidelines: revision 2000: a statement for healthcare professionals from the Nutrition Committee of the American Heart Association. *Circulation* 102:2284-2299, 2000
46. Pearson TA, Blair SN, Daniels SR, Eckel RH, Fair JM, Fortmann SP, Franklin BA, Goldstein LB, Greenland P, Grundy SM, Hong Y, Miller NH, Lauer RM, Ockene IS, Sacco RL, Sallis JF Jr, Smith SC Jr, Stone NJ, Taubert KA, American Heart Association Science Advisory and Coordinating Committee: AHA guidelines for primary prevention of cardiovascular disease and stroke: 2002 update: consensus panel guide to comprehensive risk reduction for adult patients without coronary or other atherosclerotic vascular diseases. *Circulation* 106:388-391, 2002
  47. Hasanain B, Mooradian AD: Antioxidant vitamins and their influence in diabetes mellitus. *Curr Diab Rep* 2:448-456, 2002
  48. Cefalu WT, Hu FB: Role of chromium in human health and in diabetes. *Diabetes Care* 27:2741-2751, 2004
  49. Ryan GJ, Wanko NS, Redman AR, Cook CB: Chromium as adjunctive treatment for type 2 diabetes. *Ann Pharmacother* 37:876-885, 2003
  50. Althuis MD, Jordan NE, Ludington EA, Wittes JT: Glucose and insulin responses to dietary chromium supplements: a meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 76:148-155, 2002
  51. Pittler MH, Stevinson C, Ernst E: Chromium picolinate for reducing body weight: meta-analysis of randomized trials. *Int J Obes Relat Metab Disord* 27:522-529, 2003
  52. Piette JD, Glasgow RE: Strategies for improving behavioral and health outcomes among people with diabetes: self management education. In *Evidence-Based Diabetes Care*. Gerstein HC, Hayes RB, Eds. Ontario, Canada, BC Decker, 2000
  53. Norris SL, Engelgau MM, Narayan KM: Effectiveness of self-management training in type 2 diabetes: a systematic review of randomized controlled trials. *Diabetes Care* 24:561-587, 2001
  54. Norris SL, Lau J, Smith SJ, Schmid CH, Engelgau MM: Self-management education for adults with type 2 diabetes: a meta-analysis of the effect on glycemic control. *Diabetes Care* 25:1159-1171, 2002
  55. Gary TL, Genkinger JM, Guallar E, Peyrot M, Brancati FL: Meta-analysis of randomized educational and behavioral interventions in type 2 diabetes. *Diabetes Educ* 29:488-501, 2003
  56. Steed L, Cooke D, Newman S: A systematic review of psychosocial outcomes following education, self-management and psychological interventions in diabetes mellitus. *Patient Educ Couns* 51:5-15, 2003
  57. Ellis SE, Speroff T, Dittus RS, Brown A, Pichert JW, Elasy TA: Diabetes patient education: a meta-analysis and meta-regression. *Patient Educ Couns* 52:97-105, 2004
  58. Warsi A, Wang PS, LaValley MP, Avorn J, Solomon DH: Self-management education programs in chronic disease: a systematic review and methodological critique of the literature. *Arch Intern Med* 164:1641-1649, 2004
  59. Sigal RJ, Kenny GP, Wasserman DH, Castaneda-Sceppa C: Physical activity/exercise and type 2 diabetes. *Diabetes Care* 27:2518-2539, 2004
  60. Wasserman DH, Zinman B: Exercise in individuals with IDDM. *Diabetes Care* 17:924-937, 1994
  61. US Department of Health and Human Services: *Physical Activity and Health: A Report of the Surgeon General*. Atlanta, GA, U.S. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, 1996
  62. Boulé NG, Haddad E, Kenny GP, Wells GA, Sigal RJ: Effects of exercise on glycemic control and body mass in type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of controlled clinical trials. *JAMA* 286:1218-1227, 2001
  63. Boulé NG, Kenny GP, Haddad E, Wells GA, Sigal RJ: Meta-analysis of the effect of structured exercise training on cardiorespiratory fitness in type 2 diabetes mellitus. *Diabetologia* 46:1071-1081, 2003
  64. Albright A, Franz M, Hornsby G, Kriska A, Marrero D, Ullrich I, Verity LS: American College of Sports Medicine position stand: exercise and type 2 diabetes. *Med Sci Sports Exerc* 32:1345-1360, 2000
  65. Ivy JL: Role of exercise training in the prevention and treatment of insulin resistance and non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Sports Med* 24:321-336, 1997
