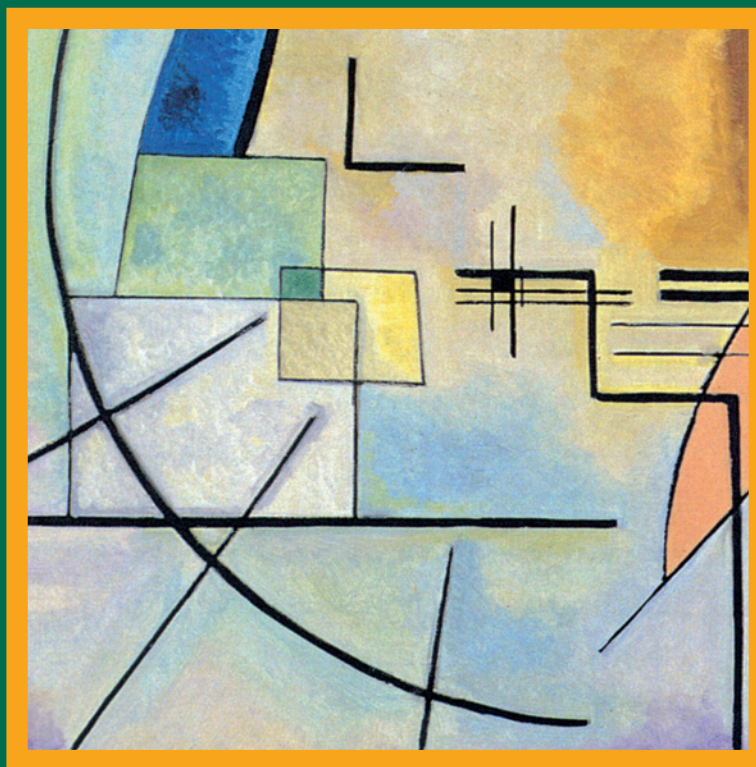


GESTIONE INTEGRATA

del diabete mellito di tipo 2 nell'adulto

Documento di indirizzo

Aggiornamento 2012





GESTIONE INTEGRATA

del diabete mellito di tipo 2 nell'adulto

Documento di indirizzo

Aggiornamento 2012



Seconda edizione: marzo 2012
Prima ristampa: maggio 2010
Prima edizione: gennaio 2008
Il Pensiero Scientifico Editore
Via San Giovanni Valdarno 8, 00138 Roma
Telefono: (+39) 06 862821 – Fax (+39) 06 86282250
pensiero@pensiero.it – www.pensiero.it
© 2012, 2008 Istituto Superiore di Sanità
Tutti i diritti sono riservati per tutti i Paesi
La riproduzione e la divulgazione dei contenuti
del presente documento sono consentite fatti salvi
la citazione della fonte ed il rispetto dell'integrità
dei dati utilizzati. Il documento è disponibile consultando
il sito web: **www.epicentro.iss.it/igea**
Stampato in Italia dalle Arti Grafiche Tris S.r.l.
Via delle Case Rosse 23, 00131 Roma
Copertina e progetto grafico: Studio Rosa Pantone s.n.c., Roma
Illustrazione di copertina: Vasilij Kandinskij, *Giallo, rosso, blu*, 1925
Coordinamento editoriale: Benedetta Ferrucci
ISBN 978-88-490-0412-0

Gruppo di lavoro seconda edizione 2012	VII
Gruppo di lavoro prima edizione 2008	IX
Abbreviazioni	XI
Presentazione della seconda edizione	XIII
Prefazione alla prima edizione	XV
Sintesi operativa	XVII
Introduzione	1
Scopi del documento	3
Metodologia	5
Definizione del problema, ricerca e valutazione delle prove di efficacia e sviluppo delle raccomandazioni (metodo GRADE)	5
La gestione integrata del diabete mellito tipo 2	9
Il modello assistenziale attuale	9
Possibili modelli di gestione integrata	10
La gestione integrata del diabete mellito: prove di efficacia	12
La gestione integrata del diabete mellito: requisiti minimi	13
La realizzazione di un percorso per la gestione integrata del diabete	15
Le funzioni di coordinamento per l'assistenza diabetologica	17
Bibliografia	18
Raccomandazioni per la prevenzione del diabete e delle complicanze del diabete	21

Appendici

Appendice 1. Metodologia	37
Appendice 2. Strategia di ricerca	45
Appendice 3. Evidenze e raccomandazioni - Tavole sinottiche	57
Appendice 4. Gli indicatori	129
Appendice 5. Dizionario Dati IGEA	151

Bibliografia generale

159

Glossario

165

Marina Maggini (Responsabile Progetto IGEA),
Roberto Raschetti, Angela Giusti, Flavia Pricci
Istituto Superiore di Sanità, Roma

Nicola Magrini, Francesco Nonino,
Vittorio Basevi, Chiara Bassi
*CeVEAS – Centro per la Valutazione
dell’Efficacia dell’Assistenza Sanitaria, Modena*

Luca Monge
Associazione Medici Diabetologi

Giovanna Cecchetto
Associazione Nazionale Dietisti

Massimo Ugucioni
*Associazione Nazionale Medici Cardiologi
Ospedalieri*

Rosario Mete
*Confederazione Associazioni Regionali
di Distretto*

Claudio Marengo
*Federazione Associazioni Dirigenti
Ospedalieri Internisti*

Albino Bottazzo
*Federazione Associazione Nazionale
Diabetici*

Maria Luigia Mottes
*Diabeteforum - Giovani e adulti uniti
per il diabete*

Andrea Pizzini
*Federazione Italiana Medici
di Medicina Generale*

Rosetta Nocciolini
Operatori Sanitari di Diabetologia Italiani

Edoardo Midena
Società Italiana della Retina

Graziella Bruno
Società Italiana di Diabetologia

Gerardo Medea
Società Italiana di Medicina Generale

Domenico Cucinotta
Società Italiana di Medicina Interna

Marco Comaschi
*Esperto in Management e Organizzazione
Sanitaria*

Giuseppe Noto
*Esperto in Management e Organizzazione
Sanitaria*

Paola Pisanti, Roberto D’Elia
Ministero della Salute, Roma

Supporto per la produzione delle tabelle GRADE

Simona Di Mario, Silvia Riccomi
*CeVEAS – Centro per la Valutazione
dell’Efficacia dell’Assistenza Sanitaria, Modena*

Supporto organizzativo ed editoriale
Monica Pirri, Paola Ruggeri, Enrica Tavella
Istituto Superiore di Sanità, Roma

Marina Maggini (Responsabile Progetto IGEA),
Roberto Raschetti, Flavia Pricci
Istituto Superiore di Sanità, Roma

Roberto D'Elia
*CCM – Centro nazionale per la prevenzione
e il controllo delle malattie,
Ministero della Salute, Roma*

Nicola Magrini, Francesco Nonino,
Anna Vittoria Ciardullo, Luca Vignatelli,
Chiara Bassi
*CeVEAS – Centro per la Valutazione
dell'Efficacia dell'Assistenza Sanitaria,
Modena*

Alberto De Micheli, Luca Monge
Associazione Medici Diabetologi

Giovanna Cecchetto, Anna Laura Fantuzzi
Associazione Nazionale Dietisti

Gian Francesco Mureddu
*Associazione Nazionale Medici Cardiologi
Ospedalieri*

Maria Luisa Marcaccio
*Confederazione Associazioni Regionali
di Distretto*

Claudio Marengo
*Federazione Associazioni Dirigenti
Ospedalieri Internisti*

Vera Buondonno, Antonio Papaleo
*Federazione Associazione Nazionale
Diabetici*

Andrea Pizzini, Bruno Dorian Sacchetti
*Federazione Italiana Medici di Medicina
Generale*

Rosangela Ghidelli, Rosetta Nocciolini
Operatori Sanitari di Diabetologia Italiani

Francesco Bandello
Società Italiana della Retina

Graziella Bruno, Domenico Fedele
Società Italiana di Diabetologia

Luigi Galvano, Gerardo Medea
Società Italiana di Medicina Generale

Domenico Cucinotta
Società Italiana di Medicina Interna

Marco Comaschi
*Esperto in Management e Organizzazione
Sanitaria*

Supporto organizzativo e editoriale

Paola Ruggeri, Monica Bolli
*Centro Nazionale di Epidemiologia,
Istituto Superiore di Sanità, Roma*

ADI = assistenza domiciliare integrata
ADP = assistenza domiciliare programmata
ARR = absolute risk reduction (riduzione assoluta del rischio)
BMI = body mass index (indice di massa corporea)
CD = centro diabetologico
CPK = creatinfosfochinasi
DM2 = diabete mellito tipo 2
HbA1c = emoglobina glicata
HDL = high density lipoprotein (lipoproteine ad alta densità)
HR = hazard ratio
IC = intervallo di confidenza
IFG = impaired fasting glucose (alterata glicemia a digiuno)

IGT = impaired glucose tolerance (ridotta tolleranza al glucosio)
IMA = infarto miocardico acuto
ISS = Istituto Superiore di Sanità
LDL = low density lipoprotein (lipoproteine a bassa densità)
MMG = medico di medicina generale
NNH = number needed to harm
NNT = number needed to treat
OR = odds ratio
RCT = randomized controlled trial (studio randomizzato controllato)
RR = rischio relativo
RRR = riduzione relativa del rischio
RS = revisione sistematica

Il documento di indirizzo presentato in questo volume rappresenta il previsto aggiornamento della precedente edizione pubblicata nel 2008, i cui contenuti sono stati arricchiti con temi che negli ultimi anni si sono rivelati particolarmente importanti. Come per la precedente edizione, è stato individuato un gruppo di lavoro multidisciplinare che, attraverso una libera discussione, ha individuato alcuni quesiti, non affrontati nel documento precedente, di cui si è sentita l'esigenza di un approfondimento. In particolare è stato affrontato il tema dell'efficacia di una diagnosi precoce del diabete mellito tipo 2 negli adulti e di un trattamento non farmacologico delle persone adulte con alterazioni della glicemia. È stata valutata, inoltre, l'efficacia di interventi educativi strutturati. Alla luce della letteratura scientifica disponibile dopo la pubblicazione del documento di indirizzo 2008, è stata, inoltre, aggiornata e riformulata la raccomandazione relativa al trattamento farmacologico mirato ad ottimizzare i valori di HbA1c. Alcuni quesiti, già presenti nella versione precedente del documento, sono rimasti invariati e non sono stati oggetto di riformulazione, né di aggiornamento, in quanto dopo la pubblicazione del documento precedente non sono emerse nuove evidenze che potessero modificare le raccomandazioni già formulate.

Il Progetto IGEA, attraverso le sue iniziative a vari livelli, ha cercato di promuovere il passaggio da un "sistema di progetti" aziendali e regionali verso un "progetto di sistema" unitario e nazionale nell'ambito della gestione integrata del diabete mellito, nel pieno rispetto delle specificità dei diversi contesti regionali e locali, e verso la promozione di buone pratiche assistenziali, sia sul versante clinico sia su quello organizzativo e gestionale, che mettano al centro sempre e comunque il benessere e la qualità di vita delle persone con diabete.

È in questa prospettiva che vanno inquadrati i documenti che IGEA ha prodotto negli ultimi anni, documenti di rielaborazione logico-concettuale e tecnico-metodologica che sono il frutto non solo del lavoro del gruppo redazionale ma anche del sapere emergente dalle esperienze sviluppate nei vari contesti regionali.

La revisione di questo documento è prevista per il 2014.

Il documento è disponibile in una versione sintetica, pubblicata sia in versione cartacea sia online, e in una versione estesa disponibile soltanto online che comprende tutte le strategie, i criteri di reperimento e selezione della letteratura, la sintesi dei lavori analizzati e le dichiarazioni di conflitto di interessi di tutti i membri del gruppo di lavoro. I documenti sono disponibili e liberamente scaricabili dal sito: www.epicentro.iss.it/igea

Il documento sui requisiti clinico-organizzativi per la gestione integrata del diabete mellito di tipo 2 nell'adulto qui presentato contiene informazioni e raccomandazioni che, ispirandosi al modello del *disease management*, mirano a favorire il miglioramento della qualità delle cure delle persone con diabete. Questa finalità nasce nel contesto del Piano Nazionale della Prevenzione 2005-2007, allegato all'Intesa Stato-Regioni del 23 marzo 2005, che indica, tra gli obiettivi prioritari, l'applicazione al diabete di tecniche assistenziali in grado di prevenirne le complicanze migliorando l'adesione dei pazienti al percorso diagnostico-terapeutico. Il documento, infatti, è uno dei prodotti del Progetto IGEA, condotto dall'Istituto Superiore di Sanità (ISS) su mandato del Centro nazionale per la prevenzione e il Controllo delle Malattie (CCM).

Il diabete mellito è una sorta di modello paradigmatico delle malattie croniche che oggi rappresentano una sfida per i Servizi sanitari dei Paesi occidentali. Da un lato, infatti, a causa del progressivo aumento di fattori di rischio come l'obesità e dell'invecchiamento della popolazione, l'incidenza di queste malattie sta aumentando in modo epidemico, dall'altro le tecnologie biomediche trasformano malattie, un tempo letali, in malattie a lunga sopravvivenza che necessitano tuttavia di regolari controlli. Questo condurrà, e sta già conducendo, a un sempre maggiore as-

sorbimento di risorse che metterà a rischio l'esistenza stessa del nostro servizio sanitario, come oggi lo conosciamo, ove quest'ultimo non si dimostri pronto a fronteggiare la trasformazione del quadro epidemiologico che, cominciata alcune decadi fa, sta ormai assumendo i connotati di un vero evento epocale.

La nostra società dovrà, quindi, adattarsi ai nuovi bisogni, mirando a rallentare l'incidenza di malattie croniche e disabilità, a ridurre l'impatto degli stili di vita nocivi per la salute e ad affrontare queste patologie con modelli assistenziali adatti a malattie che non guariscono.

D'altra parte, già oggi, in risposta a tali cambiamenti, i modelli assistenziali tendono a modificarsi: i servizi residenziali non sono più soltanto l'ospedale e i servizi territoriali non sono più soltanto rappresentati da medici e pediatri di famiglia, poliambulatori specialistici, ma si creano forme assistenziali nuove che modificano la nostra idea di assistenza residenziale e territoriale. Si tratta, però, di "isole" molto spesso mal collegate tra loro, che lasciano all'assistito, sul suo "guscio di noce", il problema di integrare servizi e informazioni, costringendolo inconsapevolmente e senza averne sempre gli strumenti ad assumersi il ruolo di *case manager* della propria condizione patologica.

Su questo sistema in trasformazione sono chiamati ad agire programmatori ed organizzatori del

servizio sanitario. C'è bisogno di passare da un'offerta passiva e non coordinata di servizi ad un sistema integrato e proattivo in cui ogni soggetto coinvolto possa svolgere il proprio ruolo in rapporto a quello degli altri e dove le informazioni fluiscano agevolmente e sistematicamente tra i diversi attori.

In tale contesto nasce questo documento che si rivolge, oltre che agli operatori sanitari direttamente coinvolti nell'assistenza alle persone con diabete, a programmatori e organizzatori regionali e aziendali con lo scopo di condividere i necessari passi da intraprendere al fine di costruire un efficiente sistema per la gestione integrata della patologia diabetica.

Ai programmatori regionali e locali spetterà il compito di favorire il passaggio dall'attuale forma di assistenza verso un'assistenza integrata, modulando le raccomandazioni contenute in

questo documento in funzione delle diverse realtà territoriali, mantenendo, tuttavia, l'obiettivo comune del raggiungimento di standard elevati nella qualità della cura delle persone con diabete.

Enrico Garaci

*Presidente dell'Istituto Superiore
di Sanità, Roma*

Donato Greco

*Direttore del Dipartimento
Prevenzione e Comunicazione
Ministero della Salute, Roma*

Filippo Palumbo

*Direttore della Direzione Generale
della Programmazione Sanitaria
Ministero della Salute, Roma*

Il diabete è una delle patologie croniche a più larga diffusione in tutto il mondo e, con le sue complicanze, rappresenta un problema sanitario per le persone di tutte le età e di tutte le aree geografiche, con un più grave coinvolgimento, peraltro, delle classi economicamente e socialmente svantaggiate. La situazione è allarmante e molti Paesi occidentali stanno orientando la loro politica sanitaria verso l'adozione di modelli assistenziali di gestione integrata della malattia che, nel caso del diabete, si sono dimostrati efficaci nel migliorare aspetti della qualità dell'assistenza sanitaria ed esiti clinici rilevanti. Questi approcci sono accomunati dal fatto di essere sistemi organizzati, integrati, proattivi, orientati alla popolazione, che pongono al centro dell'intero sistema una persona informata/educata a giocare un ruolo attivo nella gestione della patologia da cui è affetta.

Obiettivo generale di questo documento d'indirizzo è definire i requisiti minimi per un modello assistenziale di gestione integrata del diabete mellito tipo 2 nell'adulto e, in particolare: definire le modalità organizzative per la gestione integrata del diabete mellito; definire le raccomandazioni per prevenire il diabete, migliorare la qualità della cura del diabete mellito e per prevenirne le complicanze; definire gli indicatori minimi per il monitoraggio del processo di cura.

Il presente documento di indirizzo rappresenta il previsto aggiornamento della prece-

dente edizione pubblicata nel 2008, i cui contenuti sono stati arricchiti con alcuni nuovi temi che negli ultimi anni si sono rivelati particolarmente importanti. In sintonia con le scelte operate precedentemente, anche questo documento è stato realizzato seguendo il metodo proposto dal gruppo GRADE (Grades of Recommendation Assessment, Development and Evaluation Working Group). Il metodo GRADE ha lo scopo di rendere esplicito il processo di formulazione di raccomandazioni per l'attuazione di interventi sanitari attraverso una valutazione sistematica delle prove di efficacia ed un bilancio benefici/rischi di tali interventi. Un gruppo di lavoro multidisciplinare, individuato dall'ISS, ha definito formalmente gli aspetti prioritari dell'assistenza alla persona con diabete mellito e formulato le relative raccomandazioni sulla base di una revisione sistematica della letteratura.

Elementi essenziali dell'assistenza per le persone con diabete secondo un modello di gestione integrata

- **Adozione di un protocollo diagnostico-terapeutico condiviso.**

La gestione integrata prevede l'adozione di un protocollo diagnostico-terapeutico condiviso da tutti i soggetti interessati (medici di medicina

generale, specialisti del settore, specialisti collaterali delle complicanze, infermieri, dietisti, podologi, psicologi, assistenti domiciliari, direzioni delle aziende sanitarie, farmacisti, persone con diabete o rappresentanti delle associazioni di pazienti). Il protocollo di cura concordato dovrebbe essere adattato alle singole realtà attraverso l'individuazione dei compiti e dei ruoli che ciascun operatore sarà chiamato a svolgere nell'ambito del percorso di cura stabilito.

• **Formazione degli operatori sulla malattia diabetica e le sue complicanze secondo un approccio multidisciplinare integrato.**

Tutti gli operatori devono essere informati e "formati" alla gestione del sistema. È auspicabile un esame dei bisogni formativi del team diabetologico e dei medici di medicina generale (MMG) di riferimento e la promozione di corsi sulla gestione della malattia cronica e sulla costruzione del team.

• **Identificazione delle persone con diabete da avviare ad un percorso di gestione integrata.**

In ragione dello sforzo organizzativo sottostante l'attuazione del piano di gestione integrata, si può rendere necessario limitare il numero di persone inizialmente coinvolte a quelle classi di popolazione che, per diverse ragioni, potrebbero ottenere significativi benefici da questo modello di assistenza, tenendo presenti considerazioni di tipo epidemiologico e gestionale.

• **Adesione informata alla gestione integrata.**

La gestione integrata prevede un cambiamento forte delle modalità di cura e di gestione del paziente e prevede, inoltre, la realizzazione di un sistema informativo. È indispensabile, quindi, che tutte le persone con diabete coinvolte siano adeguatamente informate ed esprimano il loro consenso alla partecipazione ed al trattamento dei dati.

• **Coinvolgimento attivo delle persone nel percorso di cura ("patient empowerment").**

La persona con diabete è l'elemento centrale di un sistema di gestione integrata. Si rende necessaria, quindi, la programmazione di attività educativo-formative dirette ai pazienti, sotto forma di iniziative periodiche di educazione, e di un'assistenza *ad personam* da parte delle diverse figure assistenziali.

• **Il sistema informativo e gli indicatori.**

Uno dei fondamenti su cui poggia un sistema di gestione integrata è la realizzazione di un sistema informativo idoneo per i processi di identificazione della popolazione target, per la valutazione di processo e di esito, per svolgere una funzione proattiva di richiamo dei pazienti all'interno del processo, per aiutare gli operatori sanitari a condividere, efficacemente e tempestivamente, le informazioni necessarie alla gestione dei pazienti.

LE FUNZIONI DI COORDINAMENTO PER L'ASSISTENZA DIABETOLOGICA

Si suggerisce l'attivazione di funzioni di coordinamento per il monitoraggio sia delle attività erogate al singolo paziente (case management) sia, ad un livello meso-, delle attività volte a favorire una comunicazione efficace e un coordinamento tra i diversi attori, medici ed altri professionisti sanitari. Nell'attuale organizzazione delle Aziende sanitarie, il luogo ottimale per la realizzazione di un sistema integrato di assistenza sembra essere il Distretto sanitario. L'ambito territoriale del Distretto consentirebbe non solo di ospitare le funzioni di case management e di supervisione del programma locale ma, soprattutto, di gestire direttamente i servizi di assistenza primaria (di medicina generale, farmaceutica, specialistica ambulatoriale extraospedaliera, residenziale, domiciliare) garantendo la necessaria continuità assistenziale.

La gestione integrata del diabete mellito tipo 2 nell'adulto

Modalità organizzative

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

Opportunità e ruoli

LA PERSONA CON DIABETE

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

IL CENTRO DIABETOLOGICO

- Inquadramento delle persone con diabete neodiagnosticato con formulazione del Piano di Cura personalizzato e condiviso con gli MMG.
- Presa in carico, in collaborazione con gli MMG, delle persone con diabete.
- Gestione clinica diretta, in collaborazione con gli MMG e gli altri specialisti, delle persone con: grave instabilità metabolica; complicanze croniche in fase evolutiva; trattamento mediante infusori sottocutanei continui d'insulina; diabete in gravidanza e diabete gestazionale.
- Impostazione della terapia nutrizionale.
- Effettuazione, in collaborazione con gli MMG, di interventi di educazione sanitaria e counselling delle persone a rischio e delle persone con diabete, rivolti, in particolare, all'adozione di stili di vita corretti e all'autogestione della malattia.
- Valutazione periodica, secondo il Piano di Cura adottato, dei pazienti diabetici di tipo 2 seguiti con il protocollo di gestione integrata, finalizzata al buon controllo metabolico, alla prevenzione e alla diagnosi precoce delle complicanze.
- Raccolta dei dati clinici delle persone con diabete in maniera omogenea con gli MMG di riferimento, mediante cartelle cliniche preferibilmente in formato elettronico.
- Attività di aggiornamento rivolta agli MMG in campo diabetologico.

IL MEDICO DI MEDICINA GENERALE

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

Le raccomandazioni per ridurre l'incidenza del diabete e delle complicanze del diabete negli adulti con diabete mellito tipo 2, in un modello di gestione integrata della malattia, sono riportate nella tabella seguente.