  66. Dunstan DW, Daly RM, Owen N, Jolley D, de Courten M, Shaw J, Zimmet P: High-intensity resistance training improves glycemic control in older patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 25:1729-1736, 2002
  67. Castaneda C, Layne JE, Munoz-Orians L, Gordon PL, Walsmith J, Foldvari M, Roubenoff R, Tucker KL, Nelson ME: A randomized controlled trial of resistance exercise training to improve glycemic control in older adults with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 25:2335-2341, 2002
  68. Fowler-Brown A, Pignone M, Pletcher M, Tice JA, Sutton SF, Lohr KN: Exercise tolerance testing to screen for coronary heart disease: a systematic review for the technical support for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 140: W9-W24, 2004
  69. US Preventive Services Task Force: Screening for coronary heart disease: recommendation statement. *Ann Intern Med* 140:569-572, 2004
  70. Berger M, Berchtold P, Cuppers HJ, Drost H, Kley HK, Muller WA, Wiegelmann W, Zimmerman-Telschow H, Gries FA, Kruskemper HL, Zimmermann H: Metabolic and hormonal effects of muscular exercise in juvenile type diabetics. *Diabetologia* 13:355-365, 1977
  71. American Diabetes Association: Physical activity/exercise and diabetes (Position Statement). *Diabetes Care* 27 (Suppl. 1): S58-S62, 2004
  72. Berger M: Adjustment of insulin and oral agent therapy. In *Handbook of Exercise in Diabetes*. 2nd ed. Ruderman N, Devlin JT, Schneider SH, Kriska A, Eds. Alexandria, VA, American Diabetes Association, 2002, p. 365-376
  73. Aiello LP, Wong J, Cavallerano J, Bursell SE, Aiello LM: Retinopathy. In *Handbook of Exercise in Diabetes*. 2nd ed. Ruderman N, Devlin JT, Schneider SH, Kriska A, Eds. Alexandria, VA, American Diabetes Association, 2002, p. 401-413
  74. Vinik A, Erbas T: Neuropathy. In *Handbook of Exercise in Diabetes*. 2nd ed. Ruderman N, Devlin JT, Schneider SH, Kriska A, Eds. Alexandria, VA, American Diabetes Association, 2002, p. 463-496
  75. Levin ME: The Diabetic Foot. In *Handbook of Exercise in Diabetes*. Ruderman N, Devlin JT, Schneider SH, Kriska A, Eds. Alexandria, VA, American Diabetes Association, 2002, p. 385-399
  76. Wackers FJ, Young LH, Inzucchi SE, Chyun DA, Davey JA, Barrett EJ, Taillefer R, Wittlin SD, Heller GV, Filipchuk N, Engel S, Ratner RE, Iskandrian AE, Detection of Ischemia in Asymptomatic Diabetics Investigators: Detection of silent myocardial ischemia in asymptomatic diabetic subjects: the DIAD study. *Diabetes Care* 27:1954-1961, 2004
  77. Valensi P, Sachs RN, Harfouche B, Lormeau B, Paries J, Cosson E, Paycha F, Leutenegger M, Attali JR: Predictive value of cardiac autonomic neuropathy in diabetic patients with or without silent myocardial ischemia. *Diabetes Care* 24:339-343, 2001
  78. Mogensen CE: Nephropathy. In *Handbook of Exercise in Diabetes*. 2nd ed. Ruderman N, Devlin JT, Schneider SH, Kriska A, Eds. Alexandria, VA, American Diabetes Association, 2002, p. 433-449
  79. 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
  80. Jacobson AM: Depression and diabetes. *Diabetes Care* 16:1621-1623, 1993
  81. 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

82. Rubin RR, Peyrot M: Psychosocial problems and interventions in diabetes: a review of the literature. *Diabetes Care* 15:1640-1657, 1992
83. Surwit RS, Schneider MS, Feinglos MN: Stress and diabetes mellitus. *Diabetes Care* 15:1413-1422, 1992
84. Young-Hyman D: Psychosocial factors affecting adherence, quality of life, and well-being: helping patients cope. In *Medical Management of Type 1 Diabetes*. 4th ed. Bode B, Ed. Alexandria, VA, American Diabetes Association, 2004, p. 162-182
85. Anderson BJ, Auslander WF, Jung KC, Miller JP, Santiago JV: Assessing family sharing of diabetes responsibilities. *J Pediatr Psychol* 15:477-492, 1990
86. 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
87. 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
88. Rubin RR, Peyrot M: Psychological issues and treatments for people with diabetes. *J Clin Psychol* 57:457-478, 2001
89. 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
90. American Diabetes Association: Hyperglycemic crises in diabetes (Position Statement). *Diabetes Care* 27 (Suppl. 1): S94-S102, 2004
91. Malmberg K, DIGAMI (Diabetes Mellitus, Insulin Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction) Study Group: Prospective randomised study of intensive insulin treatment on long term survival after acute myocardial infarction in patients with diabetes mellitus. *BMJ* 314:1512-1515, 1997
92. van den Bergh G, Wouters P, Weekers F, Verwaest C, Bruyninckx F, Schetz M, Vlasselaers D, Ferdinande P, Lauwers P, Bouillon R: Intensive insulin therapy in the critically ill patients. *N Engl J Med* 345:1359-1367, 2001
93. Cryer PE: Hypoglycaemia: the limiting factor in the glycaemic management of type I and type II diabetes. *Diabetologia* 45:937-948, 2002
94. Gannon MC, Nuttall FQ: Protein and diabetes. In *American Diabetes Association Guide to Medical Nutrition Therapy for Diabetes*. Franz MJ, Bantle JP, Eds. Alexandria, VA, American Diabetes Association, 1999, p. 107-125
95. 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
96. Bridges CB, Fukuda K, Uyeki TM, Cox NJ, Singleton JA, Centers for Disease Control and Prevention, Advisory Committee on Immunization Practices: Prevention and control of influenza: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep* 51:1-31, 2002
97. Prevention of pneumococcal disease: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep* 46:1-24, 1997
98. Smith SA, Poland GA: Use of influenza and pneumococcal vaccines in people with diabetes. *Diabetes Care* 23:95-108, 2000
99. American Diabetes Association: Influenza and pneumococcal immunization in diabetes (Position Statement). *Diabetes Care* 27 (Suppl. 1):S111-S113, 2004
100. Arauz-Pacheco C, Parrott MA, Raskin P: The treatment of hypertension in adult patients with diabetes. *Diabetes Care* 25:134-147, 2002
101. Haffner SM: Management of dyslipidemia in adults with diabetes. *Diabetes Care* 21:160-178, 1998
102. Colwell JA: Aspirin therapy in diabetes. *Diabetes Care* 20:1767-1771, 1997
103. Haire-Joshu D, Glasgow RE, Tibbs TL: Smoking and diabetes. *Diabetes Care* 22:1887-1898, 1999
104. 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
105. 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
106. 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
107. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, Dahlof B, Elmfeldt D, Julius S, Menard J, Rahn KH, Wedel H, Westerling S, HOT Study Group: Effects of intensive bloodpressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. *Lancet* 351:1755-1762, 1998
108. 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
109. 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
110. 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
111. Sacks FM, Svetkey LP, Vollmer WM, Appel LJ, Bray GA, Harsha D, Obarzanek E, Conlin PR, Miller ER 3rd, Simons-Morton DG, Karanja N, Lin PH, DASH-Sodium Collaborative Research Group: Effects on blood pressure of reduced dietary sodium and the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) diet. *N Engl J Med* 344:3-10, 2001
112. 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
113. 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
114. 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
115. Pepine CJ, Handberg EM, Cooper-DeHoff 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
116. 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
117. PROGRESS Collaborative Group: Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6,105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet* 358:1033-1041, 2001

118. Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, Held P, McMurray JJ, Michelson EL, Olofsson B, Ostergren J, Yusuf S, Pocock S: Effects of candesartan on mortality and morbidity in patients with chronic heart failure: the CHARM-Overall programme. *Lancet* 362:759-766, 2003
119. Granger CB, McMurray JJ, Yusuf S, Held P, Michelson EL, Olofsson B, Ostergren J, Pfeffer MA, Swedberg K: Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function intolerant to angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Alternative trial. *Lancet* 362:772-776, 2003
120. McMurray JJ, Ostergren J, Swedberg K, Granger CB, Held P, Michelson EL, Olofsson B, Yusuf S, Pfeffer MA: Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function taking angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Added trial. *Lancet* 362:767-771, 2003