TABELLA 1 – RACCOMANDAZIONI

	GRADING			FREQUENZA DI RILEVAZIONE
	FORZA	QUALITÀ COMPLESSIVA DELLE PROVE	PARAMETRI DI MONITORAGGIO	
Si raccomanda la ricerca della presenza di diabete negli adulti asintomatici con: <ul style="list-style-type: none"> • età ≥ 45 anni • età < 45 anni in presenza di almeno uno dei seguenti fattori di rischio: <ul style="list-style-type: none"> – BMI ≥ 25 – alterazioni del profilo lipidico – ipertensione – pregresso diabete gestazionale – familiarità di primo grado positiva – appartenenza a gruppo etnico ad alto rischio 	Raccomandazione forte	Molto bassa	Misurazione di glicemia a digiuno	Ogni 3 anni
Negli adulti con alterazioni della glicemia è raccomandato il raggiungimento e il mantenimento di un livello adeguato di attività fisica e l'adozione di una alimentazione equilibrata e salutare	Raccomandazione forte	Bassa	Misurazione di: <ul style="list-style-type: none"> • glicemia a digiuno • circonferenza vita • peso 	Annuale
Negli adulti con diabete tipo 2 è raccomandato				
Il trattamento farmacologico mirato ad ottimizzare i valori di HbA1c, tenendo come target il valore di 7%	Raccomandazione forte	Bassa	Misurazione di HbA1c Misurazione della microalbuminuria	Ogni 3-4 mesi (semestrale in presenza di un buon controllo) Annuale se negativa
Un processo educativo continuo e strutturato	Raccomandazione forte	Molto bassa	Misurazione di HbA1c	Ogni 3-4 mesi (semestrale in presenza di un buon controllo)
La riduzione della colesterolemia	Raccomandazione forte	Moderata	Misurazione di: <ul style="list-style-type: none"> • colesterolemia totale • colesterolo HDL • colesterolo LDL calcolato • trigliceridemia 	Annuale
La riduzione della pressione arteriosa	Raccomandazione forte	Moderata	Misurazione della pressione arteriosa	Ogni 3-4 mesi
La valutazione del piede e l'educazione del paziente	Raccomandazione forte	Molto bassa	Esame obiettivo del piede e stratificazione del rischio	Annuale
L'esame del fondo oculare	Raccomandazione forte	Molto bassa	Esame del fondo oculare	Alla diagnosi e almeno ogni due anni (più frequentemente in presenza di retinopatia)
La modifica degli stili di vita, adottare una alimentazione corretta, fare un regolare esercizio fisico	Raccomandazione forte	Molto bassa	Misurazione di: <ul style="list-style-type: none"> • circonferenza vita • peso 	Semestrale

Nelle persone con diabete è consigliato un moderato apporto di alcool e la disassuefazione dal fumo

Diabete gestazionale: per quanto riguarda i criteri di identificazione delle donne con diabete gestazionale utili per ridurre morbilità e mortalità materna e perinatale, si rimanda al documento condiviso tra Sistema Nazionale Linee Guida (SNLG) dell'ISS e Società Scientifiche di recente pubblicazione: www.snlg-iss.it/ign_gravidanza_fisiologica_agg_2011

In Italia, così come in tutti i Paesi occidentali, cresce il dibattito sull'adeguatezza del sistema sanitario ad affrontare, nel futuro prossimo, una riorganizzazione del proprio modello assistenziale in funzione di una domanda sanitaria, legata soprattutto alla diffusione delle malattie croniche, per la quale è necessario adattare i servizi e le prestazioni offerte ai reali bisogni dei cittadini.

L'impatto globale delle malattie non trasmissibili, soprattutto diabete, malattie cardiovascolari, tumori e malattie respiratorie croniche, è in continuo aumento e il forte effetto, soprattutto sulle popolazioni povere e socialmente svantaggiate tende, inoltre, ad aumentare il divario fra Paesi e fra persone all'interno dello stesso Paese [WHO 2008]. L'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) stima che il totale delle morti dovute a malattie non trasmissibili possa aumentare del 17% nel periodo 2008-2018. Queste malattie, tuttavia, possono essere prevenute, attraverso la riduzione dell'esposizione ad alcuni fattori di rischio comuni, e può essere migliorata la qualità della cura per le persone già ammalate attraverso l'adozione di interventi basati su prove di efficacia. Per quanto riguarda il diabete, l'OMS ha stimato che nel 2005 il 2% del totale delle morti nel mondo fosse da attribuire al diabete (circa 1.125.000), sottolineando come tale contributo alla mortalità generale fosse probabilmente sottostimato, dal momento che i de-

cessi nei diabetici sono di solito attribuiti alle complicanze (cardiopatìa, malattia renale, ecc.) [WHO 2005]. Le malattie cardiovascolari, infatti, nei Paesi sviluppati causano fino al 65% di tutte le morti delle persone con diabete [Venkat Narayan 2006].

In Italia, per il 2011, l'ISTAT ha stimato una prevalenza del diabete noto pari al 4,9% (5,0% nelle donne, 4,7% negli uomini). In base a questi dati le persone con diabete in Italia sono circa 3 milioni. La prevalenza aumenta al crescere dell'età fino ad un valore di circa il 20% nelle persone con età superiore a 75 anni. La prevalenza è più bassa al Nord (4,0%) rispetto alle regioni del Centro (5,1%) e del Sud Italia (6,0%) [ISTAT 2011]. Per quanto riguarda la qualità dell'assistenza alle persone con diabete, lo studio nazionale QUADRI [Aprile 2007] ha mostrato che la situazione italiana è ancora lontana dall'aver raggiunto alti livelli di qualità. Per quanto concerne le complicanze del diabete, la maggioranza delle persone con diabete intervistate (76%) presentava almeno uno dei principali fattori di rischio (ipertensione, ipercolesterolemia e obesità) e il 42% almeno due. Circa una persona su cinque era stata ricoverata in ospedale nell'anno precedente l'intervista. Il 54% del campione sapeva di essere iperteso ma il 14% non era in terapia; il 44% riferiva di avere il colesterolo alto ma il 26% non seguiva una terapia specifica. Inoltre, tra gli

obesi, quasi tutti avevano ricevuto il consiglio di dimagrire ma poco più della metà stava facendo qualcosa per ridurre l'eccesso di peso. Il 25% degli intervistati fumava, valore sorprendentemente simile alla media di fumatori rilevato nella popolazione generale italiana, e quasi 1 su 3 degli intervistati era sedentario. Meno della metà dei diabetici intervistati aveva fatto almeno una visita approfondita dall'MMG o dal diabetologo nel semestre precedente l'intervista. Solo due persone su tre avevano sentito parlare dell'emoglobina glicata (HbA1c) e, fra questi, solo il 66% aveva eseguito questo esame negli ultimi 4 mesi.

È noto come i principali indicatori di stato di salute generale (mortalità, attesa di vita) delle popolazioni europee ed occidentali siano in continuo miglioramento; che questo fenomeno virtuoso sia, però, distribuito eterogeneamente nella popolazione, differenziandosi per livello sociale, è un dato meno conosciuto. Il miglioramento delle condizioni di vita per tutti gli strati sociali non ha condotto ad una riduzione delle disuguaglianze di salute: ricerche svolte in diversi Paesi hanno rilevato come il miglioramento generale dello stato di salute nelle classi sociali più svantaggiate risulti di entità minore rispetto a quello delle classi sociali più elevate, con conseguente accentuazione delle disuguaglianze [Mackenbach 2003]. Come recentemente riportato dalla Commissione delle Comunità Europee, "ci sono grandi differenze sanitarie tra i gruppi sociali definiti sulla base del reddito, dell'occupazione, del livello di istruzione o del gruppo etnico in tutti gli Stati membri. Le persone con livelli inferiori di istruzione, di reddito o di occupazione vivono meno a lungo e sono in condizioni sanitarie peggiori per un maggior numero di anni". Le disuguaglianze di salute sono correlate a differenziali sociali nei determinanti della salute, tra cui le condizioni di vita, i comportamenti, le condizioni di lavoro, l'istruzione, l'accesso alle cure. Tutto ciò si traduce in un marcato gradiente sociale correlato alla salute che è stato documentato per un grande numero di patologie croniche, tra cui il diabete, in diversi Paesi occidentali [Espelt 2008]. Il diabete di tipo 2 è un esempio paradigmatico di malattia cronica, in parte evitabile, che colpisce soprattutto le classi economicamente e

socialmente più svantaggiate, chiamando in causa fattori legati al contesto politico e socioeconomico, alle condizioni di vita e lavoro, a fattori psicosociali [Metcalf 2008, Wallach 2008]. Nel mondo globalizzato delle abitudini alimentari e comportamentali, si sta assistendo ad una crescente diffusione di obesità e diabete che coinvolge sia i Paesi economicamente sviluppati sia quelli in via di sviluppo e, in questo contesto, è particolarmente rilevante la diffusione dell'obesità infantile che interessa principalmente le famiglie socialmente deprivate [Lieb 2009].

Uno studio che ha analizzato i dati provenienti da indagini nazionali svolte in otto Paesi europei ha stimato un rischio di diabete nelle persone meno istruite mediamente superiore del 60%, con un'alta variabilità tra Paesi (dal 16% della Danimarca al 99% della Spagna). L'Alameda County Study [Berkman 1983] ha mostrato una prevalenza di diabete di tipo 2 del 4,5%, 2,5% e 1,6% tra chi aveva, rispettivamente, bassa, media e alta istruzione. Il Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) ha riportato un maggior rischio di diabete nei gruppi a basso reddito, con un'associazione più forte fra le donne [Robbins 2001]. Sono, inoltre, riscontrabili disuguaglianze nella prognosi della malattia, a causa di problemi nella gestione e nell'accesso ai servizi [Brown 2004].

Anche in Italia le persone meno istruite (senza titolo di studio o con licenza elementare), hanno una maggiore probabilità di essere affette da diabete rispetto a chi possiede un'istruzione più elevata, con un eccesso di rischio stimato pari a circa il 60% [Gnavi 2008]. Secondo i dati del sistema di sorveglianza PASSI, nel periodo 2007-2009 la prevalenza di diabete, nelle persone di 18-69 anni, era più elevata nelle persone con un basso livello d'istruzione e con molte difficoltà economiche. Negli uomini d'età 50-69 anni la prevalenza è pari al 4% nei laureati ma sale al 16% nelle persone senza titolo di studio o con la licenza elementare; nella stessa classe d'età, la prevalenza di diabete è il 18% negli uomini con molte difficoltà economiche, il 14% in quelli con qualche difficoltà e il 10% in quelli senza difficoltà economiche. Nelle donne si conferma l'associazione tra prevalenza di diabete e stato so-

cioeconomico, nella classe d'età 50-69 anni, nelle regioni del Nord, ad esempio, la prevalenza è pari al 2% nelle donne con alto livello socioeconomico e al 12% in quelle con basso livello socioeconomico [Salmasso 2011]. I risultati di uno studio condotto dalla Commissione regionale per l'assistenza diabetologica del Piemonte [Giorda 2006] hanno mostrato come i diabetici con la licenza elementare avessero un rischio di subire un ricovero in emergenza o non programmato superiore del 90% rispetto ai laureati (al netto di alcuni fattori di rischio diversamente distribuiti tra i due gruppi).

La situazione è allarmante e molti Paesi occidentali stanno orientando la loro politica sanitaria verso l'adozione di modelli assistenziali in grado di fronteggiare queste nuove sfide.

Propedeutica all'attuazione di qualsiasi intervento mirato alla promozione di equità è l'adozione di un modello assistenziale in grado di assicurare la maggiore efficienza, flessibilità ed equità del sistema. A tali fini, l'OMS suggerisce l'adozione di modelli organizzativi di assistenza basati sulla gestione integrata della malattia. Tali modelli risultano sostenibili anche nei Paesi a basso reddito, e vengono ritenuti efficaci nel migliorare la qualità della cura delle persone con diabete e nel prevenirne le complicanze, riducendo nel contempo le disuguaglianze [WHO 2005].

In Italia già il Piano Sanitario Nazionale 2003-2005 aveva individuato tra gli obiettivi strategici da perseguire nel triennio di riferimento: "la realizzazione di un processo di riordino che garantisca un elevato livello di integrazione tra i diversi servizi sanitari e sociali teso a fornire un coordinamento tra azioni di cura e riabilitazione unitamente al conseguente riequilibrio di risorse finanziarie ed organizzative a favore del territorio". Un ulteriore passo in avanti è stato definito con il Piano Nazionale di Prevenzione Attiva 2004-2006, nell'ambito di un accordo tra Ministero della Salute e Conferenza Stato-Regioni, siglato il 6 aprile 2004 a Cernobbio, e dal successivo Piano Nazionale di Prevenzione 2005-2007, allegato all'Intesa Stato-Regioni del 23 marzo 2005. Questo Piano indica le strategie opera-

tive per promuovere programmi di prevenzione primaria, secondaria e terziaria su problemi di particolare rilevanza sanitaria quali il rischio cardiovascolare, le complicanze del diabete, i tumori prevenibili da screening e le malattie infettive prevenibili da vaccinazione. Nel caso del diabete, è stata prevista la realizzazione di progetti regionali, coordinati attraverso il Progetto IGEA (Integrazione Gestione E Assistenza per la malattia diabetica) finalizzati alla prevenzione delle complicanze tramite l'adozione di programmi di gestione integrata. Nel settembre del 2006, inoltre, l'Italia, insieme a tutti i Paesi membri dell'Ufficio Europeo dell'Organizzazione Mondiale della Sanità e all'Unione Europea, ha approvato una strategia complessiva contro le malattie non trasmissibili denominata "Gaining Health" (Guadagnare Salute) che, nell'ambito dell'assistenza alle malattie croniche incluso il diabete, punta al riorientamento dei servizi sanitari – grazie a modelli assistenziali adatti a prevenire le disabilità – alla deospedalizzazione, allo sviluppo delle cure primarie e all'aumento delle competenze delle persone per l'autogestione della propria malattia. Queste linee strategiche sono state recentemente confermate nel Piano Nazionale di Prevenzione 2010-2012.

Scopi del documento

Obiettivo generale di questo documento d'indirizzo è definire i requisiti minimi per un modello assistenziale di gestione integrata del diabete mellito tipo 2 nell'adulto. Il quadro di riferimento è quello del Progetto IGEA nell'ambito del quale sono state sviluppate le seguenti attività:

- **Predisposizione di "pacchetti formativi" e di un piano di formazione** rivolto agli MMG e al personale dei centri diabetologici. L'acquisizione di nozioni, linguaggio e atteggiamenti comuni è, infatti, una condizione necessaria per applicare con successo la gestione per percorsi assistenziali. Il piano di formazione vuole essere uno strumento a disposizione delle Regioni per l'implementazione della gestione integrata, attraverso l'attivazio-

ne di momenti di riflessione e formazione comuni tra gli operatori dei vari servizi e i gruppi portatori di interessi, orientati alla condivisione e alla valutazione delle nuove strategie operative [Maggini 2009].

- **Progettazione di una campagna di informazione e comunicazione** sulla gestione integrata del diabete e sulla prevenzione delle complicanze che prevede la partecipazione attiva dei diversi interlocutori (pazienti giovani, adulti, operatori della rete dei servizi, associazioni di pazienti) per arrivare alla produzione di materiale informativo condiviso. A questo scopo è stata condotta un'indagine qualitativa con focus group sui bisogni di informazione percepiti dai diversi gruppi coinvolti. L'indagine qualitativa si è posta l'obiettivo di: descrivere i bisogni di informazione delle persone con diabete e delle loro famiglie rispetto alla gestione integrata del diabete (rete dei servizi) e alla prevenzione attiva delle complicanze (cosa fare e quando); identificare le persone, gli strumenti e le modalità di diffusione delle informazioni [Giusti 2009].
- **Definizione dei percorsi assistenziali per dare una traduzione organizzativa alla gestione integrata.** I percorsi assistenziali rappresentano strumenti utili per il concretizzarsi della gestione integrata e allo stesso tempo risultano indispensabili per costruire un disegno assistenziale adatto alle potenzialità e ai limiti dei contesti locali, permettendo di inserire, nelle diverse tappe assistenziali, indicatori di verifica specificamente correlati ai contributi dei diversi servizi e delle differenti

figure professionali. Nell'ambito del Progetto IGEA è stato prodotto un documento che ha cercato di affrontare in modo semplice ed essenziale, in accordo con le sue finalità divulgative, i temi della gestione integrata e dei percorsi assistenziali fornendo, inoltre, alcuni spunti di riflessione di natura teorico-metodologica [Noto 2011].

- **Definizione di un Sistema Informativo** all'interno del quale tutti gli attori coinvolti possano scambiare e condividere le informazioni essenziali alla realizzazione del programma (la gestione clinica, le funzioni attive di follow-up, la valutazione dell'efficacia-efficienza, ecc.). L'analisi delle informazioni e delle funzionalità necessarie al sistema informativo è una fase che precede ed è indipendente da quella della realizzazione del sistema informatico e della scelta di una specifica piattaforma tecnologica. In questa logica il Progetto IGEA ha avviato una linea di attività mirata all'identificazione dei requisiti informativi minimi necessari allo sviluppo del sistema informativo per il programma di gestione integrata [Maggini 2008].

Gli obiettivi specifici di questo documento sono:

- definire le modalità organizzative per la gestione integrata del diabete mellito tipo 2 nell'adulto;
- definire le raccomandazioni per prevenire il diabete, migliorare la qualità della cura del diabete mellito tipo 2 nell'adulto e prevenirne le complicanze;
- definire gli indicatori minimi per il monitoraggio del processo di cura.

Il presente documento di indirizzo rappresenta il previsto aggiornamento della precedente edizione pubblicata nel 2008 [Progetto IGEA 2008], i cui contenuti sono stati arricchiti con alcuni nuovi temi che negli ultimi anni si sono rivelati particolarmente importanti. In sintonia con le scelte operate precedentemente, anche questo documento è stato realizzato seguendo il metodo proposto dal gruppo GRADE (Grades of Recommendation, Assessment, Development and Evaluation Working Group) [Atkins 2004].

Le fasi metodologiche essenziali del metodo GRADE sono qui di seguito sintetizzate, rimandando all'Appendice 1 (versione integrale online) per una descrizione dettagliata.

Definizione del problema, ricerca e valutazione delle prove di efficacia e sviluppo delle raccomandazioni (metodo GRADE)

Il metodo GRADE [Atkins 2004] ha lo scopo di rendere esplicito il processo di formulazione di raccomandazioni per l'attuazione di interventi sanitari attraverso una valutazione sistematica della qualità metodologica delle prove di efficacia, e un bilancio benefici/rischi di tali interventi. Il metodo prevede le seguenti fasi operative:

- definizione del problema
- definizione della importanza relativa degli outcome
- ricerca sistematica delle prove
- sintesi delle prove di efficacia e danno degli interventi per ciascun outcome
- valutazione della qualità delle prove per ciascun outcome
- bilancio dei benefici e rischi associati a ciascun intervento
- definizione della forza delle raccomandazioni.

La definizione del problema si è realizzata attraverso una libera discussione nel corso della quale il gruppo di lavoro multidisciplinare ha innanzitutto individuato alcuni aspetti particolarmente importanti non affrontati nel documento precedente di cui si è sentito l'esigenza di valutare l'efficacia, espressi in forma di quesito:

- La diagnosi precoce del diabete tipo 2 negli adulti migliora gli esiti della malattia?
- Il trattamento intensivo non farmacologico delle persone adulte con alterazioni della glicemia (IFG e IGT) ritarda o previene l'insorgenza di diabete?
- Quali sono i criteri di identificazione delle donne con diabete gestazionale utili per ridurre morbilità e mortalità materna e perinatale?

- L'autocontrollo della glicemia negli adulti con diabete tipo 2 non insulino-trattati migliora gli esiti della malattia?
- L'educazione strutturata delle persone adulte con diabete tipo 2 migliora gli esiti della malattia?

Il gruppo di lavoro ha quindi esaminato i quesiti formulati nella precedente versione per individuare eventuali necessità di aggiornamento. Il seguente quesito, già presente nella versione precedente, è stato riformulato e sottoposto ad aggiornamento alla luce della letteratura scientifica disponibile dopo la pubblicazione del documento di indirizzo:

- Il trattamento farmacologico mirato ad ottimizzare i valori di HbA1c nelle persone adulte con diabete tipo 2 migliora gli esiti della malattia?

I seguenti quesiti, già presenti nella versione precedente del documento, sono rimasti invariati e non sono stati oggetto di riformulazione, né di aggiornamento in quanto dopo la pubblicazione del documento precedente non sono emerse nuove evidenze che possano modificare le raccomandazioni già formulate:

- La riduzione della colesterolemia riduce l'incidenza di eventi cardiovascolari negli adulti con diabete mellito tipo 2?
- La riduzione della pressione arteriosa riduce l'incidenza degli eventi cardiovascolari nel paziente adulto con diabete mellito tipo 2?
- La valutazione periodica del piede diabetico e l'educazione del paziente riducono la frequenza delle amputazioni negli adulti con diabete mellito tipo 2?
- La valutazione periodica del fondo oculare è efficace nel rallentare la progressione della retinopatia negli adulti con diabete mellito tipo 2?
- Le modifiche degli stili di vita migliorano il controllo metabolico e i fattori di rischio cardiovascolare negli adulti con diabete mellito tipo 2?

Da un elenco di outcome potenzialmente rilevanti, il gruppo di lavoro multidisciplinare ha

formalmente selezionato, attraverso votazione, quelli definiti come “critici” per valutare efficacia e danno degli interventi previsti dai quesiti di nuova formulazione (gli outcome giudicati come critici relativi all'unico quesito oggetto di aggiornamento sono rimasti invariati). Le prove di efficacia (RS, RCT, studi osservazionali; vedi in Appendice 2 – versione integrale online – la strategia di ricerca utilizzata) sono state reperite mediante una ricerca sistematica della letteratura. Tra tutti i lavori reperiti, sono stati selezionati quelli di argomento pertinente ai quesiti, in relazione agli outcome definiti come “critici” dal gruppo. Le prove sono quindi state sintetizzate in tabelle sinottiche che riassumono le caratteristiche della qualità metodologica e i risultati degli studi (Appendice 3 - versione integrale online).

La valutazione delle prove di efficacia prevede l'attribuzione ad ogni studio di un livello di qualità “alto”, “moderato”, “basso” o “molto basso”, esplicitamente definito considerando diversi aspetti metodologici (disegno dello studio, presenza/assenza di difetti di conduzione, incoerenza, trasferibilità e precisione dei risultati, ecc.) (vedi tabella 1.2, Appendice 1- versione integrale online).

Il metodo GRADE prevede che la valutazione della qualità sia fatta a partire dal disegno dello studio: a seconda che esso sia randomizzato od osservazionale la qualità è rispettivamente “Alta” o “Bassa”. Nel corso di una successiva valutazione approfondita e sistematica degli altri aspetti metodologici sopra citati, il giudizio di qualità dello studio può subire un “upgrading” (cioè un aumento) o un “downgrading” (cioè una riduzione). Ne consegue, ad esempio, che uno studio randomizzato controllato con problemi metodologici che ne compromettano la validità interna o la trasferibilità può ottenere un giudizio di qualità “moderata”, “bassa” o anche “molto bassa”. Viceversa, uno studio osservazionale che mostri associazioni molto forti può essere giudicato di qualità “moderata” o “alta”.

La qualità complessiva delle prove relative a ognuno dei quesiti predefiniti dal gruppo di lavoro viene definita considerando lo studio con il

livello qualitativo più basso. Ciò crea la possibilità che, se nella valutazione di un outcome vengono considerati studi con ridotta numerosità campionaria, risultati imprecisi, o di scarsa trasferibilità, la qualità complessiva delle prove relativamente a quell'outcome subisca un "downgrading", anche in presenza di studi di maggiori dimensioni e con risultati più validi. Va comunque ricordato che la qualità delle prove è solo uno degli elementi considerati dal gruppo di lavoro durante la formulazione delle raccomandazioni e della relativa forza.

La forza delle raccomandazioni è stata espressa dal gruppo di lavoro multidisciplinare in sessione plenaria dopo valutazione delle prove di efficacia. Secondo il metodo GRADE, la forza con cui raccomandare o non raccomandare un intervento deve tener conto:

1. della qualità complessiva delle prove di efficacia così come emerse dalle sintesi
2. del bilancio tra il beneficio prodotto dall'intervento ed il danno, in termini di effetti negativi.

Le raccomandazioni possono essere formulate come segue:

- Raccomandazione forte (fortemente positiva o fortemente negativa):
 - l'intervento "è raccomandato" / "è fortemente raccomandato"
 - l'intervento "non è raccomandato" oppure "non deve essere utilizzato".
- Raccomandazione debole (debolmente positiva o debolmente negativa):
 - l'intervento "dovrebbe essere considerato" oppure "potrebbe essere utilizzato"
 - il trattamento "non dovrebbe essere considerato" oppure "non dovrebbe essere utilizzato".

Il metodo GRADE prevede che durante la formulazione della raccomandazione si tenga anche conto di eventuali barriere e fattori facilitanti, nonché delle implicazioni economiche che l'applicazione degli interventi potrebbe comportare. Poiché, tuttavia, il presente documento è finalizzato a orientare scelte organizzative in contesti locali dotati di specifiche peculiarità, che saranno oggetto di valutazione durante altre fasi del Progetto IGEA, il gruppo di lavoro ha concordato di non considerare questi aspetti durante la formulazione delle raccomandazioni.

La revisione di questo documento è prevista per il 2014.

La gestione integrata del diabete mellito tipo 2

Il modello assistenziale attuale

L'attuale sistema assistenziale in Italia è di tipo settoriale-specialistico, per cui ciascun soggetto erogatore (MMG, specialisti, ospedali, ecc.) è qualificato per fornire assistenza con diversi gradi di complessità clinico-assistenziale.

Per quanto riguarda la domanda di prestazioni, il paziente accede di sua iniziativa alle prestazioni di 1° livello (MMG e pediatri di libera scelta) ed a quelle d'emergenza-urgenza mentre, per le prestazioni di livello superiore (prestazioni specialistiche e degenze ospedaliere, assistenza farmaceutica, ecc.), l'MMG è il "gatekeeper" che motiva la loro richiesta in modo relativamente autonomo ed indipendente da protocolli diagnostico-terapeutici e linee guida condivisi.

LA DIFFERENZIAZIONE PROFESSIONALE-ORGANIZZATIVA

L'adozione dell'attuale modello è stata giustificata nel tempo da esigenze di ordine tecnico-scientifico: la rapida evoluzione delle conoscenze mediche e l'elevato grado di innovazione tecnologica hanno reso di fatto necessario un processo di specializzazione delle professionalità sempre più spinto per far fronte con competenza alle continue esigenze di aggiornamento (*differenziazione professionale*).