121. 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
122. 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
123. 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
124. 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
125. 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
126. 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
127. 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
128. Frick MH, Elo O, Haapa K, Heinonen OP, Heinsalmi P, Helo P, Huttunen JK, Kaitaniemi P, Koskinen P, Manninen V, et al.: 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
129. 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
130. 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
131. 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
132. 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
133. 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
134. 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
135. Ballantyne CM, Houri J, Notarbartolo A, Melani L, Lipka LJ, Suresh R, Sun S, LeBeaut AP, Sager PT, Veltri EP: Effect of ezetimibe coadministered with atorvastatin in 628 patients with primary hypercholesterolemia: a prospective, randomized, double-blind trial. *Circulation* 107:2409-2415, 2003
136. 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
137. 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
138. American Diabetes Association: Aspirin therapy in diabetes (Position Statement). *Diabetes Care* 27 (Suppl. 1):S72-S73, 2004
139. Hayden M, Pignone M, Phillips C, Mulrow C: Aspirin for the primary prevention of cardiovascular events: a summary of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 136:161-172, 2002
140. US Preventive Services Task Force: Aspirin for the primary prevention of cardiovascular events: recommendation and rationale. *Ann Intern Med* 136:157-160, 2002
141. 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
142. American Diabetes Association: Smoking and diabetes (Position Statement). *Diabetes Care* 27 (Suppl. 1):S74-S75, 2004
143. U.S. 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
144. Fiore M, Bailey W, Cohen S: *Smoking Cessation: Clinical Practice Guideline Number 18*. Rockville, MD, U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, Agency for Health Care Policy and Research, 1996
145. Garg JP, Bakris GL: Microalbuminuria: marker of vascular dysfunction, risk factor for cardiovascular disease. *Vasc Med* 7:35-43, 2002

146. 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
147. 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
148. 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
149. 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
150. 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
151. 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
152. 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
153. 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
154. 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
155. 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
156. 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
157. 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
158. Kasiske BL, Lakatua JD, Ma JZ, Louis TA: A meta-analysis of the effects of dietary protein restriction on the rate of decline in renal function. *Am J Kidney Dis* 31:954-961, 1998
159. 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
160. Meigs JB, Larson MG, D'Agostino RB, Levy D, Clouse ME, Nathan DM, Wilson PW, O'Donnell CJ: Coronary artery calcification in type 2 diabetes and insulin resistance: the Framingham Offspring Study. *Diabetes Care* 25:1313-1319, 2002
161. Kramer H, Molitch ME: Screening for kidney disease in adults with diabetes. *Diabetes Care* 28:1813-1816, 2005
162. Kramer HJ, Nguyen QD, Curhan G, Hsu CY: Renal insufficiency in the absence of albuminuria and retinopathy among adults with type 2 diabetes mellitus. *JAMA* 289:3273-3277, 2003
163. Tsalamandris C, Allen TJ, Gilbert RE, Sinha A, Panagiotopoulos S, Cooper ME, Jerums G: Progressive decline in renal function in diabetic patients with and without albuminuria. *Diabetes* 43:649-655, 1994
164. 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
165. Levin NG: Specialist evaluation in chronic kidney disease: too little, too late. *Ann Intern Med* 137:542-543, 2002
166. American Diabetes Association: Nephropathy in diabetes (Position Statement). *Diabetes Care* 27 (Suppl. 1):S79-S83, 2004
167. National Kidney Foundation: K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis* 39 (Suppl. 1):S1-S266, 2002
168. Fong DS, Aiello LP, Ferris FL 3rd, Klein R: Diabetic retinopathy. *Diabetes Care* 27:2540-2553, 2004
- 168a. 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
169. 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
170. Klein R: Screening interval for retinopathy in type 2 diabetes. *Lancet* 361:190-191, 2003
171. 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
172. American Diabetes Association: Retinopathy in diabetes (Position Statement). *Diabetes Care* 27 (Suppl. 1):S84-S87, 2004
173. Ciulla TA, Amador AG, Zinman B: Diabetic retinopathy and diabetic macular edema: pathophysiology, screening, and novel therapies. *Diabetes Care* 26:2653-2664, 2003
174. Boulton AJ, Vinik AI, Arezzo JC, Bril V, Feldman EL, Freeman R, Malik RA, Maser RE, Soslenko JM, Ziegler D: Diabetic neuropathies: a statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 28:956-962, 2005
175. Vinik AI, Mehrabian A: Diabetic neuropathies. *Med Clin North Am* 88:947-999, 2004
176. Vinik AI, Maser RE, Mitchell BD, Freeman R: Diabetic autonomic neuropathy. *Diabetes Care* 26:1553-1579, 2003
- 176a. American Diabetes Association: Peripheral arterial disease in people with diabetes (Consensus Statement). *Diabetes Care* 26:3333-3341, 2003
- 176b. Mayfield JA, Reiber GE, Sanders LJ, Janisse D, Pogach LM: Preventive foot care in people with diabetes. *Diabetes Care* 21:2161-2177, 1998
- 176c. American Diabetes Association: Preventive foot care in diabetes (Position Statement). *Diabetes Care* (Suppl. 1):S63-S64, 2004
- 176d. American Diabetes Association: Consensus Development Conference on Diabetic Foot Wound Care: 7-8 April 1999, Boston, Massachusetts, American Diabetes Association. *Diabetes Care* 22:1354-1360, 1999
177. Silverstein J, Klingensmith G, Copeland KC, Plotnick L, Kaufman F, Laffel L, Deeb LC, Grey M, Anderson BJ, Holzmeister LA, Clark NG: Care of children and adolescents with type 1 diabetes mellitus: a statement of the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 28:186-212, 2005

178. American Diabetes Association: Standards of Medical Care in Diabetes (Position Statement). *Diabetes Care* 28 (Suppl. 1):S4-S36, 2005
179. American Diabetes Association: Diabetes care in the school and day care setting (Position Statement). *Diabetes Care* 28: S43-S49, 2005
180. National Diabetes Education Program: Helping the student with diabetes succeed: a guide for school personnel [article online]. Available at [http://www.ndep.nih.gov/diabetes/pubs/Youth\\_NDEPSchoolGuide.pdf](http://www.ndep.nih.gov/diabetes/pubs/Youth_NDEPSchoolGuide.pdf). Accessed 11 November 2005
181. 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
182. 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
183. 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
184. 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
185. 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
186. 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
187. Willhoite MB, Bennert HW, Jr, Palomaki GE, Zaremba MM, Herman WH, Williams JR, Spear NH: The impact of preconception counseling on pregnancy outcomes: the experience of the Maine Diabetes in Pregnancy Program. *Diabetes Care* 16:450-455, 1993
188. 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
189. American Diabetes Association: Preconception care of women with diabetes (Position Statement). *Diabetes Care* 27 (Suppl. 1):S76-S78, 2004
190. 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
191. Clement S, Braithwaite SS, Magee MF, Ahmann A, Smith EP, Schafer RG, Hirsh IB: Management of diabetes and hyperglycemia in hospitals. *Diabetes Care* 27:553-591, 2004
192. American Association of Clinical Endocrinologists: Inpatient diabetes and metabolic control: conference proceedings. *Endocr Pract* 10 (Suppl. 2):1-108, 2004