Le stesse ragioni possono essere considerate alla base di un certo grado di differenziazione delle strutture (*differenziazione organizzativa*) in relazione alla complessità e tipologia della casistica trattata: dalle esigenze più semplici, che richiedono la semplice visita ambulatoriale del medico di medicina generale e la prescrizione di farmaci, a quelle più complesse, che richiedono la disponibilità di un posto letto e di apparecchiature sofisticate, come nel caso delle strutture ospedaliere. Per queste la gestione di un problema di salute è affidata all'intervento di più operatori.

Tuttavia, se da un lato un certo grado di differenziazione favorisce l'efficienza tramite l'ottimizzazione tecnico-funzionale, dall'altra produce diversità e frammentazione: l'elevata differenziazione non solo rischia di far perdere di vista l'obiettivo comune di soddisfare la salute del paziente, ma anche quello di contenere i costi a livello di sistema.

Se una differenziazione professionale ed organizzativa appare per certi versi inevitabile, questa fa però emergere il problema del coordinamento tra operatori, teso a produrre un'azione diagnostico-terapeutica coerente ed efficace nell'interesse esclusivo della salute del paziente.

La scarsa integrazione, soprattutto informativa, e lo scarso coordinamento delle risorse possono peraltro essere causa di problemi quali l'aumento delle prestazioni specialistiche e dei rico-

veri inappropriati e l'allungamento delle liste d'attesa a carico dei livelli di assistenza più elevati.

IL RUOLO DEL PAZIENTE

Vi è un altro aspetto del nostro attuale modello assistenziale su cui occorrerebbe, tuttavia, riflettere ed è legato al ruolo del paziente nel percorso di cura.

La pratica medica moderna è strutturata secondo una gerarchia che vede il medico al vertice della scala, al di sopra degli altri professionisti della salute, con il paziente al livello più basso: l'atteggiamento che ci si attende dal paziente nel nostro modello assistenziale, una volta segnalato al proprio medico lo stato di malessere, è quello di "affidarsi" a lui e di seguire attentamente le sue indicazioni.

Queste forme di passività sono proprie della cura di malati acuti, come i traumatizzati, la cui partecipazione al processo di cura è necessariamente limitata, ma nell'assistenza alle persone con diabete può indurre una sorta di elusione delle proprie responsabilità, e può causare il fallimento di programmi di prevenzione e di promozione della salute.

È pertanto opportuno introdurre nuove forme di responsabilizzazione e di coinvolgimento attivo nel processo di cura perché l'assistito ed i suoi familiari possano acquisire gli strumenti per autogestirsi e collaborare in forma proattiva con il proprio medico (patient empowerment).

La necessità di recuperare spazi di integrazione e coordinamento nella gestione delle cure e di introdurre sistemi di partecipazione attiva del paziente al processo di cura, preservando al tempo stesso la specializzazione delle risorse professionali e la sostenibilità economica, ha visto nascere nuovi modelli assistenziali che, con un termine molto generale, possiamo definire di gestione integrata [Wagner 1998, Bodenheimer 2002].

Possibili modelli di gestione integrata

Il termine generale con il quale ci si riferisce a questi modelli nella letteratura internazionale è

"care management programs". Questi applicano sistemi organizzativi e tecnologici, conoscenza scientifica, incentivi ed informazione per migliorare la qualità delle cure ed aiutare i pazienti a gestire più efficacemente le loro condizioni di salute. L'obiettivo dei programmi di gestione integrata è di ottenere un miglioramento dello stato di salute del paziente e, contemporaneamente, di contenere/ottimizzare l'utilizzo delle risorse umane ed economiche adottando strategie per modificare i comportamenti di pazienti e medici, da parte dei quali è spesso difficile ottenere rispettivamente una adesione ai piani di cura e la condivisione e l'utilizzo di linee guida per la pratica clinica. Sono ben documentate le difficoltà da parte dei medici a seguire linee guida organizzative o diagnostico-terapeutiche [Cabella 1999, Mosca 2005] e la bassa frequenza con la quale i pazienti seguono percorsi di cura predefiniti.

Dallo studio QUADRI emerge ad esempio che circa il 50% dei pazienti diabetici in Italia non esegue controlli regolari della emoglobina glicata. Molti fattori spiegano la difficoltà da parte dei pazienti ad aderire ai piani di cura (scarsa informazione, atteggiamenti passivi, scarsa motivazione al cambiamento degli stili di vita, ecc.). Questi problemi emergono sostanzialmente a causa della mancanza di sistemi di supporto ai pazienti fuori dai tradizionali luoghi formali di cura (ospedale, ambulatorio, ecc.) [Aprile 2007].

A queste problematiche dovrebbero rispondere modelli di riorganizzazione che genericamente prendono il nome, come si diceva, di "care management programs" ma che sono anche indicati come "disease management", "population management", "chronic care models"; in Italia lo sviluppo e l'attuazione dei percorsi assistenziali si colloca naturalmente in questo tipo di approccio [Morosini 2005].

Nel presente documento si farà riferimento a questa classe di interventi con il termine "gestione integrata" in quanto le differenze tra le varie tipologie, quando presenti, sono molto sfumate, come è possibile notare dal confronto degli schemi di due dei più noti approcci adottati (figure 1 e 2).



FIGURA 1

Schema del Chronic care model [Adattato da Wagner 1998]

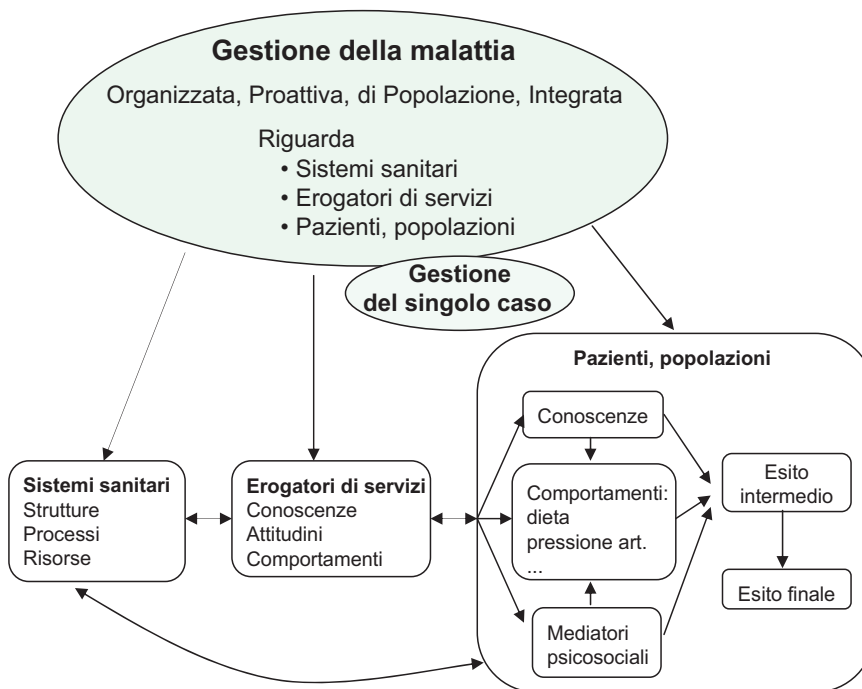


FIGURA 2

Schema del Disease Management [Adattato da Norris 2002]

Questi approcci sono accomunati dal fatto di essere sistemi organizzati, integrati, proattivi, orientati alla popolazione, che pongono al centro dell'intero sistema un paziente informato/educato a giocare un ruolo attivo nella gestione della patologia da cui è affetto [Norris 2002]. L'enfasi va dunque posta sulla continuità assistenziale attraverso una maggiore integrazione e coordinamento tra i livelli di assistenza e attraverso un coinvolgimento attivo del paziente nel percorso di cura.

I fondamenti su cui poggia un sistema di gestione integrata sono:

- **Linee guida** diagnostico-terapeutiche e organizzative valide, condivise e utilizzate da tutti gli operatori coinvolti nel processo.
- **Modelli cooperativi** che coinvolgono gruppi multidisciplinari e multiprofessionali di operatori sanitari (MMG, specialisti, dietisti, infermieri, podologi, psicologi, farmacisti, ecc.).
- **Supporto formativo** ai pazienti per l'auto-gestione della patologia (patient empowerment).
- **Sistemi informativi** idonei per i processi di identificazione della popolazione target, per la valutazione di processo e di esito, per svolgere una funzione proattiva di richiamo dei pazienti all'interno del processo, per aiutare gli operatori sanitari a condividere, efficacemente e tempestivamente, le informazioni necessarie alla gestione dei pazienti.
- **La formazione continua** per gli operatori preposti alla gestione del percorso è elemento chiave per la massima realizzazione delle potenzialità del modello. L'adozione di un nuovo modello richiede, infatti, un cambiamento forte delle modalità di cura e di gestione del paziente (coordinamento tra operatori, lavoro di gruppo, coinvolgimento del paziente, coinvolgimento delle associazioni di pazienti, nuovi strumenti di supporto, ecc.).

Questi elementi devono essere parte di strategie politiche di comunità (regionali, di ASL/Distretto, ecc.) che facilitino i processi di interazione tra tutti gli attori coinvolti nei programmi di gestione integrata.

La gestione integrata del diabete mellito: prove di efficacia

Il ruolo di programmi di *disease management* e di *case management* nella cura delle persone con diabete mellito è stato oggetto di revisioni sistematiche, e i risultati dimostrano come una gestione integrata può avere effetti positivi su alcuni aspetti della qualità dell'assistenza sanitaria [Pimouguet 2011, Knight 2005, Norris 2002]. Le revisioni hanno valutato l'efficacia del *disease management*, definito come assistenza sanitaria organizzata, attiva e multidisciplinare, rivolta a tutta la popolazione di persone affette da diabete comprese nella comunità in osservazione o, più specificamente, come un approccio strutturato e sistematico al controllo glicemico e ad altri outcome rilevanti (livelli plasmatici di lipidi, valori pressori, ecc.), comprendente più di un intervento, con l'esclusione di studi focalizzati su uno specifico trattamento farmacologico. Nella revisione di Norris, oltre a esiti di efficacia clinica, venivano considerati effetti su aspetti economici potenzialmente rilevanti per il sistema sanitario statunitense.

Il dato comune a queste revisioni è che i programmi di *disease management* permettono di ottenere un controllo glicemico significativamente migliore rispetto a quello ottenibile nei pazienti dei gruppi di controllo, sottoposti a programmi convenzionali di cura. I valori di HbA1c, infatti, mostrano una riduzione di 0,5 punti percentuali, misurata sia come media [Pimouguet 2011, Knight 2005] sia come mediana [Norris 2002]. In una di queste revisioni [Pimouguet 2011] si dimostra come i programmi che prevedono una più alta frequenza di contatti contribuiscono ad un miglioramento più consistente (-0,56%) dei valori di HbA1c.

Un altro aspetto migliorativo associato alla gestione integrata del diabete si riscontra su indicatori di processo [Norris 2002, Knight 2005], quali la frequenza con cui i pazienti vengono sottoposti annualmente a determinazione dei valori glicemici (HbA1c), i controlli sul fondo dell'occhio, volti a identificare precocemente la comparsa di retinopatia, la frequenza dei controlli clinici sul piede, per la diagnosi precoce

di eventuali lesioni cutanee e infine la frequenza delle determinazioni di alcuni esami di laboratorio (proteinuria e lipemia). In questi casi, tuttavia, le differenze non vengono numericamente quantificate perché non oggetto di metanalisi.

Le RS che hanno consentito un'analisi approfondita della letteratura mostrano che – nonostante il consistente numero di pazienti inclusi nei numerosi studi disponibili – esiste una notevole eterogeneità su aspetti sostanziali del problema, quali: la definizione di *disease management* (non sempre univoca); la diversità nelle tipologie di intervento (frequentemente rappresentate da interventi articolati e multi-componente); la diversità degli outcome considerati (spesso rappresentati da indicatori di processo e non da esiti clinicamente rilevanti a lungo termine, come mortalità, tasso di ospedalizzazione, frequenza di eventi cardiovascolari, amputazioni, nefropatia, cecità da retinopatia, qualità della vita dei malati, ecc.).

A questi aspetti, in parte legati ad una oggettiva difficoltà di conduzione della ricerca in questo campo, si aggiungono altre limitazioni che rendono problematica l'analisi cumulativa dei risultati di singoli studi, come il sospetto di *bias di pubblicazione*, cioè che gli studi con risultati positivi abbiano una maggiore possibilità di venire pubblicati. La coesistenza di queste limitazioni non permette di misurare con precisione eventuali differenze tra gestione integrata e convenzionale nell'ambito di particolari sottopopolazioni di pazienti in relazione a esiti rilevanti, limitando la trasferibilità dei risultati della letteratura a specifici contesti assistenziali e consentendo di ricavare dati validi, e maggiormente generalizzabili, solamente riguardo all'esito più spesso ricorrente e meno soggetto a possibili confondimenti e distorsioni: il controllo glicemico espresso come valore di HbA1c.

La gestione integrata del diabete mellito: requisiti minimi

L'assistenza integrata alle persone con diabete prevede l'apporto di un ampio numero di figure

assistenziali e, a questo scopo, è strategico il lavoro interdisciplinare in team. La componente più importante del team è proprio la persona con diabete, che dovrebbe assumere un atteggiamento responsabile nei riguardi della propria malattia.

Gli elementi essenziali dell'assistenza per le persone con diabete secondo un modello di gestione integrata sono:

• Adozione di un protocollo diagnostico-terapeutico condiviso.

La gestione integrata prevede l'adozione di un protocollo diagnostico-terapeutico condiviso da tutti i soggetti interessati (MMG, specialisti del settore, specialisti collaterali delle complicanze, infermieri, dietisti, podologi, psicologi, assistenti domiciliari, direzioni delle aziende sanitarie, farmacisti, persone con diabete o rappresentanti delle associazioni di pazienti), ricavato dalle linee guida internazionali e/o nazionali ed integrato dalla conoscenza delle risorse utilizzabili. Il protocollo di cura concordato dovrebbe essere adattato alle singole realtà attraverso l'individuazione dei compiti e dei ruoli che ciascun operatore sarà chiamato a svolgere nell'ambito del percorso di cura stabilito.

• Formazione degli operatori sulla malattia diabetica e le sue complicanze secondo un approccio multidisciplinare integrato.

Tutti gli operatori devono essere informati e "formati" alla gestione del sistema. È auspicabile un esame dei bisogni formativi del team diabetologico e degli MMG di riferimento e la promozione di corsi sulla gestione della malattia cronica e sul team building. Obiettivi principali del piano di formazione dovrebbero essere:

- far condividere ai partecipanti le linee guida organizzative per la gestione integrata del diabete, creando il retroterra, il consenso e l'adesione necessari alla loro implementazione;
- far condividere ai partecipanti le linee guida cliniche contribuendo a offrire un trattamento omogeneo e a creare un linguaggio comune nella comunicazione tra operatori e fra questi e le persone con diabete;

- offrire ai partecipanti alcuni strumenti di interazione efficace con i propri assistiti, finalizzati a migliorare la relazione e a promuovere la partecipazione attiva delle persone con diabete alla gestione della propria malattia;
- analizzare i risultati raggiunti nell'implementazione della gestione integrata valutando i punti di forza e le criticità;
- identificare e proporre eventuali correttivi legati alla propria pratica professionale o che richiedano un intervento dei decisori.

• **Identificazione delle persone con diabete da avviare ad un percorso di gestione integrata.**

Per quanto riguarda la selezione della popolazione, in ragione dello sforzo organizzativo sottostante l'attuazione del piano di gestione integrata, si può rendere necessario limitare il numero di persone inizialmente coinvolte a quelle classi di popolazione che, per diverse ragioni, potrebbero ottenere significativi benefici da questo modello di assistenza.

A questo proposito dovrebbero essere tenute presenti le seguenti considerazioni:

- *Epidemiologiche*. Esistono classi di popolazione che, per ragioni di età, sesso, stile di vita, presentano un più alto rischio di complicanze e che pertanto trarrebbero maggiori benefici rispetto ad altri da una gestione integrata della patologia.
- *Gestionali*. Esiste un'interrelazione tra ampiezza/variabilità della casistica trattata e la gestibilità della patologia. Più la casistica è complessa, più è necessario rendere il percorso diagnostico-terapeutico articolato, con tutte le difficoltà organizzative che questo comporta.

Questi non dovrebbero essere visti come criteri vincolanti di selezione ma semplicemente come riflessioni di cui tener conto al momento dell'avvio del programma di gestione integrata.

In questo ambito un ruolo centrale è assunto dalla realizzazione di specifici registri di patologia.

• **Adesione informata alla gestione integrata.**

La gestione integrata prevede un cambiamento forte delle modalità di cura e di gestione del paziente. È indispensabile, quindi, che tutte le per-

sone con diabete coinvolte nel programma siano adeguatamente informate sul percorso di cura che viene loro proposto ed esprimano il loro consenso alla partecipazione.

Il sistema di gestione integrata prevede, inoltre, la realizzazione di un sistema informativo che si fonda sulla raccolta, sull'elaborazione e, più in generale, sul trattamento dei dati sulla salute che fanno parte del novero dei dati sensibili il cui trattamento è ammesso solo con il consenso dell'interessato manifestato in forma scritta (D.Lgs. 196/2003, art. 23 comma 4).

• **Coinvolgimento attivo del paziente nel percorso di cura (“patient empowerment”).**

La finalità del “patient empowerment” è quella di fornire al paziente gli “strumenti” per poter assumere un ruolo più attivo nella gestione del proprio stato di salute. Un paziente “empowered” [Poletti 2005] è “una persona che comprende e sceglie, controlla l'ambiente con cui interagisce e si rapporta produttivamente con tutti gli altri soggetti, pianifica per il futuro, è il proprio case manager, è un self care giver, un manager dei propri stili di vita, protagonista attivo della propria vita e del proprio benessere che interagisce in forma proattiva”.

La persona con diabete è l'elemento centrale di un sistema di gestione integrata ed ha la responsabilità di una gestione consapevole della propria malattia. Nel caso del diabete più del 95% delle cure necessarie per il controllo della patologia è gestito direttamente dal paziente; ne consegue che i pazienti devono essere messi in condizione di prendere decisioni informate su come vivranno con la loro malattia.

Si rende necessaria, quindi, la programmazione di attività educativo-formative dirette ai pazienti, sotto forma di iniziative periodiche di educazione, e di un'assistenza *ad personam* da parte delle diverse figure assistenziali. Gli argomenti di maggiore importanza per i pazienti (e anche per i familiari) saranno la gestione dei supporti tecnologici domestici (glucometri, penne-siringhe, ecc.), suggerimenti alimentari, elementi di cultura generale sulla malattia diabetica e sulle complicanze. L'educazione terapeutica è, dunque, uno strumento essenziale del processo di cura da somministrare

fin dall'inizio con verifiche periodiche sulla conoscenza, sulle modifiche comportamentali e sul raggiungimento degli obiettivi terapeutici.

• **Il sistema informativo e gli indicatori.**

Uno dei fondamenti su cui poggia un sistema di gestione integrata è la realizzazione di un sistema informativo idoneo per i processi di identificazione della popolazione target, per la valutazione di processo e di esito, per svolgere una funzione proattiva di richiamo dei pazienti all'interno del processo, per aiutare gli operatori sanitari a condividere, efficacemente e tempestivamente, le informazioni necessarie alla gestione dei pazienti.

Il modello organizzativo proposto deve essere sistematicamente valutato attraverso indicatori clinici: di processo, di esito intermedio e di esito finale. Questi indicatori sono dei cosiddetti "indicatori di performance" utili al monitoraggio e alla valutazione dell'attività sanitaria e costituiscono uno strumento potente attraverso il quale, ad esempio, i decisori possono cogliere le condizioni iniziali del sistema, identificare i problemi e quantificare gli obiettivi ragionevolmente perseguibili in un definito ambito temporale, verificare la corrispondenza tra i risultati ottenuti e quelli attesi, individuare i settori che necessitano di azioni correttive e misurare l'impatto delle attività realizzate.

Il programma, inoltre, deve essere valutato non solo sugli aspetti più propriamente clinici, ma anche in riferimento alle attività del progetto stesso, alle persone coinvolte e ai diversi gradi di attivazione a livello regionale, con indicatori atti a far emergere l'efficienza dell'intervento tra coloro che hanno aderito alle linee guida. È stata, quindi, definita una serie di indicatori di sistema divisi in indicatori di: attuazione, equità, qualità percepita, economici.

La proposta di un set di indicatori di riferimento, che integri quelli già definiti dalle società scientifiche e già condivisi su base nazionale, è finalizzata a:

- rendere disponibile un set di indicatori alle Regioni che attualmente non dispongono di un set proprio;

- superare le diversità tra Regione e Regione: grazie all'impiego di un unico set minimo di indicatori, infatti, i risultati conseguiti nelle diverse Regioni saranno comparabili (sempre con tutte le cautele legate alla potenziale diversità di contesto);
- permettere la valutazione dei risultati su base nazionale, in una logica di congruenza ed omogeneità rispetto alle singole realtà regionali;
- integrare gli indicatori già in uso e già suggeriti in una logica di maggior efficacia ed efficienza del monitoraggio.

I requisiti informativi per la gestione integrata del diabete e la definizione degli indicatori clinici e di sistema sono oggetto di un apposito documento di indirizzo [Maggini 2008], e sono anche riportati nell'Appendice 4 (versione integrale online).

La realizzazione di un percorso per la gestione integrata del diabete

Il percorso del paziente, con riferimento ad una data condizione patologica, definisce la migliore sequenza temporale e spaziale possibile delle attività da svolgere sulla base delle conoscenze tecnico-scientifiche e delle risorse professionali, tecnologiche e finanziarie a disposizione.

Con questa attività, infatti, vengono individuate le modalità con cui dovranno essere gestiti i pazienti che presentano una data condizione patologica, le procedure da seguire quando si analizzano segni e sintomi di un paziente al fine di determinare una diagnosi, le modalità con cui modificare il trattamento terapeutico al verificarsi di determinate condizioni cliniche.

Il percorso di gestione integrata per il diabete ritenuto più idoneo al raggiungimento di obiettivi terapeutici ottimali e i compiti del centro diabetologico e del medico di medicina generale sono riportati nella pagina seguente. In questo modello, la programmazione delle visite, compreso il richiamo telefonico periodico del paziente, sono elementi fondamentali per migliorare la compliance dei pazienti ai suggerimenti comportamentali e terapeutici.

La gestione integrata del diabete mellito tipo 2 nell'adulto

Modalità organizzative

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

Opportunità e ruoli

LA PERSONA CON DIABETE

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

IL CENTRO DIABETOLOGICO

- Inquadramento delle persone con diabete neodiagnosticato con formulazione del Piano di Cura personalizzato e condiviso con gli MMG.
- Presa in carico, in collaborazione con gli MMG, delle persone con diabete.
- Gestione clinica diretta, in collaborazione con gli MMG e gli altri specialisti, delle persone con: grave instabilità metabolica; complicanze croniche in fase evolutiva; trattamento mediante infusori sottocutanei continui d'insulina; diabete in gravidanza e diabete gestazionale.
- Impostazione della terapia nutrizionale.
- Effettuazione, in collaborazione con gli MMG, di interventi di educazione sanitaria e counselling delle persone a rischio e delle persone con diabete, rivolti, in particolare, all'adozione di stili di vita corretti e all'autogestione della malattia.
- Valutazione periodica, secondo il Piano di Cura adottato, dei pazienti diabetici di tipo 2 seguiti con il protocollo di gestione integrata, finalizzata al buon controllo metabolico, alla prevenzione e alla diagnosi precoce delle complicanze.
- Raccolta dei dati clinici delle persone con diabete in maniera omogenea con gli MMG di riferimento, mediante cartelle cliniche preferibilmente in formato elettronico.
- Attività di aggiornamento rivolta agli MMG in campo diabetologico.

IL MEDICO DI MEDICINA GENERALE

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

È anche auspicabile una condivisione diretta e veloce tra MMG e CD delle informazioni cliniche e, in questo senso, l'introduzione di una figura come quella del case manager potrebbe stimolare la condivisione delle informazioni e la maggiore integrazione tra gli attori del processo di cura.

Nel caso di pazienti in assistenza domiciliare integrata (ADI) o programmata (ADP), la consulenza specialistica domiciliare andrebbe integrata nel percorso di cura.

Le funzioni di coordinamento per l'assistenza diabetologica

Nel Progetto IGEA si suggerisce l'attivazione di funzioni di coordinamento per il monitoraggio delle attività sia ad un livello micro (stato clinico del paziente e attività erogate), sia ad un livello meso (attività per favorire il coordinamento tra i diversi attori, medici ed altri professionisti sanitari).

CASE MANAGEMENT

Il case management è una tipologia di gestione del percorso assistenziale che consiste nella presa in carico del paziente da parte di una figura professionale (case manager) che abbia il compito di supervisionare e coordinare l'intero iter terapeutico-assistenziale. L'esigenza di identificare un case manager è, in generale, direttamente proporzionale alla complessità del percorso da gestire (scarsa compliance, presenza di complicanze, molte figure professionali coinvolte, ecc.). Il case manager ha il controllo della fase operativa dell'assistenza, è il garante del piano assistenziale individualizzato e rappresenta il primo riferimento organizzativo per l'assistito, la sua famiglia e per tutti gli operatori coinvolti nel piano di cura individuale.

Solitamente il ruolo di case manager viene svolto da una figura che, pur non dovendo necessariamente possedere competenze specialistiche, è in grado di interagire con specialisti diversi. Nella realtà del sistema sanitario italiano, questo compito potrebbe essere convenientemente affidato a personale infermieristico, o comunque sanitario, opportunamente addestrato, appartenente al Distretto Sanitario di riferimento.

I compiti del case manager sono:

- gestire l'insorgere di "eventi" per un gruppo di pazienti;
- favorire la collaborazione e il coordinamento sul singolo caso;
- svolgere una funzione di richiamo attivo dei pazienti;
- coordinare i diversi interventi tra i diversi attori del piano di cura individuale;
- monitorare attivamente lo stato di salute del paziente al fine di un intervento tempestivo;
- monitorare e verificare in maniera sistematica i risultati ottenuti al fine di apportare eventuali correzioni sul piano di cura individuale.

SUPERVISIONE DEL PROGRAMMA LOCALE

Se il nodo fondamentale è mettere in pratica una comunicazione efficace e un coordinamento tra MMG e specialisti diabetologi, occorrerà riferirsi a delle figure terze, appartenenti ad esempio a Direzioni Sanitarie di ASL o di Distretto, che svolgano una funzione di supervisione a livello meso-

Il supervisore dovrebbe:

- favorire l'incontro e gli accordi tra rappresentanti di MMG e diabetologi;
- monitorare l'andamento della casistica di una zona;
- individuare gli interventi strutturali da mettere in atto sul sistema.

Le attività del supervisore per favorire il coordinamento potrebbero essere quelle di:

- facilitare l'adattamento locale e la diffusione dei protocolli diagnostico-terapeutici per la gestione del diabete;
- favorire processi di audit clinico.

Nell'attuale organizzazione delle Aziende sanitarie, il luogo ottimale per la realizzazione di un sistema integrato di assistenza sembra essere il Distretto sanitario. L'ambito territoriale del Distretto consentirebbe non solo di ospitare le funzioni di case management e di supervisione del programma locale ma, soprattutto, di gestire direttamente i servizi di assistenza primaria (di medicina generale, farmaceutica, specialistica ambulatoriale extraospedaliera, residenziale, domiciliare) garantendo la necessaria continuità assistenziale.

Bibliografia

- Aprile V, Baldissera S, D'Argenzio A et al. Risultati nazionali dello studio QUADRI (Qualità dell'Assistenza alle persone con Diabete nelle Regioni Italiane). Rapporti ISTISAN 07/10. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2007.
- Atkins D, Best D, Briss PA et al. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 2004; 328: 1490-1494.
- Berkman LF, Breslow L. Health and ways of living: the Alameda County Study. New York: Oxford University Press, 1983.
- Bodenheimer T, Wagner EH, Grumbach K. Improving primary care for patients with chronic illness. *JAMA* 2002; 288: 1775-1779.
- Brown AF, Ettner S, Piette J et al. Socioeconomic position and health among persons with diabetes mellitus: a conceptual framework and review of the literature. *Epidemiologic Reviews* 2004; 26: 63-77.
- Cabana MD, Rand CS, Powe NR et al. Why don't physicians follow clinical practice guidelines? A framework for improvement. *JAMA* 1999; 282: 1458-1465.
- Espelt A, Borrell C, Roskam AJ et al. Socioeconomic inequalities in diabetes mellitus across Europe at the beginning of the 21st century. *Diabetologia* 2008; 51: 1971-1979.
- Giorda C, Petrelli A, Gnani R, and the Regional Board for Diabetes Care of Piemonte. The impact of second-level specialized care on hospitalization in persons with diabetes: a multi-level population-based study. *Diab Med* 2006; 23: 377-383.
- Giusti A, Gawronski O, Maggini M. Gestione integrata del diabete: indagine qualitativa sulla percezione dell'adeguatezza e sui bisogni informativi. Rapporti ISTISAN 09/35. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2009.
- Gnani R, Karaghiosoff L, Costa G et al. Socioeconomic differences in the prevalence of diabetes in Italy: the population-based Turin study. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases* 2008; 18: 678-682.
- ISTAT. Annuario Statistico Italiano 2011. Disponibile in: www3.istat.it/dati/catalogo/20111216_00/PDF/cap3.pdf
- Knight K, Badamgarav E, Henning JM et al. A systematic review of diabetes disease management programs. *Am J Manag Care* 2005; 11: 242-250.
- Lieb DC, Snow RE, De Boer MD. Socioeconomic factors in the development of childhood obesity and diabetes. *Clin Sports Med* 2009; 28: 349-378.
- Mackenbach JP, Bos V, Andersen O et al. Widening socioeconomic inequalities in mortality in six Western European countries. *Int J Epidemiol* 2003; 32: 830-837.
- Maggini M, Raschetti R, Giusti A et al. Requisiti informativi per un sistema di gestione integrata del diabete mellito di tipo 2 nell'adulto – Documento di indirizzo. Roma, Il Pensiero Scientifico Editore, 2008. Disponibile all'indirizzo: www.epicentro.iss.it/igea
- Maggini M, Raschetti R, Giusti A et al. La gestione integrata del diabete mellito di tipo 2 nell'adulto. Manuale di formazione per gli operatori sanitari. Roma: Il Pensiero Scientifico Editore, 2009. Disponibile all'indirizzo: www.epicentro.iss.it/igea
- Metcalf PA, Scragg RR, Schaaf D et al. Comparison of different markers of socioeconomic status with cardiovascular disease and diabetes risk factors in the Diabetes, Heart and Health Survey. *N Z Med J* 2008; 121: 45-56.
- Mosca L, Linfante AH, Benjamin EJ et al. National study of physician awareness and adherence to cardiovascular disease prevention guidelines. *Circulation* 2005; 111: 499-510.
- Morosini P, Di Stanislao F, Casati G, Panella M. Qualità professionale e percorsi assistenziali. I manuali di formazione per la valutazione e il miglioramento della qualità professionale. Roma-Ancona 2005. Disponibile all'indirizzo: www.epicentro.iss.it/focus/ocse/intro-qualita.asp
- Norris SL, Nichols PJ, Caspersen CJ et al. The effectiveness of disease and case management for people with diabetes. *Am J Prev Med* 2002; 22: 15-38.

- Noto G, Raschetti R, Maggini M. Gestione integrata e percorsi assistenziali. Roma: Il Pensiero Scientifico Editore, 2011. Disponibile all'indirizzo: www.epicentro.iss.it/igea
- Pimouguet C, Le Goff M, Thiébaud R et al. Effectiveness of disease-management programs for improving diabetes care: a meta-analysis. *CMAJ* 2011; 183: E115-E127.
- Poletti P. Empowerment del cittadino utente. *Care* 2005; 2: 24-27.
- Progetto IGEA. Gestione integrata del diabete mellito di tipo 2 nell'adulto – Documento di indirizzo. Roma: Il Pensiero Scientifico Editore, 2008. Disponibile all'indirizzo www.epicentro.iss.it/igea
- Robbins JM, Vaccarino V, Zhang H et al. Socioeconomic status and type 2 diabetes in African Americans and non-Hispanic white women and men: evidence from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Public Health* 2001; 91: 76-83.
- Salmaso S, Baldissera S, D'Argenio P et al. Diseguaglianze sociali e salute. Rapporto Nazionale 2007-2009. PASSI (Progressi delle Aziende Sanitarie per la Salute in Italia) 2011. Disponibile all'indirizzo: www.epicentro.iss.it/passi
- Venkat Narayan KM, Zangh P, Kanaya AM et al. Diabetes: The pandemic and potential solutions. In: *Disease Control Priority Project in Developing Countries 2nd Edition* April 2006: 591-603.
- Wagner EH. Chronic disease management: what will it take to improve care for chronic illness? *Eff Clin Pract* 1998; 1: 2-4.
- Wallach JB, Rey MJ. A socioeconomic analysis of obesity and diabetes in New York City. *Prev Chronic Dis* 2009; 6: A108.
- World Health Organization. Preventing chronic disease a vital investment. WHO global Report. Geneva, 2005. Disponibile all'indirizzo: www.who.int/chp/chronic_disease_report/
- World Health Organization. 2008-2013 Action Plan for the global strategy for the prevention and control of noncommunicable diseases. WHO. Geneva, 2008. Disponibile all'indirizzo: www.who.int/nmh/publications/9789241597418/en/index.html

Raccomandazioni per la prevenzione del diabete e delle complicanze del diabete

In questa sezione sono presentate le raccomandazioni prodotte dal gruppo di lavoro relativamente alla gestione integrata delle persone adulte con diabete mellito (tabella 2, pag. 34).

Viene qui sintetizzata la letteratura considerata come base per la formulazione delle raccomandazioni; per una descrizione analitica e quantitativa si rimanda all'Appendice 3 (versione integrale online).

Raccomandazione

Si raccomanda di ricercare la presenza di diabete almeno ogni 3 anni nei pazienti asintomatici con:

- età ≥ 45 anni
- età < 45 anni in presenza di almeno uno dei seguenti fattori di rischio:
 - BMI ≥ 25
 - alterazioni del profilo lipidico
 - ipertensione
 - pregresso diabete gestazionale
 - familiarità di primo grado positiva
 - appartenenza a gruppo etnico ad alto rischio*

Raccomandazione “**forte**”, qualità complessiva degli studi “**molto bassa**”.

INDICATORE	FREQUENZA MINIMA CONSIGLIATA DEI CONTROLLI
Glicemia a digiuno	Ogni tre anni

* Tra le popolazioni che più frequentemente oggi migrano verso i Paesi dell'Unione Europea, ed in particolare verso l'Italia, le etnie a maggior rischio di presentare obesità, sindrome metabolica e diabete sono quelle latino-americane e quelle dell'area asiatica, in particolare meridionale (cingalesi, indiani, pakistani), ma anche i cinesi. Appare decisamente minore il rischio tra le popolazioni del nord Africa e dell'Africa sub-sahariana (Senegal, Nigeria).

L'unica revisione sistematica (RS) reperita è quella della Task Force statunitense sui servizi di prevenzione (U.S. Preventive Services Task Force, USPSTF), che si proponeva di stabilire se uno screening di massa della popolazione adulta asintomatica finalizzato a una diagnosi precoce del diabete mellito tipo 2 (DM2), di una alterata glicemia a digiuno (IFG) o di una ridotta tolleranza al glucosio (IGT) producesse effetti positivi sugli esiti clinici della malattia.

La RS ha individuato 3 studi clinici non randomizzati che esaminavano l'efficacia di un programma di screening per il DM2. Quello con la migliore qualità metodologica era un caso-controllo che non riportava differenze in termini di complicanze microvascolari tra chi si sottoponeva a screening almeno una volta nei 10 anni precedenti alla diagnosi e chi non effettuava accertamenti. Analogamente, gli altri 2 studi, osservazionali *cross-*

sectional di scarsa qualità, non hanno mostrato differenze nella insorgenza di retinopatia diabetica tra persone sottoposte a screening e controlli. I dati disponibili non hanno consentito agli autori della RS di analizzare cumulativamente in una metanalisi i risultati dei singoli studi.

Gli autori della RS hanno concluso che non esistono prove dirette che consentano di capire se sottoporre a screening per DM2, IFG o IGT gli adulti asintomatici produca vantaggi in termini di salute.

Sulla base di quanto descritto, il gruppo di lavoro IGEA non raccomanda uno screening universale, bensì focalizzato su pazienti ad aumentato rischio di diabete secondo i criteri sopra descritti e in accordo con quanto raccomandato dagli standard italiani per la cura del diabete. Non sono state fornite indicazioni su quale, tra i test diagnostici disponibili, sia preferibile nello screening in quanto non vi sono prove valide che indichino la superiorità di un test glicemico rispetto agli altri. In sintonia con quanto raccomandato dagli standard italiani (in base a considerazioni di costo-efficacia largamente basate sul consenso tra esperti), viene menzionata la glicemia a digiuno quale parametro di monitoraggio della raccomandazione.

Il gruppo di lavoro IGEA ha sottolineato, inoltre, che l'identificazione tempestiva del diabete tipo 2 è appropriata solo all'interno di un percorso di cura che contempra la presa in carico della persona con diabete nell'ambito di una gestione integrata.

Le prove attualmente a disposizione relativamente al bilancio benefici/rischi di uno screening di massa sono di qualità "molto bassa", il gruppo di lavoro IGEA ha, quindi, formulato una raccomandazione "forte" per uno screening focalizzato su pazienti ad aumentato rischio di diabete.

Bibliografia

- AMD, SID. Standard Italiani per la cura del diabete mellito. 2009-2010. Torino: Infomedica Editore, 2010.
- Norris SL, Kansagara D, Bougatsos C et al. Screening for type 2 diabetes mellitus: update of 2003 systematic evidence review for the

U.S. Preventive Services Task Force. 2008a. Consultabile in: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK33981/>

- Norris SL, Kansagara D, Bougatsos C, Fu R. Screening adults for type 2 diabetes: A review of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2008b; 148: 855-868.
- Schellhase KG, Koepsell TD, Norris TE. Providers' reactions to an automated health maintenance reminder system incorporated into the patient's electronic medical record. *J Am Board Fam Pract* 2003; 16: 312-317.
- Olafsdottir E, Andersson DK, Stefánsson E. Visual acuity in a population with regular screening for type 2 diabetes mellitus and eye disease. *Acta Ophthalmol Scand* 2007; 85: 40-45.
- Agarwal S, Raman R, Kumari RP et al. Diabetic retinopathy in type II diabetics detected by targeted screening versus newly diagnosed in general practice. *Ann Acad Med Singapore* 2006; 35: 531-535.

Raccomandazione

Nelle persone adulte con alterazioni della glicemia (IFG e IGT) è raccomandato il raggiungimento e il mantenimento di un livello di attività fisica adeguato e l'adozione di una alimentazione equilibrata e salutare.

Raccomandazione "forte", qualità complessiva degli studi "bassa".

INDICATORE	FREQUENZA MINIMA CONSIGLIATA DEI CONTROLLI
Misurazione	Annuale
• glicemia a digiuno	
• circonferenza vita	
• peso	

Due RS hanno analizzato cumulativamente i risultati di studi che confrontavano tra loro diversi interventi sugli stili di vita (piano dietetico ed esercizio fisico), valutandone le ricadute sul-

la incidenza o sul ritardo di insorgenza del diabete in persone con alterazioni della glicemia (IGT o IFG). Entrambe le metanalisi concordano nel mostrare un netto beneficio, sia in termini relativi che in termini assoluti, rispetto a campioni di controllo in cui le strategie di modifica degli stili di vita non vengono perseguite. Una delle due metanalisi mostra che circa ogni 6 persone sottoposte ad interventi non farmacologici di prevenzione per un periodo medio di 3 anni e mezzo si potrà prevenire o ritardare un caso di diabete.

La raccomandazione è “forte” anche in presenza di qualità degli studi “bassa” in quanto, nonostante le limitazioni metodologiche degli studi inclusi nelle due RS qui considerate, entrambe mostrano un evidente beneficio di una corretta alimentazione e di una attività fisica regolare nel ridurre l'incidenza del DM2 o nel ritardarne la comparsa in persone con alterazioni della glicemia. L'entità di tale beneficio è quanto meno pari a quella dimostrata da interventi farmacologici con ipoglicemizzanti orali e farmaci per correggere l'obesità.

Bibliografia

- Gillies CL, Abrams KR, Lambert PC et al. Pharmacological and lifestyle interventions to prevent or delay type 2 diabetes in people with impaired glucose tolerance: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2007; 334: 299.
- Orozco LJ, Buchleitner AM, Gimenez-Perez G et al. Exercise or exercise and diet for preventing type 2 diabetes mellitus (Review). *Cochrane Database Syst Rev* 2008; 16 (3): CD003054.
- American Diabetes Association. Screening for type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27 Suppl 1: S11-14.

Raccomandazione

Il trattamento farmacologico mirato ad ottimizzare i valori di HbA1c è raccomandato negli adulti con diabete mellito tipo 2, tenendo come target di HbA1c il valore di 7%*.

Raccomandazione “**forte**”, qualità complessiva degli studi “**bassa**”.

INDICATORE	FREQUENZA MINIMA CONSIGLIATA DEI CONTROLLI
Misurazione dell'HbA1c	Ogni 3-4 mesi (semestrale in presenza di un buon controllo)
Misurazione della microalbuminuria	Annuale se negativa

* Dall'1.1.2012 i laboratori referiranno i risultati dell'emoglobina glicata non più in valori %, ma in mmol/mol. Il valore di 7% equivale a 53 mmol/mol.

Sono state analizzate cinque revisioni sistematiche e un RCT pubblicati nel 2009. Le RS hanno cumulato i risultati dei principali studi clinici che hanno confrontato regimi terapeutici aggressivi (con target di HbA1c più bassi) e regimi terapeutici convenzionali (con target glicemici meno stringenti). In particolare, gli studi UKPDS, ACCORD, ADVANCE e VADT, in virtù della grande numerosità campionaria (oltre 27.000 pazienti complessivamente), rappresentano la quasi totalità dei dati in nostro possesso su DM2 e complicanze vascolari ottenuti da studi controllati.

Tutte le RS concordano su alcuni risultati, in particolare sul fatto che, rispetto a un trattamento convenzionale, il trattamento intensivo del DM2 produce una riduzione statisticamente e clinicamente significativa di eventi cardiovascolari, soprattutto se si considera l'infarto miocardico acuto (IMA), indipendentemente dalla gravità (per gli IMA non fatali la riduzione relativa è del 15% circa). Il beneficio invece non raggiunge la soglia della significatività statistica se si considerano ictus e scompenso cardiaco. La mortalità, globale e specifica per cause vascolari, non presenta differenze tra i pazienti trattati con un regime intensivo rispetto a un regime tradizionale.

Una sola RS ha analizzato gli esiti microvascolari, riscontrando differenze statisticamente significative a favore del braccio di trattamento intensivo rispetto alle cure convenzionali relativamente a nefropatia, retinopatia e neuropatia autonoma. Paradossalmente le differenze sono state osservate solo negli studi con target di HbA1c meno stringente (7-7,9%), e non negli studi con target di HbA1c <7. Considerando che target glicemici più bassi si associano a episodi ipoglicemici più frequenti senza che si osservino differenze sugli eventi macrovascolari, gli Autori della RS concludevano che attualmente non è chiaro il beneficio in termini di complicanze vascolari associato a un abbassamento della concentrazione di HbA1c al di sotto del valore di 7%. Va notato infine che, fatta eccezione per la retinopatia, i cui dati provenivano da un campione numeroso, i dati relativi a nefropatia e neuropatia sono più imprecisi in quanto estrapolati da un campione più ristretto.

Una RS conclude che scegliere un target di HbA1c <7% non sembra offrire sostanziali vantaggi in termini di outcome micro- o macrovascolari rispetto a un target meno stringente (HbA1c tra 7% e 7,9%). Alcuni studi osservazionali suggeriscono che la mortalità totale aumenta sia per valori di HbA1c particolarmente elevati, sia per valori particolarmente bassi, e che i tassi di mortalità inferiori si osservano per concentrazioni di HbA1c di circa 7,5%.

L'RCT di Chan, considerato a parte in quanto non incluso nelle RS, confrontava gli effetti sulla funzionalità renale di un trattamento del DM2 articolato e mirato su più fattori di rischio rispetto alle cure usuali in persone con DM2 e funzionalità renale compromessa. L'outcome principale era il decesso o la insufficienza renale terminale. Lo studio presentava importanti limitazioni metodologiche riguardanti il disegno e la conduzione (vedi note alla sinossi GRADE - versione integrale online). I risultati non mostravano differenze statisticamente significative, né riguardo all'outcome principale né a quelli secondari. Lo studio include un campione di dimensioni modeste con un limitato numero di eventi. Inoltre, essendo stato condotto in Cina,

è possibile che fattori culturali e organizzativi abbiano influenzato gli esiti indipendentemente dall'intervento, limitando la generalizzabilità dei risultati in una realtà come la nostra.

I rischi associati a un management intensivo del DM2 sono essenzialmente rappresentati dagli episodi ipoglicemici, in particolare quelli gravi (che cioè richiedono intervento di terzi), i quali compaiono con una frequenza poco più che doppia rispetto a un trattamento di tipo convenzionale. L'aumento della frequenza di episodi di ipoglicemia mostra una relazione diretta con target più stringenti di HbA1c.

La qualità metodologica delle prove viene definita "bassa" principalmente a causa della eterogeneità, sia statistica che clinica, riscontrata tra i diversi studi inclusi nelle RS considerate dal gruppo di lavoro. I singoli studi hanno infatti incluso pazienti diversi per profili di rischio cardiovascolare e per composizione e tipo di trattamenti.

Pur in presenza di qualità degli studi "bassa", il gruppo di lavoro ha confermato la raccomandazione "forte" già formulata nel documento precedente riguardo alla utilità di un management intensivo del DM2. Si è ritenuto inoltre opportuno specificare che 7% è un valore desiderabile di HbA1c in quanto non è chiaro se adottare target glicemici inferiori offra ulteriori vantaggi per la salute delle persone con DM2. I dati disponibili in letteratura suggeriscono infatti che il valore di 7% per l'HbA1c è quello che possiede il migliore profilo beneficio/rischio. Obiettivi più stringenti possono essere perseguiti nei pazienti senza comorbidità, con malattia di recente insorgenza e basso rischio di crisi ipoglicemiche. Inoltre, nel perseguire gli obiettivi del trattamento, bisogna sempre considerare che la terapia – in quanto processo complesso e personalizzato – deve essere condivisa con il paziente, considerando le caratteristiche e le potenzialità di questo ultimo, nonché i fattori correlati alla qualità di vita, quali il rischio potenziale di ipoglicemia (correlato anche al tipo di farmaco utilizzato) che riduce gravemente l'autonomia del paziente.

Bibliografia

- Abaira C, Colwell J, Nuttall F et al. Cardiovascular events and correlates in the veterans affairs diabetes feasibility trial. Veterans affairs cooperative study on glycemic control and complications in type II diabetes. *Arch Intern Med* 1997; 157: 181-188.
- Chan JC, So WY, Yeung CY et al. SURE Study Group. Effects of structured versus usual care on renal endpoint in type 2 diabetes: the SURE study: a randomized multicenter translational study. *Diabetes Care* 2009; 32: 977-982.
- Currie CJ, Peters JR, Tynan A et al. Survival as a function of HbA1c in people with type 2 diabetes: a retrospective cohort study. *Lancet* 2010; 375: 481-489.
- Duckworth W, Abaira C, Moritz T et al. VADT Investigators. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2009; 360: 129-139.
- Gaede P, Vedel P, Larsen N et al. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2003; 348: 383-393.
- Gaede P, Vedel P, Parving HH, Pedersen O. Intensified multifactorial intervention in patients with type 2 diabetes mellitus and microalbuminuria: the Steno type 2 randomised study. *Lancet* 1999; 353: 617-622.
- Kelly T, Bazzano L, Fonseca V et al. Systematic Review: Glucose Control and Cardiovascular Disease in Type 2 Diabetes. *Ann Intern Med* 2009; 151: 394-403.
- Landman GW, van Hateren KJJ, Kleefstra N et al. The relationship between glycaemic control and mortality in patients with type 2 diabetes in general practice (ZODIAC-11). *British J Gen Pract* 2009; 60: 172-175.
- Ma J, Yang W, Fang N et al. The association between intensive glycemic control and vascular complications in type 2 diabetes mellitus: A meta-analysis. *Nutrition, Metabolism & Cardiovascular Diseases* 2009; 19: 596-603.
- Mannucci E, Monami M, La Manna C et al. Prevention of cardiovascular disease through glycemic control in type 2 diabetes: A meta-analysis of randomized clinical trials. *Nutrition, Metabolism & Cardiovascular Diseases* 2009; 19: 604-612.
- Ray K, Seshasai S, Wijesuriya S et al. Effect of intensive control of glucose on cardiovascular outcomes and death in patients with diabetes mellitus: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet* 2009; 373:1765-1772.
- Shichiri M, Kishikawa H, Ohkubo Y, Wake N. Long-term results of the Kumamoto Study on optimal diabetes control in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2000; 23 Suppl. 2: B 21-29.
- ACCORD - The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358: 2545-2559.
- The ADVANCE Collaborative Group. Intensive Blood Glucose Control and Vascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358: 2560-2572.
- Turnbull FM, Abaira C, Anderson RJ et al. Intensive glucose control and macrovascular outcomes in type 2 diabetes. *Diabetologia* 2009; 52: 2288-2298.
- 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) [published correction appears in *Lancet* 1999; 354: 602]. *Lancet* 1998; 352: 837-853.
- UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet* 1998; 352: 854-865.
- Wilcox R, Kupfer S, Erdmann E, PROactive Study investigators. Effects of pioglitazone on major adverse cardiovascular events in high-risk patients with type 2 diabetes: results from PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macro Vascular Events (PROactive 10). *Am Heart J* 2008; 155: 712-717.