193. Garber AJ, Moghissi ES, Bransome ED, Jr, Clark NG, Clement S, Cobin RH, Furnary AP, Hirsch IB, Levy P, Roberts R, Van den Berghe G, Zamudio V: American College of Endocrinology position statement on inpatient diabetes and metabolic control. *Endocr Pract* 10 (Suppl. 2):4-9, 2004
194. Pomposelli JJ, Baxter JK, III, Babineau TJ, Pomfret EA, Driscoll DF, Forse RA, Bistrian BR: Early postoperative glucose control predicts nosocomial infection rate in diabetic patients. *J Parenter Enteral Nutr* 22:77-81, 1998
195. 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
196. Capes SE, Hunt D, Malmberg K, Gerstein HC: Stress hyperglycaemia and increased risk of death after myocardial infarction in patients with and without diabetes: a systematic overview. *Lancet* 355:773-778, 2000
197. 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
198. Malmberg K, Ryden L, Efendic S, Herlitz J, Nicol P, Waldenstrom A, Wedel H, Welin L: Randomized trial of insulinguose 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
199. 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
200. 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
201. 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
202. 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
- 202a. Van den Berghe G, Wouters PJ, Bouillon R, Weekers F, Verwaest C, Schetz M, Vlasselaers D, Ferdinande P, Lauwers P: Outcome benefit of intensive insulin therapy in the critically ill: insulin dose versus glycemic control. *Crit Care Med* 31:359-366, 2003
203. 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
204. 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
205. Scott JF, Robinson GM, French JM, O'Connell JE, Alberti KG, Gray CS: Prevalence of admission hyperglycaemia across clinical subtypes of acute stroke. *Lancet* 353:376-377, 1999
206. 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
207. 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
208. 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
209. Misbin RI: The phantom of lactic acidosis due to metformin in patients with diabetes. *Diabetes Care* 27:1791-1793, 2004
210. 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
211. 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
212. 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
213. Gearhart JG, Duncan JL, III, Replogle WH, Forbes RC, Walley EJ: Efficacy of sliding-scale insulin therapy: a comparison with prospective regimens. *Fam Pract Res J* 14:313-322, 1994

214. Walts LF, Miller J, Davidson MB, Brown J: Perioperative management of diabetes mellitus. *Anesthesiology* 55:104-109, 1981
215. Shilo S, Berezovsky S, Friedlander Y, Sonnenblick M: Hypoglycemia in hospitalized nondiabetic older patients. *J Am Geriatr Soc* 46:978-982, 1998
216. Fischer KF, Lees JA, Newman JH: Hypoglycemia in hospitalized patients: causes and outcomes. *N Engl J Med* 315:1245-1250, 1986.
217. 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
218. 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
219. Levetan CS, Passaro MD, Jablonski KA, Ratner RE: Effect of physician specialty on outcomes in diabetic ketoacidosis. *Diabetes Care* 22:1790-1795, 1999
220. 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
221. American Diabetes Association: Diabetes nutrition recommendations for health care institutions (Position Statement). *Diabetes Care* 27 (Suppl. 1):S55-S57, 2004
222. American Diabetes Association: Diabetes care at diabetes camps (Position Statement). *Diabetes Care* 28 (Suppl. 1): S50-S52, 2005
223. American Diabetes Association: Diabetes management in correctional institutions (Position Statement). *Diabetes Care* 28 (Suppl. 1):S53-S60, 2005
224. American Diabetes Association: Thirdparty reimbursement for diabetes care, self-management education, and supplies (Position Statement). *Diabetes Care* 29 (Suppl. 1):S68-S69, 2006
225. O'Connor PJ: Electronic medical records and diabetes care improvement: are we waiting for Godot? (Editorial). *Diabetes Care* 26:942-943, 2003



Un'iniziativa editoriale

  
FORMAZIONE & INFORMAZIONE MEDICA

Omaggio ai Sigg. Medici. Vietata la vendita.

Cod. 60514133. Depositato presso l'AIFA in data 06/03/2006