Raccomandazione

Un processo educativo continuo e strutturato, per promuovere competenza e capacità nella gestione della malattia e della qualità di vita, è raccomandato per le persone con diabete tipo 2 e per il contesto socio-familiare.

Raccomandazione “**forte**”, qualità complessiva degli studi “**molto bassa**”.

INDICATORE	FREQUENZA MINIMA CONSIGLIATA DEI CONTROLLI
Misurazione dell'HbA1c	Ogni 3-4 mesi (semestrale in presenza di un buon controllo)

Sono state analizzate due RS e quattro RCT. Le revisioni sistematiche considerate suggeriscono che un intervento psicologico breve o di counselling, individuale o di gruppo, può produrre un miglioramento dei valori glicemici. Il miglioramento, in termini di riduzione della HbA1c, riscontrabile anche in sottogruppi di persone con una lunga storia di controllo glicemico subottimale, è correlato alla continuità nel tempo (numero di sessioni) più che alla durata dei singoli incontri. Interventi psicologici brevi o di counselling possono essere efficacemente erogati non solo da parte di esperti in materia psicologica ma anche da parte di professionisti sanitari opportunamente formati, anche se dai dati disponibili non è chiaro quali siano i modelli di formazione più adatti a fornire tali competenze. Anche gli interventi educativi individuali sembrano essere efficaci soprattutto in persone con livelli di HbA1c >8%.

Gli studi clinici considerati hanno confermato l'efficacia, sul miglioramento del controllo glicemico, di interventi educativi strutturati e di counselling, gestiti da professionisti in ambito psicologico (psicologi, counsellor), da educatori o da altri professionisti debitamente formati (ad esempio, professionisti sanitari o dell'attività fisica). Gli interventi, in forma individuale, di gruppo o mista, sono risultati efficaci sia in persone con buon controllo glicemico sia in persone obese e con comorbilità multiple. L'effica-

cia della *peer education* non è stata confermata a causa delle limitazioni metodologiche degli studi presi in esame, tuttavia – per il suo potenziale in termini di trasferibilità, sostenibilità e raggiungimento della popolazione target – dovrebbe essere oggetto di ulteriore ricerca. L'efficacia degli interventi di *peer education* nel ridurre la HbA1c è correlata sia all'intensità sia alla durata dell'intervento. Poiché l'effetto positivo tende a diminuire con il trascorrere del tempo, sembra opportuno prevedere rinforzi educativi periodici.

Pur in presenza di studi di qualità “molto bassa”, anche a causa delle difficoltà operative proprie della ricerca in ambito educativo, il gruppo di lavoro formula una raccomandazione “forte” in considerazione sia dei vantaggi in termini di riduzione della HbA1c dimostrati da alcuni trial, sia della sostanziale assenza di rischi associati agli interventi educativi valutati.

Bibliografia

- Alam R, Sturt J, Lall R, Winkley K. An updated meta-analysis to assess the effectiveness of psychological interventions delivered by psychological specialists and generalist clinicians on glycaemic control and on psychological status. *Patient Education and Counseling* 2009; 75: 25-36.
- Cade JE, Kirk SF, Nelson P et al. Can peer educators influence healthy eating in people with diabetes? Results of a randomized controlled trial. *Diabet Med* 2009; 26: 1048-1054.
- Duke S-AS, Colagiuri S, Colagiuri R. Individual patient education for people with type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009, Issue 1. Art. No.: CD005268. DOI: 10.1002/14651858.CD005268.pub2
- Ismail K, Winkley K, Rabe-Hesketh S. Systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials of psychological interventions to improve glycaemic control in patients with type 2 diabetes. *Lancet* 2004; 363: 1589-1597.
- Norris SL, Lau J, Smith SJ et al. Self-management education for adults with type 2 dia-

- betes: a meta-analysis of the effect on glycemic control. *Diabetes Care* 2002; 25: 1159-1171.
- Scain SF, Friedman R, Gross JL. A structured educational program improves metabolic control in patients with type 2 diabetes: a randomized controlled trial. *Diabetes Educ* 2009; 35: 603-611.
 - Trento M, Passera P, Borgo E et al. A 5-year randomized controlled study of learning problem solving ability and quality of life modifications in people with type 2 diabetes managed by group care. *Diabetes Care* 2004; 27: 670-675.
 - Trento M, Gamba S, Gentile L et al. Rethink Organization to improve Education and Outcomes (ROMEO). A multicenter randomized trial of lifestyle intervention by group care to manage type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2010; 33: 745-747.
 - Wing RR. Long-term effects of a lifestyle intervention on weight and cardiovascular risk factors in individuals with type 2 diabetes mellitus: four-year results of the Look AHEAD trial. *Arch Intern Med* 2010; 170: 1566-1575.

Raccomandazione

La riduzione della colesterolemia è raccomandata negli adulti con diabete mellito tipo 2.

Raccomandazione “**forte**”, qualità complessiva degli studi “**moderata**”.

INDICATORE	FREQUENZA MINIMA CONSIGLIATA DEI CONTROLLI
Misurazione di:	Annuale
• colesterolemia totale	
• colesterolo HDL	
• colesterolo LDL calcolato	
• trigliceridemia	

L'efficacia di una riduzione della colesterolemia sulla frequenza dell'insieme degli eventi cardiovascolari (infarto miocardico, ictus ischemi-

co, rivascolarizzazione, mortalità vascolare) nelle persone con diabete è ben documentata da ampi studi controllati e da una recente metanalisi, che dimostra differenze a favore di un trattamento intensivo, in prevenzione sia primaria sia secondaria. Tali differenze si osservano anche considerando singoli outcome cardiovascolari, quali infarto miocardico e ictus ischemico.

I vantaggi di un management intensivo sulla mortalità cardiovascolare sono invece chiari solo in una metanalisi di RCT di prevenzione secondaria, mentre i singoli RCT disponibili, anche se di notevole numerosità campionaria, non giungono a mostrare differenze significative.

Nell'interpretazione dei risultati della letteratura disponibile non va dimenticato che il rischio cardiovascolare di base delle popolazioni incluse è più elevato di quello della popolazione italiana, nella quale le differenze osservabili potrebbero essere inferiori.

A fronte di numerosi dati disponibili sulla sicurezza degli agenti ipolipemizzanti in casistiche non selezionate, scarse sono le stime di eventi avversi riferite alla popolazione delle persone con diabete. Ciò rende impossibile quantificare eventuali differenze nella frequenza di effetti avversi associate a un management intensivo rispetto a uno tradizionale. È lecito comunque pensare che gli effetti avversi riscontrati nella popolazione generale (innalzamenti dei livelli plasmatici di transaminasi, mialgie, miopatie, rabdomiolisi) siano trasferibili anche ai diabetici, e che quindi in queste persone vadano adottate le medesime precauzioni (evitare l'associazione di fibrati e statine e monitorare periodicamente gli indici di funzionalità epatica e le CPK prima e durante il trattamento).

La raccomandazione è “forte”, anche in presenza di una qualità delle prove complessivamente “moderata”, in quanto i benefici di un management intensivo della colesterolemia sugli eventi cardiovascolari controbilanciano ampiamente un rischio complessivamente basso di effetti avversi gravi. Le limitazioni nella trasferibilità dei risultati degli studi alla popolazione italiana (che presenta un rischio cardiovascolare di base inferiore rispetto alle casistiche considerate in letteratura) non modificano queste considerazioni.

Bibliografia

- AIFA - Agenzia Italiana del farmaco. Guida all'uso dei farmaci sulla base del British National Formulary. <http://www.guidausofarmaci.it/>
- Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN et al; CARDS, investigators. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2004; 364: 685-696.
- Costa J, Borges M, David C, Vaz Carneiro A. Efficacy of lipid lowering drug treatment for diabetic and non-diabetic patients: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2006; 332: 1115-1124.
- Gaede P, Vedel P, Larsen N et al. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2003; 348: 383-393.
- Heart Protection Study Collaborative Group - HPS. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20.536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002; 360: 7-22.
- Kashani A, Phillips CO, Foody JM et al. Risks associated with statin therapy: a systematic overview of randomised clinical trials. *Circulation* 2006; 114: 2788-2797.
- Sever PS, Poulter NR, Dahlof B et al. Reduction in cardiovascular events with atorvastatin in 2.532 patients with type 2 diabetes: Anglo-Scandinavian Cardiac Outcome Trial-lipid-lowering arm (ASCOT-LLA). *Diabetes Care* 2005; 28: 1151-1157.
- Shek A, Ferrill MJ. Statin-fibrate combination therapy. *Ann Pharmacother* 2001; 35: 908-917.
- The FIELD study investigators. Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 366: 1849-1861.
- Vijan S, Hayward RA. Pharmacologic lipid-lowering therapy in type 2 diabetes mellitus: background paper for the American College of Physicians. *Ann Intern Med* 2004; 140: 650-658.

Raccomandazione

La riduzione della pressione arteriosa è raccomandata negli adulti con diabete mellito tipo 2.

Raccomandazione “**forte**”, qualità complessiva degli studi “**moderata**”.

INDICATORE	FREQUENZA MINIMA CONSIGLIATA DEI CONTROLLI
Misurazione della pressione arteriosa	Ogni 3-4 mesi

Nella terapia dell'ipertensione arteriosa l'impatto di un approccio intensivo nel ridurre la frequenza di outcome cardiovascolari è evidente rispetto a un management tradizionale. Le differenze osservate nella metanalisi che ha cumulato i risultati di RCT sui due diversi approcci sono particolarmente evidenti relativamente alla frequenza di infarto miocardico, ictus ischemico e di outcome cardiovascolari compositi, anche se le implicazioni cliniche di tali differenze (espresse come NNT) sono molto variabili da uno studio all'altro.

Sotto il profilo della sicurezza, oltre ai vari effetti avversi associati ai diversi anti-ipertensivi, nelle persone con diabete andranno usati con particolare cautela i diuretici tiazidici e i beta-bloccanti, in quanto queste due classi di farmaci possono provocare rispettivamente un innalzamento della glicemia a digiuno e una lieve compromissione della tolleranza glucidica, attraverso una riduzione della sensibilità all'insulina e un parziale mascheramento dei sintomi della ipoglicemia.

La raccomandazione è “forte”, anche in presenza di una qualità delle prove complessivamente “moderata”, in quanto i benefici di un intervento di riduzione della pressione arteriosa sulla frequenza di esiti cardiovascolari controbilanciano ampiamente il rischio di effetti avversi associati all'uso dei farmaci anti-ipertensivi.

Bibliografia

- ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. The

Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial. Major outcome in moderately hypercholesterolemic, hypertensive patients randomized to pravastatin vs usual care: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT-LLT). *JAMA* 2002; 88: 2998-3007.

- Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcome in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2001; 345: 861-869.
- Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D et al. The losartan renal protection study – rationale, study design and baseline characteristics of RENAAL (Reduction of Endpoints in NIDDM with the Angiotensin II Antagonist Losartan). *Journal of the Renin-Angiotensin-Aldosterone System* 2000; 1: 328-335.
- Chobanian AV, Bakris GL, Black HR et al, and the National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. Seventh report of the Joint National Committee on prevention, detection, evaluation and treatment of high blood pressure. *Hypertension* 2003; 42: 1206-1252.
- Gaede P, Vedel P, Larsen N et al. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2003; 348: 383-393.
- Gaede P, Vedel P, Parving HH, Pedersen O. Intensified multifactorial intervention in patients with type 2 diabetes mellitus and microalbuminuria: the Steno type 2 randomised study. *Lancet* 1999; 353: 617-622.
- Huang ES, Meigs JB, Singer DE. The Effect of Interventions to Prevent Cardiovascular Disease in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Am J Med* 2001; 111: 633-642.
- Vijan S, Hayward RA. Treatment of Hypertension in Type 2 Diabetes Mellitus: Blood Pressure Goals, Choice of Agents, and Setting Priorities in Diabetes Care. *Ann Intern Med* 2003; 138: 593-602.

Raccomandazione

La valutazione periodica del piede per la stratificazione del grado di rischio e l'educazione del paziente sono raccomandate negli adulti con diabete mellito tipo 2.

Raccomandazione “**forte**”, qualità complessiva degli studi “**molto bassa**”.

INDICATORE	FREQUENZA MINIMA CONSIGLIATA DEI CONTROLLI
Esame obiettivo del piede e stratificazione del rischio	Annuale

L'efficacia della valutazione periodica e dell'educazione delle persone con diabete mellito tipo 2 nel ridurre la frequenza di ulcerazioni e amputazioni è stata valutata in un numero sorprendentemente scarso di studi. Una revisione sistematica ha incluso 9 RCT che valutavano l'utilità dell'educazione del paziente, solo 4 dei quali consideravano outcome rilevanti, come ulcere o amputazioni, e tra questi uno solo specificava che i pazienti inclusi erano affetti da diabete mellito tipo 2. I risultati mostrano che l'educazione del paziente è utile nell'evitare amputazioni o ulcere nei pazienti ad alto rischio. Un solo RCT ha valutato l'efficacia di un programma di screening e prevenzione nel ridurre la frequenza di amputazioni. I risultati mostrano che i programmi di screening sono utili a evitare amputazioni nella popolazione generale dei diabetici.

La raccomandazione è “forte”, anche in presenza di una qualità delle prove complessivamente “molto bassa”, in quanto interventi educativi e di screening apportano benefici sulla frequenza di esiti clinicamente rilevanti, come ulcere ed amputazioni, e dalle prove disponibili non emerge che tali interventi siano associati a rischi.

Bibliografia

- McCabe CJ, Stevenson RC, Dolan AM. Evaluation of a diabetic foot screening and protection programme. *Diabet Med* 1998; 15: 80-84.

- Valk GD, Kriegsman DMW, Assendelft WJJ. Patient education for preventing diabetic foot ulceration. A systematic review. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; 25(1): CD001488.

Raccomandazione

L'esame del fondo oculare è raccomandato negli adulti con diabete mellito tipo 2.

Raccomandazione “**forte**”, qualità complessiva degli studi “**molto bassa**”.

INDICATORE	FREQUENZA MINIMA CONSIGLIATA DEI CONTROLLI
Esame del fondo oculare	Alla diagnosi e almeno ogni 2 anni, più frequentemente in presenza di segni di retinopatia

La letteratura disponibile sull'utilità dello screening del fondo oculare tra le persone con diabete mellito tipo 2 si limita ad una serie storica della durata di 15 anni, i cui risultati mostrano una riduzione dell'incidenza di cecità legale tra i diabetici che si sono rivolti spontaneamente ai servizi oculistici nel periodo successivo all'applicazione di politiche sanitarie territoriali di prevenzione della retinopatia, rispetto al periodo precedente a tali interventi. Le limitazioni metodologiche dovute a un'alta probabilità che fattori confondenti abbiano condizionato i risultati, hanno portato ad un giudizio di qualità molto bassa. Il gruppo di lavoro ha anche valutato i risultati di un secondo studio che – pur non considerando la cecità come outcome – dava indicazioni utili a individuare una frequenza minima consigliabile dei controlli.

La raccomandazione è “forte”, anche in presenza di una qualità delle prove complessivamente “molto bassa”, in quanto lo screening del fondo oculare produce benefici su un esito rilevante come la cecità da retinopatia, e dalle prove disponibili non emerge che sia associato a rischi.

Bibliografia

- Backlund LB, Algvere PV, Rosenqvist U. New blindness in diabetes reduced by more than

one-third in Stockholm County. *Diabet Med* 1997; 14: 732-740.

- Younis N, Broadbent DM, Vora JP, Harding SP; Liverpool Diabetic Eye Study. Incidence of sight-threatening retinopathy in patients with type 2 diabetes in the Liverpool Diabetic eye Study: a cohort study. *Lancet* 2003; 361(9353): 195-200.

Raccomandazione

Negli adulti con diabete mellito tipo 2 è raccomandato modificare gli stili di vita, in particolare adottando una corretta alimentazione associata ad un regolare esercizio fisico.

Raccomandazione “**forte**”, qualità complessiva degli studi “**molto bassa**”.

INDICATORE	FREQUENZA MINIMA CONSIGLIATA DEI CONTROLLI
Misurazione di: • circonferenza vita • peso	Semestrale

Quattro revisioni sistematiche hanno analizzato cumulativamente i risultati di studi che confrontavano tra loro diversi interventi sugli stili di vita (piano dietetico ed esercizio fisico), valutandone le ricadute su peso corporeo, circonferenza vita, HbA1c e pressione arteriosa. Le maggiori differenze tra un trattamento ordinario e uno intensivo (comprendente un particolare regime alimentare e/o esercizio fisico aerobico, di resistenza o misto) si osservano relativamente all'outcome HbA1c, indipendentemente dal tipo di modifiche degli stili di vita adottate.

Associando piano dietetico ed esercizio fisico il calo ponderale ottenibile è maggiore rispetto all'adozione della sola dieta, mentre il solo esercizio fisico non sembra dare riduzioni del peso corporeo clinicamente rilevanti. Nessuno studio dimostra che l'esercizio fisico possa modificare la circonferenza vita; va tuttavia ricordato che questo outcome è stato utilizzato solo di recente negli studi clinici, e quindi il mancato riscon-

tro di differenze significative potrebbe dipendere dalla scarsità di studi disponibili. L'impatto di programmi di esercizio fisico sui valori di pressione arteriosa non è chiaro.

La raccomandazione è “forte”, anche in presenza di una qualità delle prove complessivamente “molto bassa”, in quanto un corretto regime alimentare e l'esercizio fisico producono benefici su fattori di rischio rilevanti, quali HbA1c e peso corporeo, senza che dalle prove disponibili emergano rischi associati a queste modifiche degli stili di vita. La carenza di prove relative ad altri fattori di rischio, quali circonferenza vita e valori di pressione arteriosa, non modifica queste considerazioni.

NOTA SUGLI STILI DI VITA

Una scorretta alimentazione, l'inattività fisica insieme all'abitudine al fumo e l'abuso di alcol rappresentano i 4 principali fattori di rischio – in gran parte modificabili – nei quali è possibile identificare i principali determinanti delle malattie croniche più frequenti a livello mondiale: malattie cardiovascolari, tumori, diabete e disturbi respiratori cronici.

Questi fattori sono ben conosciuti ed è evidente che la mancata azione su di essi comporta un aumento di morti premature e di malattie evitabili. È pertanto un imperativo, sia sul piano etico sia su quello economico, affrontare in maniera globale questi fattori di rischio, consentendo al Paese di guadagnare salute.

Il Ministero della Salute ha collaborato con la Regione Europea dell'OMS per la definizione di una strategia di contrasto alle malattie croniche, valida per l'Europa, dall'Atlantico agli Urali, denominata Guadagnare Salute e approvata a Copenaghen il 12 settembre 2006 dal Comitato Regionale per l'Europa. Tale attività consentirà di inquadrare in maniera coordinata il contrasto ai fattori di rischio, con un approccio non solo agli aspetti sanitari ma anche alle implicazioni ambientali, sociali ed economiche, e prevederà la condivisione degli obiettivi da parte degli attori coinvolti (amministrazioni centrali e regionali, enti locali, settori privati). Contemplerà, inoltre, la definizione di reciproche responsabilità, attra-

verso una programmazione ampiamente concertata e l'attivazione di azioni ed interventi che agiscano in maniera trasversale sui diversi determinanti, al fine di aumentare l'efficacia ed ottimizzare l'utilizzo delle risorse, e che comprendano interventi di comunicazione, regolatori, di comunità e sugli individui.

In Italia il programma “Guadagnare Salute - Rendere facili le scelte salutari” è un intervento “multicomponente”, con attività di comunicazione e azioni per ridurre l'iniziazione al fumo, per aumentare il consumo di frutta e verdura, per ridurre l'abuso di alcol, ridurre il consumo di bevande e alimenti troppo calorici, facilitare lo svolgimento dell'attività fisica (www.epicentro.iss.it/focus/guadagnare_salute/guadagnare_salute.asp).

La promozione degli interventi per ridurre i fattori di rischio delle malattie croniche (primi tra tutti il fumo, le diete poco equilibrate, l'inattività fisica e l'eccessivo consumo di alcol) costituisce anche uno dei sei obiettivi del Piano d'azione dell'OMS per la prevenzione e il controllo delle malattie croniche (www.who.int/nmh/publications/9789241597418/en/index.html).

Il Piano definisce gli obiettivi e le azioni che devono essere implementate nell'arco di 6 anni, dal 2008 al 2013, fissando gli indicatori di rendimento che devono guidare il lavoro dell'OMS con particolare attenzione verso i Paesi a basso e medio reddito.

La terapia della malattia diabetica ha come cardine l'adozione di uno stile di vita adeguato. Per stile di vita si intendono le abitudini alimentari, l'attività fisica e l'astensione dal fumo.

Gli interventi sullo stile di vita sono di per sé difficilmente misurabili e in letteratura sono pochi gli studi di intervento sulla popolazione diabetica dotati di buona qualità metodologica e con risultati facilmente trasferibili alla pratica clinica usuale. Nel presente documento non sono state analizzate le evidenze a favore o contro specifiche strategie dietetiche o di aumento dell'esercizio fisico: la scelta dipenderà dalle risorse localmente disponibili.

La dieta nelle persone con diabete (definita negli USA Medical Nutrition Therapy, cioè terapia medica nutrizionale) ha l'obiettivo di ridurre il rischio

di complicanze del diabete e di malattie cardiovascolari attraverso il mantenimento di valori di glucosio e lipidi plasmatici e dei livelli della pressione arteriosa il più possibile vicini alla normalità.

La dieta e l'esercizio fisico sono da considerare come il trattamento di prima linea per le persone con diabete per ottenere un buon controllo metabolico.

La dieta è uno dei più importanti interventi ipocolesterolemizzanti sia come intervento terapeutico di prima linea sia come intervento associato alla terapia farmacologica ove questa sia clinicamente indicata. In mancanza di dati sui principali esiti clinici cardiovascolari relativi alle persone con diabete, si riportano sinteticamente i risultati più rilevanti ottenuti sulla popolazione generale.

L'efficacia dell'intervento dietetico sugli esiti cardiovascolari, morbilità e mortalità, sono riportati in una RS Cochrane del 2001 (27 studi includenti 40 bracci di trattamento e 30.901 anni-persona) che ha trovato una riduzione significativa del 16% di tutti gli eventi cardiovascolari (RR 0,84, 95% IC 0,72-0,99) e una tendenza (non statisticamente significativa) alla riduzione della mortalità cardiovascolare (RR 0,91, 95% IC 0,77-1,07), mentre non si modifica la mortalità totale (RR 0,98, 95% IC 0,86-1,12). Nell'analisi per sottogruppi, gli studi clinici randomizzati controllati in cui le persone siano state seguite per più di 2 anni, mostrano una significativa diminuzione dell'incidenza di eventi cardiovascolari (RR 0,76, 95% IC 0,75-0,90); la protezione dagli eventi cardiovascolari era simile sia nei gruppi ad alto rischio sia in quelli a basso rischio, ma statisticamente significativa solo per gli individui ad alto rischio cardiovascolare (RR 0,84, 95% IC 0,70-0,99) [Hooper 2001].

In tema di dieta va infine ricordato lo studio caso-controllo INTERHEART [Yusuf 2004], effettuato in 52 diversi Paesi del mondo con lo scopo di analizzare il ruolo di diversi fattori di rischio sull'incidenza di infarto miocardico. Anche se non focalizzato su pazienti diabetici (18,45% dei casi e 7,52% dei controlli), lo studio mostra che una dieta che include un consumo regolare di frutta e verdura fresca produce un effetto protettivo statisticamente significativo (OR 0,60, 99% IC 0,51-0,71) sul rischio di infarto.

Il calo ponderale è raccomandato per tutte le persone adulte affette da diabete in sovrappeso (BMI 25,0-29,9 kg/m²) o obeso ($\geq 30,0$ kg/m²). Nella maggior parte dei casi, la modificazione dello stile di vita è l'approccio principale per ottenere il calo ponderale, modificazione che include una riduzione dell'apporto calorico e un aumento dell'attività fisica. L'attività fisica raccomandata all'inizio del programma dovrebbe essere modesta, basata sulla propensione e sulle capacità del paziente, per poi essere aumentata gradualmente in durata e frequenza.

Riguardo ad alcune abitudini di vita modificabili (ad esempio, il fumo), la valutazione GRADE della letteratura non ha permesso di reperire dati specificamente riferiti alle persone con diabete. Ci si aspetta, d'altro canto, che i benefici derivanti dalla disassuefazione dal fumo dimostrati sulla popolazione generale siano trasferibili ai pazienti diabetici.

Bibliografia

- Hooper L, Summerbell CD, Higgins JPT et al. Reduced or modified dietary fat for preventing cardiovascular disease (Cochrane Review). Oxford: The Cochrane Library, Issue 3, 2001.
- Moore H, Summerbell C, Hooper L et al. Dietary advice for treatment of type 2 diabetes mellitus in adults. Cochrane Database of Systematic Reviews 2004, Issue 2. Art. No.: CD004097.
- Norris SL, Zhang X, Avenell A et al. Long-term effectiveness of lifestyle and behavioral weight loss interventions in adults with type 2 diabetes: a meta-analysis. *Am J Med* 2004; 117: 762-774.
- Norris SL, Zhang X, Avenell A et al. Long-term non-pharmacological weight loss interventions for adults with type 2 diabetes mellitus. Cochrane Database of Systematic Reviews 2005, Issue 2. Art. No.: CD004095.
- Thomas DE, Elliott EJ, Naughton GA. Exercise for type 2 diabetes mellitus. Cochrane Database of Systematic Reviews 2006, Issue 3. Art. No.: CD002968.

- Snowling NJ, Hopkins WG. Effects of different modes of exercise training on glucose control and risk factors for complications in type 2 diabetic patients: a meta-analysis. *Diabetes Care* 2006; 29: 2518-2527.
- Wahrenberg H, Hertel K, Leijonhufvud BM et al. Use of waist circumference to predict insulin resistance: retrospective study. *BMJ* 2005; 330: 1363-1364.
- Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S et al. INTERHEART Study Investigators. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet* 2004; 364: 937-952.

TABELLA 2 – RACCOMANDAZIONI

	GRADING			
	FORZA	QUALITÀ COMPLESSIVA DELLE PROVE	PARAMETRI DI MONITORAGGIO	FREQUENZA DI RILEVAZIONE
Si raccomanda la ricerca della presenza di diabete negli adulti asintomatici con: <ul style="list-style-type: none"> • età ≥ 45 anni • età < 45 anni in presenza di almeno uno dei seguenti fattori di rischio: <ul style="list-style-type: none"> – BMI ≥ 25 – alterazioni del profilo lipidico – ipertensione – pregresso diabete gestazionale – familiarità di primo grado positiva – appartenenza a gruppo etnico ad alto rischio 	Raccomandazione forte	Molto bassa	Misurazione di glicemia a digiuno	Ogni 3 anni
Negli adulti con alterazioni della glicemia è raccomandato il raggiungimento e il mantenimento di un livello adeguato di attività fisica e l'adozione di una alimentazione equilibrata e salutare	Raccomandazione forte	Bassa	Misurazione di: <ul style="list-style-type: none"> • glicemia a digiuno • circonferenza vita • peso 	Annuale
Negli adulti con diabete tipo 2 è raccomandato				
Il trattamento farmacologico mirato ad ottimizzare i valori di HbA1c, tenendo come target il valore di 7%	Raccomandazione forte	Bassa	Misurazione di HbA1c Misurazione della microalbuminuria	Ogni 3-4 mesi (semestrale in presenza di un buon controllo) Annuale se negativa
Un processo educativo continuo e strutturato	Raccomandazione forte	Molto bassa	Misurazione di HbA1c	Ogni 3-4 mesi (semestrale in presenza di un buon controllo)
La riduzione della colesterolemia	Raccomandazione forte	Moderata	Misurazione di: <ul style="list-style-type: none"> • colesterolemia totale • colesterolo HDL • colesterolo LDL calcolato • trigliceridemia 	Annuale
La riduzione della pressione arteriosa	Raccomandazione forte	Moderata	Misurazione della pressione arteriosa	Ogni 3-4 mesi
La valutazione del piede e l'educazione del paziente	Raccomandazione forte	Molto bassa	Esame obiettivo del piede e stratificazione del rischio	Annuale
L'esame del fondo oculare	Raccomandazione forte	Molto bassa	Esame del fondo oculare	Alla diagnosi e almeno ogni due anni (più frequentemente in presenza di retinopatia)
La modifica degli stili di vita, adottare una alimentazione corretta, fare un regolare esercizio fisico	Raccomandazione forte	Molto bassa	Misurazione di: <ul style="list-style-type: none"> • circonferenza vita • peso 	Semestrale

Nelle persone con diabete è consigliato un moderato apporto di alcool e la disassuefazione dal fumo

Diabete gestazionale: per quanto riguarda i criteri di identificazione delle donne con diabete gestazionale utili per ridurre morbilità e mortalità materna e perinatale, si rimanda al documento condiviso tra Sistema Nazionale Linee Guida (SNLG) dell'ISS e Società Scientifiche di recente pubblicazione: www.snlg-iss.it/ign_gravidanza_fisiologica_agg_2011)

Appendici

Premessa

Il presente documento di indirizzo è stato realizzato da un gruppo di lavoro multidisciplinare, nominato dall'Istituto Superiore di Sanità (ISS), che ha formulato una serie di raccomandazioni clinico-organizzative per la gestione integrata del diabete mellito di tipo 2 nell'adulto seguendo il metodo proposto dal gruppo GRADE (Grades of Recommendation, Assessment, Development and Evaluation Working Group) [Atkins 2004]. Tale strumento è raccomandato dalla Organizzazione Mondiale di Sanità [Schünemann 2006] ed è già stato adottato per la stesura di documenti e linee guida internazionali [Atkins 2005, Glenton 2006, Schünemann 2007].

Le fasi di lavoro sono state le seguenti: 1) costituzione del gruppo di lavoro multidisciplinare; 2) definizione del problema con formulazione dei quesiti relativi agli interventi per la gestione integrata del diabete mellito di tipo 2 nell'adulto; 3) ricerca e valutazione delle prove di efficacia e sviluppo delle raccomandazioni secondo il metodo GRADE.

I lavori del gruppo sono iniziati nel giugno 2010 e si sono conclusi a ottobre 2011.

Costituzione del gruppo di lavoro multidisciplinare

L'ISS ha avviato la consultazione dei referenti nazionali delle principali società scientifiche e

associazioni italiane coinvolte nella gestione dell'adulto con diabete mellito di tipo 2 per la designazione dei rappresentanti all'interno del gruppo di lavoro multidisciplinare. La multidisciplinarietà è stata garantita attraverso il coinvolgimento, insieme a medici specialisti e MMG, di figure non mediche come infermieri professionali, tecnici sanitari e rappresentanti dei pazienti, ed il bilanciamento delle componenti ospedaliera e territoriale. Al gruppo degli esperti di settore si sono affiancati esperti in metodologia della ricerca e valutazione delle prove di efficacia e rappresentanti della sanità pubblica.

Metodo GRADE

Il metodo GRADE è stato messo a punto da un gruppo di esperti in metodologia delle linee guida con lo scopo di rendere esplicito il processo di formulazione di raccomandazioni per l'attuazione di interventi sanitari [Atkins 2004]. Il procedimento si sviluppa attraverso la valutazione sistematica della qualità metodologica delle prove di efficacia e il bilancio benefici/rischi relativo alla realizzazione degli interventi considerati.

Il metodo prevede le seguenti fasi operative:

1. definizione del problema
2. definizione dell'importanza relativa degli outcome
3. ricerca sistematica delle prove
4. sintesi delle prove di efficacia e danno degli interventi per ciascun outcome
5. valutazione della qualità delle prove per ciascun outcome
6. valutazione della qualità complessiva delle prove per ciascun quesito
7. bilancio di benefici e rischi associati a ciascun intervento
8. definizione della forza delle raccomandazioni.

**DEFINIZIONE DEL PROBLEMA:
FORMULAZIONE DEI QUESITI RELATIVI
AGLI INTERVENTI PER LA GESTIONE INTEGRATA
DEL DIABETE MELLITO DI TIPO 2 NELL'ADULTO**

Attraverso una libera discussione il gruppo di lavoro multidisciplinare ha innanzitutto individuato, nell'ambito della gestione integrata del diabete mellito di tipo 2 nell'adulto, alcuni aspetti

particolarmente importanti non affrontati nel documento precedente di cui si è sentito l'esigenza di valutare l'efficacia. Tali quesiti sono stati poi rivalutati ed eventualmente modificati o integrati da parte dei singoli membri.

Il gruppo di lavoro ha quindi esaminato i quesiti formulati nella precedente versione per individuare eventuali necessità di aggiornamento. Il quesito relativo al trattamento mirato ad ottimizzare i valori di HbA1c, già presente nella versione precedente, è stato riformulato e sottoposto ad aggiornamento alla luce delle prove scientifiche rese disponibili dopo la pubblicazione del documento di indirizzo [Progetto IGEA 2008]. Alcuni quesiti, già presenti nella versione precedente del documento, sono rimasti invariati e non sono stati oggetto di riformulazione, né di aggiornamento in quanto dopo la pubblicazione del documento precedente non sono emerse nuove evidenze che possano modificare le raccomandazioni già formulate. L'elenco finale dei quesiti è riportato nel riquadro di seguito.

Quesiti di nuova formulazione rispetto alla versione precedente

- La diagnosi precoce del diabete tipo 2 negli adulti migliora gli esiti della malattia?
- Il trattamento intensivo non farmacologico delle persone adulte con alterazioni della glicemia (IFG e IGT) ritarda o previene l'insorgenza di diabete?
- Quali sono i criteri di identificazione delle donne con diabete gestazionale utili per ridurre morbidità e mortalità materna e perinatale?
- L'autocontrollo della glicemia negli adulti con diabete tipo 2 non insulino-trattati migliora gli esiti della malattia?
- L'educazione strutturata delle persone adulte con diabete tipo 2 migliora gli esiti della malattia?

Quesito già presente nella versione precedente, riformulato e sottoposto ad aggiornamento

- Il trattamento farmacologico mirato ad ottimizzare i valori di HbA1c nelle persone adulte con diabete tipo 2 migliora gli esiti della malattia?

Quesiti già presenti nella versione precedente del documento rimasti invariati

- La riduzione della colesterolemia riduce l'incidenza di eventi cardiovascolari negli adulti con diabete mellito tipo 2?
- La riduzione della pressione arteriosa riduce l'incidenza degli eventi cardiovascolari nel paziente adulto con diabete mellito tipo 2?
- La valutazione periodica del piede diabetico e l'educazione del paziente riducono la frequenza delle amputazioni negli adulti con diabete mellito tipo 2?
- La valutazione periodica del fondo oculare è efficace nel rallentare la progressione della retinopatia negli adulti con diabete mellito tipo 2?
- Le modifiche degli stili di vita migliorano il controllo metabolico e i fattori di rischio cardiovascolare negli adulti con diabete mellito tipo 2?

DEFINIZIONE DELL'IMPORTANZA RELATIVA DEGLI OUTCOME

Tale procedura ha lo scopo di selezionare per ognuno dei quesiti gli outcome ritenuti indispensabili per giudicare la rilevanza di un intervento sanitario. Gli outcome devono considerare sia il potenziale beneficio sia il potenziale rischio dell'intervento di interesse. In dettaglio, il gruppo di lavoro multidisciplinare ha stilato un elenco preliminare degli outcome ritenuti potenzialmente rilevanti per ognuno dei quesiti. A mezzo posta elettronica ogni membro del gruppo ha assegnato un punteggio da 1 a 9 a ciascun outcome. Gli outcome con punteggio medio compreso tra 7 e 9 sono stati definiti "critici"; quelli con punteggio medio tra 4 e 6 "importanti ma non critici"; quelli con punteggio medio minore di 4 "non importanti". Sono state ottenute risposte dalla totalità dei partecipanti. La tabella 1.1 mostra i punteggi medi relativi agli outcome votati come "critici", che sono stati utilizzati nel processo di valutazione di efficacia degli interventi previsti dai quesiti. L'unico outcome di rischio identificato dal gruppo è stato l'ipoglicemia severa relativamente al trattamento farmacologico mirato ad ottimizzare i valori di HbA1c che, sebbene votato come "importante ma non critico", è stato ugualmente incluso nelle tavole sinottiche.

Nessuno tra gli outcome relativi al quesito **sull'autocontrollo della glicemia negli adulti con diabete tipo 2 non insulino-trattati** ha ricevuto un punteggio medio pari o superiore a 7. L'attribuzione di questi punteggi mediamente bassi è stata oggetto di discussione all'interno del gruppo, i cui membri hanno concordato di non formulare una raccomandazione specifica.

Per quanto riguarda il quesito relativo ai **critteri di identificazione delle donne con diabete gestazionale**, il gruppo di lavoro, dopo un'ampia discussione e in considerazione dell'imminente pubblicazione di un documento specifico da parte del Sistema Nazionale Linee Guida (SNLG) dell'ISS in collaborazione con le Società Scientifiche, ha deciso di non procedere alla formulazione della raccomandazione.

TABELLA 1.1 – PUNTEGGI MEDI RELATIVI AGLI OUTCOME VOTATI COME “CRITICI” DA PARTE DEL GRUPPO DI LAVORO

QUESITO	PUNTEGGIO
La diagnosi precoce del diabete tipo 2 negli adulti migliora gli esiti della malattia?	
Outcome di beneficio	
Retinopatia	8,2
Tutte le complicanze microvascolari	8,0
Nefropatia	8,0
Neuropatia periferica	7,4
Microalbuminuria	7,4
Amputazioni	7,1
Il trattamento intensivo non farmacologico delle persone adulte con alterazioni della glicemia (IFG e IGT) ritarda o previene l'insorgenza di diabete?	
Outcome di beneficio	
Incidenza di diabete	8,1
L'educazione strutturata delle persone adulte con diabete tipo 2 migliora gli esiti della malattia?	
Outcome di beneficio	
Adesione alla terapia	8,3
Raggiungimento/mantenimento del valore target di HbA1c	8,0
Amputazioni	7,0
Il trattamento farmacologico mirato ad ottimizzare i valori di HbA1c nelle persone adulte con diabete tipo 2 migliora gli esiti della malattia?	
Outcome di beneficio	
Tutte le complicanze microvascolari	8,2
Retinopatia	8,7
Nefropatia	8,6
Neuropatia periferica	8,0
Microalbuminuria	7,8
Infarto miocardico	7,3
Mortalità cardiovascolare	7,4
Outcome di rischio	
Ipglicemia	6,6

segue

(Segue) TABELLA 1.1

QUESITO	PUNTEGGIO
La riduzione della colesterolemia riduce l'incidenza di eventi cardiovascolari negli adulti con diabete mellito tipo 2?	
Outcome di beneficio	
Infarto miocardico	8,4
Mortalità cardiovascolare	8,2
End point composito (IMA + stroke)	7,9
End point composito (IMA + stroke + rivascularizzazione)	7,8
End point composito (IMA + stroke + arteriopatia periferica)	7,7
End point composito (IMA + stroke + mortalità cardiovascolare)	7,8
Ictus cerebrale ischemico	7,6
La riduzione della pressione arteriosa riduce l'incidenza degli eventi cardiovascolari nel paziente adulto con diabete mellito tipo 2?	
Outcome di beneficio	
Ictus cerebrale ischemico	8,4
Mortalità cardiovascolare	8,3
End point composito (IMA + stroke + mortalità cardiovascolare)	7,8
End point composito (IMA + stroke)	7,7
End point composito (IMA + stroke + rivascularizzazione)	7,6
Infarto miocardico	7,3
End point composito (IMA + stroke + arteriopatia periferica)	7
La valutazione periodica del piede diabetico e l'educazione del paziente riducono la frequenza delle amputazioni negli adulti con diabete mellito tipo 2?	
Outcome di beneficio	
Amputazioni maggiori	8,6
Educazione del paziente (piede diabetico)	8,4
Ulcerazioni maggiori	7,6
La valutazione periodica del fondo oculare è efficace nel rallentare la progressione della retinopatia negli adulti con diabete mellito tipo 2?	
Outcome di beneficio	
Cecità legale	7,8
Le modifiche degli stili di vita migliorano il controllo metabolico e i fattori di rischio cardiovascolare negli adulti con diabete mellito tipo 2?	
Outcome di beneficio	
Peso corporeo	8,3
HbA1C	8,1
Circonferenza addominale	7,7
Pressione arteriosa	7,3

RICERCA SISTEMATICA DELLE PROVE

Il gruppo di esperti in metodologia ha realizzato una ricerca sistematica della letteratura e una sintesi delle prove su efficacia e danno degli interventi per ciascun outcome.

La ricerca sistematica della letteratura è stata effettuata consultando le seguenti banche dati elettroniche: Cochrane Database of Systematic Reviews, DARE, CENTRAL, MEDLINE, EMBASE (vedi nel dettaglio in Appendice 2 la strategia di ricerca applicata). Le fonti sono state consultate nel novembre 2010 e agosto 2011. Dall'elenco totale degli articoli eleggibili il gruppo di esperti in metodologia ha selezionato quelli pertinenti.

Ulteriori dettagli sulle strategie utilizzate e sui criteri di reperimento e selezione della letteratura sono disponibili a richiesta (f.nonino@ausl.mo.it; c.bassi@ausl.mo.it).

SINTESI DELLE PROVE DI EFFICACIA E DANNO DEGLI INTERVENTI PER CIASCUN OUTCOME

Dalla letteratura reperita sono stati estratti e sintetizzati in tavole sinottiche (Appendice 3) i dati relativi ad ognuno degli outcome votati come "critici" nell'ambito dei sei quesiti. Gli studi reperiti sono stati considerati seguendo la seguente gerarchia:

1. la revisione sistematica di RCT o studi osservazionali più aggiornata (in presenza di revisione sistematica non recente, oltre ai dati contenuti in questa ultima, sono stati inclusi gli eventuali RCT o studi osservazionali pubblicati successivamente);
2. singoli RCT o studi osservazionali in assenza di revisioni sistematiche. Le prove di efficacia sono state presentate, per ogni quesito, in forma di scheda sinottica comprendente un testo con descrizione dei singoli studi ed una tabella riassuntiva dei dati utili per la formulazione del giudizio di qualità, relativamente ad ogni esito. Per ogni studio sono state riportate le informazioni su validità e trasferibilità, ed i risultati, specificando numerosità campionaria e stime delle misure con relativi intervalli di confidenza.

TABELLA 1.2 – METODO GRADE: CRITERI DI VALUTAZIONE DELLA QUALITÀ DEGLI STUDI

QUALITÀ DELLE PROVE	DISEGNO DI STUDIO	DIMINUIRE LA CATEGORIA DI ATTRIBUZIONE SE:	AUMENTARE LA CATEGORIA DI ATTRIBUZIONE SE:
Alta	Studio randomizzato (RCT)	<p>Validità dello studio (rischio di bias): -1 Limitazioni gravi -2 Limitazioni molto gravi</p> <p>Incoerenza (Inconsistency): -1 Grave incoerenza dei risultati di studi diversi sullo stesso quesito -2 Incoerenza molto grave dei risultati di studi diversi sullo stesso quesito</p>	<p>Associazione intervento-outcome: +1 Associazione forte (se RR >2 o RRR* 50% sulla base di prove concordanti da due o più studi osservazionali, senza alcun fattore di confondimento plausibile) +2 Associazione molto forte (RRR* 80% o RR* 5-10)</p> <p>+1 Evidenza di gradiente dose-risposta</p>
Moderata		<p>Trasferibilità dei risultati (Directness): -1 Alcune incertezze -2 Importanti incertezze</p> <p>Imprecisione o dati insufficienti (Sparse data): -1 Imprecisione grave -2 Imprecisione molto grave</p> <p>Pubblicazione selettiva dei dati (Publication and reporting bias): -1 Fortemente sospettabile -2 Molto fortemente sospettabile</p>	<p>+1 Tutti i possibili fattori di confondimento e bias avrebbero ridotto l'effetto osservato (o avrebbero suggerito un effetto spurio se non si fosse osservato alcun effetto)</p>
Bassa	Studio osservazionale		
Molto bassa			

VALUTAZIONE DELLA QUALITÀ DELLE PROVE PER CIASCUN OUTCOME

La valutazione qualitativa delle prove di efficacia è stata effettuata per ciascuno degli outcome votati come critici dal gruppo di lavoro, con l'attribuzione ad ogni studio di un livello di qualità "alto", "moderato", "basso" o "molto basso", esplicitamente definito considerando diversi aspetti metodologici (disegno dello studio, presenza/assenza di difetti di conduzione, incoerenza, trasferibilità e precisione dei risultati, ecc.) (tabella 1.2).

La qualità delle prove si valuta a partire dal disegno dello studio: a seconda che esso sia randomizzato od osservazionale la qualità è rispettivamente "alta" o "bassa". Nel corso di una successiva valutazione approfondita e sistematica di altri aspetti metodologici (vedi sopra), il giudizio di qualità dello studio può subire un "upgrading" (cioè un aumento) o un "downgrading" (cioè una riduzione). Ne consegue, ad esempio,

che uno studio randomizzato controllato con problemi metodologici che ne compromettano la validità interna o la trasferibilità può ottenere un giudizio di qualità "moderata", "bassa" o anche "molto bassa". Viceversa, uno studio osservazionale che mostri associazioni molto forti e/o un gradiente dose-risposta può essere alla fine giudicato di qualità "moderata" o "alta".

Il metodo GRADE prevede anche di considerare la eventuale possibilità di sovra- o sottostima degli effetti associata a una pubblicazione selettiva dei dati ("publication bias" o "reporting bias"). Nella valutazione della qualità delle prove il gruppo di lavoro ha considerato il rischio di "publication bias" senza dedicarvi una colonna specifica nelle tavole sinottiche (Appendice 3), riportandone menzione, qualora necessario, nella colonna "Altre considerazioni".

Le tavole sinottiche già prodotte nella versione precedente di questo documento [Progetto

IGEA 2008] non sono state modificate. Le tavole sinottiche del presente aggiornamento sono state realizzate utilizzando il software GRADEpro [GRADEpro 3.6]. La traduzione italiana della terminologia GRADE è stata adattata da un documento metodologico della Agenzia Sanitaria Regionale Emilia Romagna [Agenzia Sanitaria Regionale Emilia Romagna 2009]. Queste risorse si sono rese disponibili dopo la pubblicazione della edizione precedente di questo documento; ciò spiega le piccole differenze formali tra le tavole sinottiche aggiornate e quelle rimaste immutate.

VALUTAZIONE DELLA QUALITÀ COMPLESSIVA DELLE PROVE PER CIASCUN QUESITO

La qualità complessiva delle prove relative a ciascuno dei quesiti pre-definiti dal gruppo di lavoro viene definita considerando lo studio con il livello qualitativo più basso. Ciò implica che, anche in presenza di studi con i livelli qualitativi più elevati, la qualità complessiva delle prove per un singolo outcome può essere più bassa, qualora nella valutazione vengano inclusi studi che hanno subito un “downgrading” (a causa ad esempio di una ridotta numerosità campionaria, risultati imprecisi, ecc.). Va comunque ricordato che la qualità delle prove è solo uno degli elementi considerati dal gruppo di lavoro durante la formulazione delle raccomandazioni e della relativa forza.

BILANCIO DI BENEFICI E RISCHI ASSOCIATI A CIASCUN INTERVENTO

Secondo il metodo GRADE la forza con cui raccomandare o non raccomandare l'attuazione di un intervento deve tener conto, oltre che della qualità complessiva delle prove di efficacia (punti 5 e 6), anche del bilancio tra i benefici e i rischi associati all'applicazione dell'intervento. Nella valutazione del bilancio benefici/rischi sono stati considerati i seguenti fattori: rilevanza clinica e rischio di base dell'esito scelto, dimensione e precisione della stima dell'effetto dell'intervento. Poiché il presente documento è finalizzato a orientare scelte organizzative in contesti lo-

cali dotati di specifiche peculiarità il gruppo di lavoro ha concordato di non considerare aspetti economici durante la formulazione delle raccomandazioni.

La procedura di bilancio benefici/rischi è avvenuta contestualmente alla procedura di definizione della forza delle raccomandazioni (vedi punto 8).

DEFINIZIONE DELLA FORZA DELLE RACCOMANDAZIONI

Per ciascuno degli interventi considerati è stata formulata una raccomandazione, la cui forza è stata espressa dal gruppo di lavoro multidisciplinare in sessione plenaria, dopo valutazione delle sintesi della qualità delle prove e dei risultati. Le raccomandazioni sono state formulate secondo la seguente dizione:

- Raccomandazione forte (fortemente positiva o fortemente negativa):
 - l'intervento “è raccomandato”/“è fortemente raccomandato”
 - l'intervento “non è raccomandato” oppure “non deve essere utilizzato”.
- Raccomandazione debole (debolmente positiva o debolmente negativa):
 - l'intervento “dovrebbe essere considerato” oppure “potrebbe essere utilizzato”
 - il trattamento “non dovrebbe essere considerato” oppure “non dovrebbe essere utilizzato”.

Bibliografia

- Agenzia Sanitaria Regionale Emilia Romagna 2009. La produzione di raccomandazioni cliniche con il metodo GRADE. L'esperienza sui farmaci oncologici. Dossier 172/2009. http://asr.regione.emilia-romagna.it/wcm/asr/collana_dossier/doss172.htm
- Atkins D, Best D, Briss PA et al. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 2004; 328(7454): 1490-1494.
- Atkins D, Fink K, Slutsky J; Agency for Healthcare Research and Quality; North

- American Evidence-based Practice Centers. Better information for better health care: the Evidence-based Practice Center program and the Agency for Healthcare Research and Quality. *Ann Intern Med* 2005; 142(12 Pt 2): 1035-1041.
- Glenton C, Underland V, Kho M et al. Summaries of findings, descriptions of interventions, and information about adverse effects would make reviews more informative. *J Clin Epidemiol* 2006; 59(8): 770-778.
 - GRADEpro. [Computer program]. Version 3.6 for Windows. McMaster University, Jan Brozek, Andrew Oxman, Holger Schünemann, 2008.
 - Progetto IGEA. Gestione integrata del diabete mellito di tipo 2 nell'adulto – Documento di indirizzo. Roma, Il Pensiero Scientifico Editore. 2008 (www.epicentro.iss.it/igea).
 - Schünemann HJ, Fretheim A, Oxman AD. Improving the use of research evidence in guideline development: 9. Grading evidence and recommendations. *Health Res Policy Syst* 2006; 4: 21.
 - Schünemann HJ, Hill SR, Kakad M et al. WHO Rapid Advice Guideline Panel on Avian Influenza. WHO Rapid Advice Guidelines for pharmacological management of sporadic human infection with avian influenza A (H5N1) virus. *Lancet Infect Dis* 2007; 7(1): 21-31.

Banche dati consultate per la ricerca sistematica

Le revisioni sistematiche, le metanalisi, gli RCT e gli studi osservazionali analitici sono stati identificati consultando le seguenti banche dati elettroniche:

- Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR), nella versione www.thecochranelibrary.com (Wiley)
- Database of Abstract of Reviews of Effects (DARE), nella versione www.thecochranelibrary.com (Wiley)
- Cochrane Central Register of Controlled Trial (CENTRAL), nella versione www.thecochranelibrary.com (Wiley)
- MEDLINE, nella versione www.pubmed.gov (National Library of Medicine)
- EMBASE, nella versione www.embase.com (Elsevier).

Termini utilizzati nella ricerca sistematica

Per ognuno dei quesiti clinici è stata disegnata una specifica strategia di ricerca. La ricerca è stata lanciata sulla Cochrane Library (CDSR, DARE, CENTRAL) e MEDLINE utilizzando gli stessi termini. Per la banca dati EMBASE, avendo quest'ultima differente terminologia di indicizzazione e sintassi di consultazione, si è proceduto ad un adattamento delle strategie utilizzate per le precedenti banche dati. Non è stato applicato nessun limite temporale. Le banche dati sono state consultate nel luglio 2006 e marzo 2007 per la prima edizione, e tra novembre 2010 e agosto 2011 per la seconda.

Qui di seguito sono riportate le *strategie di ricerca* per ognuno dei quesiti clinici.

Quesito**Diagnosi precoce del diabete tipo 2 negli adulti per il miglioramento degli esiti della malattia**

1. "Diabetes Mellitus, Type 2" [Mesh]
2. Diabet* AND type 2
3. 1 OR 2
4. "Glucans" [Mesh]
5. "Fructosamine" [Mesh]
6. glucose AND challeng*
7. gct
8. glucose AND screen*
9. (random* AND (plasma* OR blood*) AND glucose*)
10. fast* AND plasma* AND glucose*
11. plasma glucose determination
12. polydose AND screen*
13. glucose* AND polymer AND load*
14. jelly bean*
15. breakfast* AND test*
16. screening test*
17. glycosylat* AND (haemoglobin* OR hemoglobin*) AND screen*
18. 4 OR 5 OR 6 OR 7 OR 8 OR 9 OR 10 OR 11 OR 12 OR 13 OR 14 OR 15 OR 16 OR 17
19. 3 AND 18

Limits: Humans, English, Italian, Clinical Trial, Meta-Analysis, Randomized Controlled Trial, systematic, Publication date from 2007

Quesito

Trattamento intensivo non farmacologico delle persone adulte con alterazioni della glicemia (IFG e IGT) per la prevenzione del diabete

1. "Diet" [Mesh]
2. "Exercise"[Mesh]
3. "Exercise Therapy" [Mesh]
4. "Sports" [Mesh]
5. training OR non pharmacological treatment
6. 1 OR 2 OR 3 OR 4 OR 5
7. "Hypoglycemia" [Mesh]
8. "Hyperglycemia" [Mesh]
9. "Glucose Intolerance" [Mesh]
10. impaired glucose tolerance OR impaired fasting glucose OR IFG OR IGT
11. 7 OR 8 OR 9 OR 10
12. 6 AND 11

Limits: Humans, English, Italian, Clinical Trial, Meta-Analysis, Randomized Controlled Trial, systematic, Publication date from 2008 *

* (ricerca limitata a dopo la pubblicazione della revisione sistematica dello USPSTF, Norris 2008)

Quesito**Trattamento farmacologico mirato ad ottimizzare i valori di HbA1c nelle persone adulte con diabete tipo 2 per il miglioramento degli esiti della malattia *Strategia per esiti microvascolari***

1. "Diabetic Retinopathy" [Mesh]
2. "Diabetic Nephropathies" [Mesh]
3. microalbuminuria OR peripheral neuropathy)
4. 1 OR 2 OR 3
5. "Diabetes Mellitus" [Mesh]
6. diabet*
7. 5 OR 6
8. "Diabetes Insipidus" [Mesh]
9. 7 NOT 8
10. "Community Health Services" [Mesh]
11. "Family Practice" [Mesh]
12. "Primary Health Care" [Mesh]
13. "Hospitals" [Mesh]
14. "Ambulatory Care" [Mesh]
15. "Physicians, Family" [Mesh]
16. general practice OR shared care OR diabetes unit OR general pract*
17. 10 OR 11 OR 12 OR 13 OR 14 OR 15 OR 16
18. 4 AND 9 AND 17

Limits: Humans, English, Italian, Publication Date from 2007

Quesito

Trattamento farmacologico mirato ad ottimizzare i valori di HbA1c nelle persone adulte con diabete tipo 2 per il miglioramento degli esiti della malattia *Strategia per esiti macrovascolari*

1. "Myocardial Infarction" [Mesh]
2. "Amputation" [Mesh]
3. ischemic stroke OR cardiovascular mortality OR coronary mortality OR arterial blood pressure OR plasma lipids OR peripheral arteriopathy
4. 1 OR 2 OR 3
5. "Diabetes Mellitus" [Mesh]
6. diabet*
7. 5 OR 6
8. "Diabetes Insipidus" [Mesh]
9. 7 NOT 8
10. "Community Health Services" [Mesh]
11. "Family Practice" [Mesh]
12. "Primary Health Care" [Mesh]
13. "Hospitals" [Mesh]
14. "Ambulatory Care" [Mesh]
15. "Physicians, Family" [Mesh]
16. general practice OR shared care OR diabetes unit OR general pract*
17. 10 OR 11 OR 12 OR 13 OR 14 OR 15 OR 16
18. 4 AND 9 AND 17

Limits: Humans, English, Italian, Publication Date from 2007

Quesito

Educazione strutturata delle persone adulte con diabete tipo 2 per il miglioramento degli esiti della malattia

1. "Diabetes Mellitus, Type 2" [Mesh]
2. diabetes type 2
3. 1 OR 2
4. "Patient Education as Topic" [Mesh]
5. "Models, Educational" [Mesh]
6. "Health Literacy" [Mesh]
7. patient education OR patient information OR educational program*
8. 4 OR 5 OR 6 OR 7
9. 3 AND 8

Limits: English, Italian, All Adult: 19+ years, published in the last 5 years

Quesito

Riduzione della colesterolemia per la riduzione della frequenza degli eventi cardiovascolari

1. family practice [MeSH]
2. general practice
3. primary health care [MeSH]
4. community health services [MeSH]
5. shared care
6. hospital [MeSH]
7. diabetes unit [MeSH]
8. ambulatory care [MeSH]
9. general pract*
10. physicians, family [MeSH]
11. family pract*
12. diabetes mellitus [MeSH]
13. diabet*
14. diabetes insipidus [MeSH]
15. 13 NOT 14
16. 12 OR 15
17. 1 OR 2 OR 3 OR 4 OR 5 OR 6 OR 7 OR 8 OR 9 OR 10 OR 11
18. 17 AND 16
19. myocardial infarction [MeSH]
20. ischaemic stroke [MeSH]
21. cardiovascular mortality [MeSH]
22. coronaric mortality [MeSH]
23. arterial blood pressure [MeSH]
24. plasma lipids [MeSH]
25. peripheral arteriopathy [MeSH]
26. amputation [MeSH]
27. revascularisation [MeSH]
28. statin [MeSH]
29. 19 OR 20 OR 21 OR 22 OR 23 OR 24 OR 25 OR 26 OR 27 OR 28
30. 18 AND 29

Quesito**Riduzione della pressione arteriosa per la riduzione della frequenza degli eventi cardiovascolari**

1. family practice [MeSH]
2. general practice
3. primary health care [MeSH]
4. community health services [MeSH]
5. shared care
6. hospital [MeSH]
7. diabetes unit [MeSH]
8. ambulatory care [MeSH]
9. general pract*
10. physicians, family [MeSH]
11. family pract*
12. diabetes mellitus [MeSH]
13. diabet*
14. diabetes insipidus [MeSH]
15. 13 NOT 14
16. 12 OR 15
17. 1 OR 2 OR 3 OR 4 OR 5 OR 6 OR 7 OR 8 OR 9 OR 10 OR 11
18. 17 AND 16
19. myocardial infarction [MeSH]
20. ischaemic stroke [MeSH]
21. cardiovascular mortality [MeSH]
22. coronaric mortality [MeSH]
23. arterial blood pressure [MeSH]
24. plasma lipids [MeSH]
25. peripheral arteriopathy [MeSH]
26. amputation [MeSH]
27. revascularisation [MeSH]
28. antihypertensive drug [MeSH]
29. 19 OR 20 OR 21 OR 22 OR 23 OR 24 OR 25 OR 26 OR 27 OR 28
30. 18 AND 29

Quesito

Valutazione periodica del piede diabetico ed educazione del paziente per la riduzione della frequenza delle amputazioni

1. Education [MeSH]
2. Inservice Training [MeSH]
3. Teaching [MeSH]
4. education*
5. pamphlet*
6. leaflet* OR booklet* OR poster OR posters
7. written information
8. printed information
9. oral information
10. multidisciplinary approach*
11. academic detailing
12. training program
13. (algorithm* OR (decision tree*))
14. teaching
15. 1 OR 2 OR 3 OR 4 OR 5 OR 6 OR 7
16. 8 OR 9 OR 10 OR 11 OR 12 OR 13 OR 14
17. 15 OR 16
18. Foot Ulcer [MeSH]
19. Diabetic Foot [MeSH]
20. (foot AND ulcer*)
21. diabetic foot
22. diabet* ulcer*
23. diabet* infection*
24. diabet* wound*
25. amputation*
26. 18 OR 19 OR 20 OR 21 OR 22 OR 23 OR 24 OR 25
27. 17 AND 26

Quesito**Valutazione periodica del fondo oculare per il rallentamento della progressione della retinopatia**

1. family practice [MeSH]
2. general practice
3. primary health care [MeSH]
4. community health services [MeSH]
5. shared care
6. hospital [MeSH]
7. diabetes unit [MeSH]
8. ambulatory care [MeSH]
9. general pract*
10. physicians, family [MeSH]
11. family pract*
12. diabetes mellitus [MeSH]
13. diabet*
14. diabetes insipidus [MeSH]
15. 13 NOT 14
16. 12 OR 15
17. 1 OR 2 OR 3 OR 4 OR 5 OR 6 OR 7 OR 8 OR 9 OR 10 OR 11
18. 17 AND 16
19. retinopathy [MeSH]
20. dilated eye exhaminaton [MeSH]
21. blindness [MeSH]
22. screening [MeSH]
23. visual loss [MeSH]
24. 19 OR 20 OR 21 OR 22 OR 23
25. 18 AND 24

Quesito

Modifiche degli stili di vita per il miglioramento del controllo metabolico e dei fattori di rischio cardiovascolare

Stile di vita: dieta

1. "Diabetes Mellitus, Type 2" [MeSH]
2. Diabet* type 2 [ti/ab]
3. 1 OR 2
4. "Diet Therapy" [MeSH]
5. diet*
6. 4 OR 5
7. 3 AND 6

Stile di vita: esercizio fisico

1. "Diabetes Mellitus, Type 2" [MeSH]
2. Diabet* type 2 [ti/ab]
3. 1 OR 2
4. exercise
5. exertion
6. physical fitness
7. walking
8. strength training
9. resistance training
10. weight lifting
11. circuit weight training
12. sports
13. 4 OR 5 OR 6 OR 7 OR 8 OR 9 OR 10 OR 11 OR 12
14. "Exercise" [MeSH]
15. "Exercise Therapy" [MeSH]
16. "Exertion" [MeSH]
17. "Sports" [MeSH]
18. "Physical Fitness" [MeSH]
19. 14 OR 15 OR 16 OR 17 OR 18
20. 13 OR 19
21. 3 AND 20

Appendice 3

Evidenze e raccomandazioni – Tavole sinottiche

Quesito

La diagnosi precoce del diabete tipo 2 negli adulti migliora gli esiti della malattia?

Gli outcome in risposta al quesito, giudicati dal gruppo di lavoro di importanza critica per la decisione, sono stati:

- complicanze microvascolari
- retinopatia
- nefropatia, neuropatia periferica, microalbuminuria, amputazioni [*questi outcome non vengono discussi perché non sono stati reperiti studi in cui fossero considerati*].

È stata identificata una revisione sistematica (RS) con bibliografia aggiornata al luglio 2007 della Task Force Statunitense sui servizi di prevenzione (U.S. Preventive Services Task Force, USPSTF) [Norris 2008a, Norris 2008b]. La RS si propone di stabilire se, sulla base delle evidenze scientifiche disponibili, uno screening di massa della popolazione adulta asintomatica finalizzato a una diagnosi precoce del diabete mellito tipo 2 (DM2), di una alterata glicemia a digiuno (IFG) o di una ridotta tolleranza al glucosio (IGT) produce effetti positivi sugli esiti clinici della malattia.

Il rationale all'origine della revisione è rappresentato dalle seguenti considerazioni:

- negli USA in un terzo delle persone diabetiche la malattia non viene diagnosticata;
- il rischio di morte associato al DM2 è circa il doppio rispetto a quello della popolazione non diabetica, e la causa più frequente di morte sono le malattie cardiovascolari;
- spesso il DM2 rimane non diagnosticato per molti anni, in quanto l'iperglicemia si sviluppa gradualmente e rimane a lungo asintomatica (la fase pre-clinica del DM2 è stimata in circa 10-12 anni); vi è inoltre una associazione tra iperglicemia cronica e malattie vascolari;
- la prevalenza di complicanze macrovascolari è elevata nelle persone con IFG o IGT e nelle persone con diagnosi recente di DM2;
- esistono test diagnostici affidabili che consentono di diagnosticare il DM2 durante la fase pre-clinica;
- uno screening di massa su tutta la popolazione adulta asintomatica è giustificato solo se un trattamento della malattia diagnosticata precocemente offre benefici ulteriori rispetto a un trattamento iniziato al momento dell'esordio clinico.

La RS si articola in 5 “domande chiave” su diversi aspetti dello screening, la prima delle quali coincide con il quesito formulato dal gruppo di lavoro IGEA: “Esistono prove dirette che uno screening sistematico sulle persone adulte per il DM2, la IFG o la IGT migliori gli esiti di salute?”.

La RS non ha individuato alcun RCT che esaminasse l'efficacia di un programma di screening per il DM2.

Tra i lavori scientifici reperiti sono stati selezionati 3 studi clinici e 7 analisi economiche pertinenti al quesito sopra riportato. Dei 3 studi clinici, un caso-controllo definito dagli Autori della RS come di qualità discreta, anche se di dimensioni campionarie ridotte (303 casi e 303 controlli), non riporta differenze in termini di complicanze microvascolari tra chi si sottopone a screening almeno una volta nei 10 anni precedenti alla diagnosi e chi non effettua accertamenti [Schellhase 2003]. Gli altri 2 studi inclusi nella RS sono osservazionali *cross-sectional*, e vengono definiti dagli autori come di scarsa qualità. Nel primo, che ha adottato come outcome clinico l'insorgenza di calo del visus o cecità, non si sono osservate differenze tra le persone sottoposte a screening per la ricerca di DM2 o retinopatia diabetica e il gruppo di controllo, costituito da una popolazione bilanciata di non diabetici [Olafsdottir 2007]. Anche nel secondo studio non si osservano differenze nella prevalenza di retinopatia diabetica tra persone con DM2 neo-diagnosticato nell'ambito di un programma specifico di screening e quelle con DM2 neo-diagnosticato in medicina generale [Agarwal 2006].

La conclusione degli Autori della RS è che non esistono prove dirette che consentano di capire se sottoporre a screening per DM2, IFG o IGT gli adulti asintomatici produca vantaggi in termini di salute. Il motivo principale di questa incertezza sta nel fatto che gli studi clinici che dimostrano l'utilità del controllo della pressione arteriosa e del profilo lipidico nelle persone con DM2 non includono casi in cui la diagnosi sia stata fatta mediante screening. Gli Autori della RS forniscono inoltre stime di potenziale beneficio su popolazioni teoriche, ricavate dalla letteratura disponibile, in termini di “*number needed to screen*”, cioè calcolando quante persone asinto-

matiche dovrebbero essere sottoposte a screening per evitare il verificarsi di un outcome clinico. Queste stime vanno valutate con prudenza in quanto molti fattori che potrebbero condizionarle in modo significativo (lunghezza del periodo di asintomaticità, reale prevalenza di DM2, IFG o IGT non diagnosticate, tassi di incidenza delle complicanze del DM2, effetto dei trattamenti, ecc.) sono stati considerati in assenza di dati precisi.

Nel 2003 lo USPSTF aveva concluso che le prove scientifiche disponibili non erano sufficienti a fare una raccomandazione pro o contro uno screening di massa su tutte le persone asintomatiche, ma raccomandava di effettuarlo sulle persone adulte con ipertensione o iperlipidemia. In questo aggiornamento viene ribadito che lo screening universale sugli adulti asintomatici non è raccomandato, mentre potrebbe essere utile in popolazioni ad aumentato rischio di DM2, identificate sulla base di criteri clinico-anamnestici (età, BMI, etnia, presenza di dislipidemia o ipertensione, familiarità positiva per DM2).

La RS non contiene metanalisi cumulative dei risultati dei singoli studi.

Sulla base di quanto descritto, il gruppo di lavoro IGEA non raccomanda uno screening universale, bensì uno focalizzato su pazienti ad aumentato rischio di diabete secondo i criteri sopra descritti e in accordo con quanto raccomandato dagli standard italiani per la cura del diabete [AMD, SID 2010].

Non sono state fornite indicazioni su quale, tra i test diagnostici disponibili, sia preferibile nello screening in quanto non vi sono prove valide che indichino la superiorità di un test glicemico rispetto agli altri. In sintonia con quanto raccomandato dagli standard italiani (in base a considerazioni di costo-efficacia largamente basate sul consenso tra esperti) [AMD, SID 2010], viene menzionata la glicemia a digiuno quale parametro di monitoraggio della raccomandazione.

Raccomandazione

Si raccomanda di ricercare la presenza di diabete almeno ogni 3 anni nei pazienti asintomatici con:

- età ≥ 45 anni
- età < 45 anni in presenza di almeno uno dei seguenti fattori di rischio:
 - BMI ≥ 25
 - alterazioni del profilo lipidico
 - ipertensione
 - pregresso diabete gestazionale
 - familiarità di primo grado positiva
 - appartenenza a gruppo etnico ad alto rischio*

Raccomandazione “**forte**”, qualità complessiva degli studi “**bassa**”.

INDICATORE	FREQUENZA MINIMA CONSIGLIATA DEI CONTROLLI
------------	--

Glicemia a digiuno	Ogni tre anni
--------------------	---------------

* Non si intende qui fare riferimento a determinazioni genetiche o a valutazioni epidemiologiche generali, ma più specificamente a condizioni correlate ai principali flussi migratori umani verso i Paesi Europei che si sono registrate in questi ultimi due decenni e in via di incremento. Tra le popolazioni che più frequentemente oggi migrano verso i Paesi dell'Unione Europea, ed in particolare verso l'Italia, le più rappresentate sono costituite da persone provenienti dal Nord Africa, dalla zona del Maghreb, dall'area sudamericana equatoriale e tropicale (in particolare Ecuador e Venezuela), dall'area asiatica continentale (Cina), ed infine dall'area dell'oceano Indiano (India, Pakistan, Sri Lanka). Esiste poi un forte flusso migratorio intraeuropeo dai Paesi dell'Est (Romania, Moldavia, Bielorussia, Albania). Come è già accaduto negli USA, tra queste, le etnie a maggior rischio di presentare obesità, sindrome metabolica e diabete sono quelle latino-americane e quelle dell'area asiatica, in particolare meridionale (cingalesi, indiani, pakistani), ma anche i cinesi. Appare decisamente minore il rischio tra le popolazioni del nord Africa e dell'Africa subsahariana (Senegal, Nigeria).

Nota: le prove scientifiche attualmente disponibili non consentono di stabilire se la diagnosi precoce del diabete tipo 2 negli adulti migliori gli esiti della malattia. L'identificazione tempestiva di diabete tipo 2 è appropriata solo all'interno di un percorso di cura che contempla la presa in carico della persona con diabete nell'ambito di una gestione integrata.

Bibliografia

- AMD, SID. Standard Italiani per la cura del diabete mellito. 2009- 2010. Torino: Infomedica Editore, 2010.
- Norris SL, Kansagara D, Bougatsos C et al. Screening for type 2 diabetes mellitus: update of 2003 systematic evidence review for the U.S. Preventive Services Task Force. 2008a. Consultabile in: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK33981/>
- Norris SL, Kansagara D, Bougatsos C, Fu R. Screening adults for type 2 diabetes: A review of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2008b; 148: 855-868.
- Schellhase KG, Koepsell TD, Norris TE. Providers' reactions to an automated health maintenance reminder system incorporated into the patient's electronic medical record. *J Am Board Fam Pract* 2003; 16: 312-317.
- Olafsdottir E, Andersson DK, Stefánsson E. Visual acuity in a population with regular screening for type 2 diabetes mellitus and eye disease. *Acta Ophthalmol Scand* 2007; 85: 40-45.
- Agarwal S, Raman R, Kumari RP et al. Diabetic retinopathy in type II diabetics detected by targeted screening versus newly diagnosed in general practice. *Ann Acad Med Singapore* 2006; 35: 531-535.

GRADE tavole sinottiche**Autori:** FN**Data:** Agosto 2011**Paziente o popolazione:** adulti con diabete mellito tipo 2 neo-diagnosticato**Contesti:** Studi condotti in India, Svezia, USA**Durata degli studi:** 0 (studi cross-sectional) - 10 anni (studio caso-controllo)**QUESITO:** La diagnosi precoce del diabete tipo 2 negli adulti migliora gli esiti della malattia?**Revisione sistematica, RCT**

- Agarwal S, Raman R, Kumari RP et al. Diabetic retinopathy in type II diabetics detected by targeted screening versus newly diagnosed in general practice. Ann Acad Med Singapore 2006; 35: 531-535.

VALUTAZIONE DELLA QUALITÀ

STUDI (REF.)	DISEGNO DELLO STUDIO	VALIDITÀ	INCOERENZA	TRASFERIBILITÀ	IMPRECISIONE	ALTRE CONSIDERAZIONI
Retinopatia						
Agarwal 2006	Cross-sectional con gruppo di controllo	Limitazioni molto gravi ¹		Maggiore incertezza ²		
Olafsdottir 2007	Coorte con gruppo di controllo			Minore incertezza ³		
Complicanze microvascolari						
Schellhase 2003	Caso-controllo			Minore incertezza ⁴		

NOTE

1. Solo il 15% dei pazienti diagnosticati mediante screening è stato sottoposto a indagini per la retinopatia diabetica; non adeguatamente considerati i possibili fattori confondenti; il test diagnostico utilizzato non è ottimale
2. Studio realizzato in regioni rurali dell'India; lo studio valuta solo la complicanza legata alla retinopatia diabetica (deficit dell'acuità visiva) e non altri outcomes micro- o macrovascolari

- Norris SL, Kansagara D, Bougatsos C et al. Screening for type 2 diabetes mellitus: update of 2003 systematic evidence review for the U.S. Preventive Services Task Force. 2008a. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK33981/>
- Olafsdottir E, Andersson DK, Stefánsson E. Visual acuity in a population with regular screening for type 2 diabetes mellitus and eye disease. *Acta Ophthalmol Scand* 2007; 85: 40-45.
- Schellhase KG, Koepsell TD, Norris TE. Providers' reactions to an automated health maintenance reminder system incorporated into the patient's electronic medical record. *J Am Board Fam Pract* 2003; 16: 312-317.

SOMMARIO DEI RISULTATI

N PAZIENTI INCLUSI		EFFETTO		
GRUPPO IN STUDIO	GRUPPO DI CONTROLLO	RELATIVO (IC 95%)	ASSOLUTO	QUALITÀ
173 persone con DM2 neo-diagnosticato mediante screening di popolazione	128 persone con DM2 neo-diagnosticato in medicina generale	NS	Diagnosi di retinopatia diabetica: 6,4% (casi) 11,7% (controlli)	Molto bassa
276 persone con DM2	259 persone senza DM2	NS	BCVA* <= 0,1: 2,9% (casi) 1,2% (controlli)	Molto bassa
303 persone con DM2 e complicanze microvascolari sintomatiche	303 persone con o senza DM2	NS OR di probabilità di sviluppare una complicanza microvascolare (in almeno 10 anni) tra chi è sottoposto a screening vs. chi non lo è: 0,87 (95%IC 0,38-1,98)		Molto bassa

3. Studio realizzato su una popolazione sottoposta a programmi di screening intensivo con istituzione di registro di patologia; tassi di complicanze bassi grazie al monitoraggio intensivo e a una rete assistenziale molto efficiente; lo studio valuta solo la complicanza legata alla retinopatia diabetica (deficit dell'acuità visiva) e non altri outcomes micro- o macrovascolari
4. Casistica selezionata, scarsamente trasferibile a una popolazione generale (registro di una organizzazione assistenziale USA)

NS: Differenze non statisticamente significative

*BCVA: best corrected visual acuity (BCVA<= 0.1 : cecità secondo la definizione delle agenzie federali USA; BCVA < 0.05 cecità secondo la definizione della OMS)

Quesito

Il trattamento intensivo non farmacologico delle persone adulte con alterazioni della glicemia (IFG e IGT) ritarda o previene l'insorgenza di diabete?

L'outcome in risposta al quesito, giudicato dal panel di importanza critica per la decisione, è stato:

- incidenza di diabete.

Sono state identificate due revisioni sistematiche [Gilles 2007, Orozco 2008]. La metanalisi di Gillies [Gillies 2007], con bibliografia aggiornata al luglio 2006, aveva lo scopo di analizzare cumulativamente i risultati degli studi che hanno esplorato il ruolo degli interventi terapeutici, farmacologici e non, in persone con ridotta tolleranza al glucosio (IGT), per prevenire l'insorgenza di diabete tipo 2. La metanalisi ha incluso esclusivamente RCT, non adottava limitazioni di lingua per la selezione delle pubblicazioni e, in caso di dati mancanti, prevedeva il contatto diretto con gli autori degli studi. Essi dovevano includere un campione (o almeno un sottogruppo) di persone con IGT, e adottare come misura di outcome l'insorgenza di diabete mellito tipo 2. I 21 studi identificati sono stati suddivisi in due categorie, ciascuna oggetto di metanalisi: quelli che consideravano interventi farmacologici (farmaci ipoglicemizzanti orali, farmaci anti-obesità e prodotti erboristici) e quelli che consideravano interventi non farmacologici sugli stili di vita (alimentazione, attività fisica, o la loro associazione).

In tutto sono stati analizzati 12 confronti su interventi non farmacologici e 12 su interventi farmacologici (in alcuni studi venivano effettuati più interventi). L'incidenza cumulativa di diabete nell'arco di 5 anni nei gruppi di controllo di persone con IGT era del 37,1%, in linea con quanto mostrato da altri studi epidemiologici. La metanalisi degli studi che consideravano interventi farmacologici suggeriva la presenza di publication bias. La durata media del follow-up degli studi sugli stili di vita era di 3 anni e mezzo circa (range 1,83-4,62).

Tutte le analisi effettuate hanno mostrato una solida evidenza di beneficio degli interventi volti a prevenire o ritardare l'insorgenza di diabete, rispetto al gruppo di controllo. L'effetto cumulativo di tutte le forme di intervento non farmacologico in termini di hazard ratio (HR) era di 0,51 (IC 95% 0,44-0,60), corrispondente a una riduzione relativa del 49% di rischio di sviluppare il diabete.

Gli interventi non farmacologici hanno mostrato HR simili anche quando alimentazione, esercizio fisico e la loro associazione venivano considerati separatamente; rispettivamente: 0,67 (IC 95% 0,49-0,92), 0,49 (IC 95% 0,32-0,74) e 0,49 (IC 95% 0,40-0,59). Di particolare interesse il fatto che gli interventi sugli stili di vita producono un effetto di efficacia almeno pari a quello prodotto dalle terapie farmacologiche a base di ipoglicemizzanti orali e di farmaci anti-obesità (orlistat), i cui HR relativi erano rispettivamente 0,70 (IC 95% 0,62-0,79) e 0,44 (IC 95% 0,28-0,69).

In termini assoluti, l'HR tra il gruppo sottoposto a qualsiasi intervento non farmacologico e il gruppo di controllo era di -15,8 (IC 95% da -19,8 a -11,9), con un NNT di 6,4 (IC 95% 5,0-8,4).

I principali effetti avversi registrati negli studi su interventi farmacologici erano di tipo gastrointestinale, ed erano più frequenti nel gruppo di intervento rispetto al gruppo placebo.

Le principali limitazioni di questa metanalisi sono relative alla qualità metodologica, molto variabile e in alcuni casi scarsa, degli studi inclusi. Alcuni di essi presentavano un alto rischio di distorsione dei risultati a causa di problemi di conduzione e una notevole variabilità nella definizione di diabete (soprattutto a causa dell'ampio arco temporale – dal 1979 al 2006 – durante il quale sono stati eseguiti), nei diversi tipi di interventi erogati con modalità diverse su popolazioni eterogenee in termini di razza, peso corporeo medio ed età. Gli studi sugli stili di vita, inoltre – non essendo eseguibili in cieco – presentavano un livello qualitativo inferiore rispetto a quelli che avevano utilizzato i farmaci in doppio cieco. Inoltre, poiché l'efficacia delle modifiche degli stili di vita è legata al loro mantenimento nel tempo, c'è da chiedersi se la elevata com-

pliance delle persone incluse negli studi della metanalisi si potrebbe avere anche in un contesto non sperimentale, e su un arco temporale ben più lungo della loro durata media (circa 3 anni e mezzo). Tutti questi aspetti condizionano la trasferibilità e generalizzabilità dei risultati degli studi alla pratica clinica quotidiana.

La metanalisi di Orozco [Orozco 2008], con bibliografia aggiornata al marzo 2008, ha analizzato cumulativamente i risultati di studi sulla prevenzione del diabete mellito tipo 2 mediante alimentazione, esercizio fisico o entrambe, in persone ad alto rischio di sviluppare diabete secondo gli standard dell'American Diabetes Association [ADA 2004]: persone con IGT, alterazioni della glicemia a digiuno (IFG), pregresso diabete gestazionale, ipertensione arteriosa, anamnesi familiare positiva per diabete, obesità, dislipidemia, etnia ad alto rischio (ad es. afro-americani, ispano-americani, nativi americani, americani asiatici, abitanti delle isole del Pacifico). Nella selezione degli studi non sono state utilizzate limitazioni di lingua e, in caso di dati mancanti, sono stati contattati direttamente gli autori.

Le metanalisi effettuate riguardavano il confronto tra alimentazione vs. controllo, esercizio fisico vs. controllo, ed esercizio fisico vs. alimentazione. Sono stati inclusi esclusivamente RCT con un follow-up di almeno 6 mesi, e gli outcome primari considerati erano l'incidenza di diabete e la morbilità cardiovascolare associata al diabete.

Sono stati inclusi nella metanalisi 8 studi, 5 dei quali sono presenti anche nella metanalisi di Gillies [Gillies 2007], eterogenei relativamente ai criteri di inclusione, etnia delle persone incluse, età, peso corporeo e indice di massa corporea (BMI). La durata dell'intervento e dei follow-up degli studi erano variabili, con una durata rispettivamente da 1 a 6 anni e da 1 a 7 anni.

La metanalisi mostra che gli interventi mirati a una corretta alimentazione e all'esercizio fisico regolare sono efficaci nel ridurre l'incidenza di diabete mellito in persone con IGT e con sindrome metabolica. L'analisi cumulativa dei risultati degli 8 studi mostrava che la combinazione di esercizio fisico regolare e di una corretta alimentazione produce, rispetto a un gruppo di con-

trollo in cui queste modifiche degli stili di vita non vengono perseguite, un beneficio pari a un HR di 0,63 (IC 95% 0,49-0,79). Per testare la validità del dato gli autori hanno ripetuto la metanalisi utilizzando l'odds ratio (OR) come misura di associazione ottenendo un risultato comunque significativo (OR 0,51; IC 95% 0,4-0,65). Anche escludendo dall'analisi lo studio di maggiori dimensioni, che spiegava il 26% dell'effetto e presentava un basso rischio di bias, il risultato sostanzialmente non cambiava.

Per questa metanalisi valgono le stesse considerazioni metodologiche relative al lavoro di Gillies più sopra discusse: qualità metodologica scarsa di molti degli studi inclusi, rischio di distorsione dei risultati e possibile presenza di bias. Inoltre, la eterogeneità dei partecipanti (molti erano obesi o sovrappeso, e presentavano quindi fattori di rischio aggiuntivi oltre alla presenza di IGT) e degli interventi effettuati limitano la generalizzabilità dei risultati della metanalisi alla pratica clinica.

Ciò non di meno, le due metanalisi suggeriscono che, pur utilizzando metodi diversi su popolazioni eterogenee, il beneficio di una corretta alimentazione e di una attività fisica regolare è evidente nel ridurre l'incidenza del diabete mellito tipo 2 o nel ritardarne la comparsa in persone con alterazioni della glicemia.

Raccomandazione

Nelle persone adulte con alterazioni della glicemia (IFG e IGT) è raccomandato il raggiungimento e il mantenimento di un livello di attività fisica adeguato e l'adozione di una alimentazione equilibrata e salutare.

Raccomandazione “**forte**”, qualità complessiva degli studi “**bassa**”.

INDICATORE	FREQUENZA MINIMA CONSIGLIATA DEI CONTROLLI
Misurazione <ul style="list-style-type: none"> • glicemia a digiuno • circonferenza vita • peso 	Annuale

Bibliografia

- Gillies CL et al. Pharmacological and lifestyle interventions to prevent or delay type 2 diabetes in people with impaired glucose tolerance: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2007; 334: 299.
- Orozco LJ, Buchleitner AM, Gimenez-Perez G, et al. Exercise or exercise and diet for preventing type 2 diabetes mellitus (Review). *The Cochrane Collaboration*. JohnWiley & Sons, Ltd, 2008.
- American Diabetes Association. Screening for type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27 Suppl 1: S11-14.

GRADE tavole sinottiche

Autori: FN, SR, SDM

Data: Novembre 2010

QUESITO: Il trattamento intensivo non farmacologico delle persone con adulte con alterazioni della glicemia (IFG e IGT) ritarda o previene l'insorgenza di diabete?

Paziente o popolazione: adulti ad alto rischio di sviluppare diabete mellito tipo 2

Contesti: Studi condotti in Cina, Norvegia, Regno Unito, Nuova Zelanda, USA, Finlandia, India, Giappone, Italia

Durata degli studi: 1,5 - 7 anni

Revisioni sistematiche

- Gillies CL et al. Pharmacological and lifestyle interventions to prevent or delay type 2 diabetes in people with impaired glucose tolerance: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2007; 334: 299.
- Orozco LJ, Buchleitner AM, Gimenez-Perez G et al. Exercise or exercise and diet for preventing type 2 diabetes mellitus (Review). *The Cochrane Collaboration*. JohnWiley & Sons, Ltd. 2008.

(Segue)

VALUTAZIONE DELLA QUALITÀ

STUDI (REF.)	DISEGNO DELLO STUDIO	VALIDITÀ	INCOERENZA	TRASFERIBILITÀ	IMPRECISIONE	ALTRE CONSIDERAZIONI
Incidenza di diabete (nei diversi studi hanno usato i criteri WHO 1980/1985/1997 o ADA)						
Orozco 2008	RS di RCT 8/8	Gravi limitazioni ¹	Maggiore ²			
Gillies 2007	RS di RCT (3/21) ⁵	Gravi limitazioni ⁶		Minore incertezza ⁷		
Gillies 2007	RS di RCT (2/21) ⁵	Gravi limitazioni ^{6,8}		Minore incertezza ⁷		
Gillies 2007	RS di RCT (7/21) ⁵	Gravi limitazioni ⁶		Minore incertezza ⁷		

NOTE

1. Problemi metodologici degli studi inclusi: possibile reporting selettivo dei risultati (Bo 2007, Da Qing 1997, DPP 2002, IDPP 2006, Kosaka 2005, Oldroyd 2005, Wing 1998); metodi per la generazione della sequenza di randomizzazione, nascondimento del processo di allocazione, per garantire la cecità, e per tenere conto della incompletezza dei dati non spiegati (Da Qing 1997, DPP 2002, DPS 2001, IDPP 2006, Kosaka 2005, Oldroyd 2005, Wing 1998)
2. Eterogeneità statistica
3. Gruppo intervento: esercizio fisico + dieta per almeno sei mesi. Esclusi gli studi in cui venivano somministrati farmaci
4. Gruppo controllo: raccomandazioni standard. Esclusi gli studi in cui venivano somministrati farmaci

SOMMARIO DEI RISULTATI

N PAZIENTI INCLUSI		EFFETTO		
TRATTAMENTO INTENSIVO	TRATTAMENTO CONVENZIONALE	RELATIVO (IC 95%)	ASSOLUTO	QUALITÀ
353/1903 (18,5%) ³	640/2170 (29,5%) ⁴	HR 0,51 (0,40 to 0,65)	132 in meno per 1000 (da 92 in meno a 164 in meno)	Bassa
Non riportato (Trattamento: solo dieta)	Non riportato	HR: 0,67 (0,49 – 0,92)		Bassa
Non riportato (Trattamento: solo esercizio)	Non riportato	HR: 0,49 (0,32 – 0,74)		Bassa
Non riportato (Trattamento: dieta + esercizio)	Non riportato	HR: 0,49 (0,40 – 0,59)		Bassa

5. RCT in aperto. Valutazione degli outcomes indipendente dai clinici. Analisi ITT
6. Problemi metodologici degli studi inclusi: possibile reporting selettivo dei risultati; metodi per la generazione della sequenza di randomizzazione, nascondimento del processo di allocazione, per garantire la cecità, e per tenere conto della incompletezza dei dati non spiegati
7. I trials sono eterogenei in termini di intervento, etnia, peso ed età. Poiché il periodo di tempo coperto dai trials va dal 1976 al 2008, sono state usate diverse definizioni di diabete di tipo 2 e di IGT
8. Metodo di randomizzazione e di allocazione non descritti (2/2). Cecità non descritta (1/2). Cecità nella valutazione outcomes di laboratorio (1/2). Analisi ITT non riportata (2/2)

Quesito

Il trattamento farmacologico mirato ad ottimizzare i valori di HbA1c nelle persone adulte con diabete tipo 2 migliora gli esiti della malattia?

Gli outcome in risposta al quesito, giudicati dal gruppo di lavoro di importanza critica per la decisione, sono stati:

- infarto miocardico
- morte da cause cardiovascolari
- nefropatia
- retinopatia
- neuropatia periferica
- ipoglicemia severa
- *tutte le complicanze microvascolari [questo outcome non viene discusso perché non sono stati reperiti studi in cui fosse considerato]*
- *microalbuminuria [questo outcome non viene discusso perché non sono stati reperiti studi in cui fosse considerato].*

Sono state identificate cinque revisioni sistematiche (RS), tutte pubblicate nel 2009 [Kelly 2009, Ma 2009, Mannucci 2009, Ray 2009, Turnbull 2009] e un RCT [Chan 2009].

Tutte le RS, se pur con criteri di selezione diversi, hanno incluso gli studi UKPDS 33 [UKPDS 1998], ACCORD [ACCORD 2008], ADVANCE [ADVANCE 2008], e VADT [Duckworth 2009]; tre di esse (Mannucci, Ma, Ray) hanno incluso anche lo studio PROACTIVE [Wilcox 2008], tre (Mannucci, Kelly, Ray) hanno incluso lo studio UKPDS 34, e una di esse (Ma) ha incluso anche gli studi Abaira [Abaira 1997], Kumamoto [Shichiri 2000] e Steno 2 [Gaede 1999, Gaede 2003].

Gli studi UKPDS, ACCORD, ADVANCE e VADT, in virtù della numerosità campionaria (oltre 27.000 pazienti complessivamente), rappresentano la quasi totalità dei dati in nostro possesso su diabete mellito tipo 2 (DM2) e complicanze vascolari ottenuti da studi controllati; ciò spiega sia perché questi studi sono invariabilmente inclusi in ogni RS che si occupi della re-

lazione tra controllo glicemico ed eventi vascolari o sopravvivenza, sia la parziale sovrapposizione dei risultati delle revisioni, che differiscono essenzialmente per i tipi di confronti realizzati e per gli outcome considerati.

Come si spiega una produzione così abbondante di revisioni sistematiche, quasi tutte comprendenti gli stessi studi, nell'arco di un solo anno? Innanzitutto bisogna considerare che tre grandi studi tra quelli sopra menzionati sono stati pubblicati a distanza di pochi mesi l'uno dall'altro (ACCORD e ADVANCE nel giugno 2008, VADT nel gennaio 2009) con risultati non del tutto concordanti, e soprattutto che i risultati di ciascuno di essi non chiarivano eventuali benefici di un trattamento intensivo sugli eventi cardiovascolari, lasciando dubbi su quale fosse il livello target ottimale di HbA1c da adottare nella cura del DM2.

Lo studio ADVANCE mostrava che un regime terapeutico intensivo poteva ridurre l'incidenza cumulativa di eventi macro- e microvascolari (soprattutto per una riduzione dell'incidenza di nefropatia), mentre non sembrava avere un impatto sulla frequenza globale di eventi cardiovascolari e sulla mortalità ad essi associata. Lo studio VADT, invece, mostrava che un trattamento intensivo mirato a ridurre i valori di HbA1c rispetto ai valori del gruppo di controllo non solo non modificava la frequenza di eventi cardiovascolari maggiori e di decessi ad essi associati, ma nemmeno quella di complicanze microvascolari, con l'eccezione della progressione della albuminuria. Lo studio ACCORD, infine, veniva prematuramente interrotto in quanto nel braccio sottoposto a un regime terapeutico intensivo si notava un incremento della mortalità globale e da cause cardiovascolari, in particolare infarto miocardico (IMA) fatale, scompenso cardiaco congestizio (SCC) e "inattesa o presunta malattia cardiovascolare".

La discordanza dei risultati può essere in parte spiegata dalle differenze tra le popolazioni incluse nei tre studi, sia in termini di età (media di 66 anni nell'ADVANCE, 62 nell'ACCORD e 60 nel VADT), sia di durata media di malattia al momento del reclutamento (rispettivamente 8, 10 e 11,5 anni), ma soprattutto dai di-

versi livelli glicemici all'inizio dello studio (HbA1c 7,2%, 8,1% e 9,4%, rispettivamente) e dai diversi regimi terapeutici adottati (prevalenza d'uso di tiazolidinedioni – in particolare rosiglitazone – nel braccio di trattamento ACCORD, di gliclazide nell'ADVANCE e di rosiglitazone e metformina o glimepiride nel VADT). Va inoltre notato che gli outcome primari utilizzati nei 3 studi erano compositi e includevano eventi diversi:

- VADT - IMA, ictus, decesso da causa cardiovascolare, SCC, intervento chirurgico per vasculopatia, coronaropatia inoperabile, amputazione per gangrena ischemica;
- ACCORD - IMA non fatale, ictus non fatale, decesso da causa cardiovascolare;
- ADVANCE - eventi macrovascolari maggiori (decesso da causa cardiovascolare, IMA non fatale, ictus non fatale) ed eventi microvascolari (nefropatia o retinopatia di nuova insorgenza o in peggioramento).

Oltre agli aspetti elencati precedentemente, vanno notate alcune importanti differenze tra i 3 studi sopra descritti e gli studi UKPDS effettuati in anni precedenti, differenze non tanto in termini di validità interna, ma relative ai pazienti reclutati e agli interventi effettuati. A differenza degli studi ACCORD, ADVANCE e VADT, infatti, gli studi UKPDS arruolavano pazienti neo-diagnosticati, destinando il gruppo di controllo alla sola dieta. Questo comportava che il gruppo di trattamento intensivo dell'UKPDS, alla fine dello studio, aveva una HbA1c media simile o addirittura più alta del gruppo di controllo di ACCORD, ADVANCE e VADT. Inoltre, negli studi UKPDS non sono stati utilizzati i tiazolidinedioni, in quanto non ancora disponibili sul mercato durante il periodo di svolgimento del trial.

Alla luce di questa premessa diventa quindi chiaro che lo scopo di analizzare cumulativamente i risultati di questi studi è verificare quali siano effettivamente i benefici e i rischi associati a un trattamento intensivo rispetto a un trattamento convenzionale, indipendentemente da altri fattori legati alle specificità dei singoli studi.

SINTESI DELLE REVISIONI SISTEMATICHE CONSIDERATE

Tutte le RS concordano su alcuni risultati, in particolare sul fatto che, rispetto a un trattamento convenzionale, il trattamento intensivo del DM2 (mirato cioè a livelli più stringenti di HbA1c) produce una riduzione statisticamente e clinicamente significativa di eventi cardiovascolari, soprattutto se si considera l'IMA (indipendentemente dalla gravità). Il beneficio invece non si nota se si considerano gli ictus e lo scompenso cardiaco. La mortalità, globale e specifica per cause vascolari, non presenta differenze tra i pazienti trattati con un regime intensivo rispetto a un regime tradizionale.

Sotto il profilo metodologico le RS qui considerate presentano alcuni aspetti comuni: tutte considerano esclusivamente RCT con un aggiornamento bibliografico compreso tra dicembre 2008 e aprile 2009, valutando benefici e rischi di un controllo glicemico intensivo confrontato con un trattamento convenzionale in persone adulte con DM2. I revisori hanno reclutato, con criteri simili, RCT che avessero come outcome principale gli eventi macrovascolari. Gli outcome delle metanalisi sono simili tra loro, e verranno descritti più in dettaglio nei paragrafi successivi. Tutte le RS hanno valutato l'ipoglicemia tra gli effetti avversi. La durata media del follow-up considerato era compresa fra i 4 e i 7 anni. Nei paragrafi che seguono vengono descritte sinteticamente le principali caratteristiche e risultati delle RS considerate.

La RS di Kelly adottava come outcome primario le manifestazioni cliniche di malattie cardiovascolari (MCV) e come outcome secondari: malattia coronarica, ictus, SCC, morte da cause cardiovascolari e morte per qualsiasi causa. Gli Autori hanno inoltre conteggiato e analizzato singolarmente IMA non fatali, IMA fatali, ictus non fatale, ictus fatale e vasculopatia arteriosa periferica. Oltre ai 4 RCT già menzionati, è stato incluso anche lo studio UKPDS 34 [UKPDS 1998], con una popolazione complessiva di 27.802 persone seguite per un follow-up medio di circa 7 anni (range 3,4-10,7).

Rispetto al gruppo di controllo il gruppo di trattamento intensivo mostrava:

- una riduzione del 10% del rischio di MCV rispetto al gruppo di controllo (riduzione assoluta di 15 eventi ogni 1000 pazienti in 5 anni di trattamento);
- una riduzione dell'11% del rischio di malattia coronarica (riduzione assoluta di 11 eventi ogni 1000 pazienti in 5 anni di trattamento);
- una riduzione assoluta del rischio di IMA non fatale pari a 9 eventi ogni 1000 pazienti in 5 anni di trattamento, che sembra spiegare in larga parte la riduzione complessiva delle MCV e del rischio di malattia coronarica. Non si sono osservate differenze significative tra i bracci di trattamento relativamente agli outcome: IMA fatale, ictus (fatale o non fatale), vasculopatia periferica, morte da cause cardiovascolari e morte per qualsiasi causa. Gli Autori, tuttavia, ipotizzano che il mancato raggiungimento della significatività del risultato della metanalisi sia da attribuire all'eterogeneità degli studi analizzati.

La RS di Ma ha adottato come outcome principali gli eventi micro- e macrovascolari; questi ultimi includevano eventi cardiaci (morte da cause cardiovascolari, morte improvvisa, IMA non fatale, rivascolarizzazione, angina e SCC), ictus e vasculopatia periferica. Come outcome secondari sono stati considerati alcuni eventi microvascolari specifici e gli eventi ipoglicemici gravi. Gli Autori hanno suddiviso gli 8 studi inclusi in due gruppi sulla base del target glicemico fissato nel braccio di controllo intensivo (più o meno stringente), e hanno calcolato eventuali differenze tra braccio di trattamento intensivo e braccio di controllo all'interno di ciascun gruppo di studi. La metanalisi è stata ripetuta adottando un modello a effetti casuali qualora venisse riscontrata eterogeneità tra gli studi.

Nel primo gruppo di studi (target HbA1c < 7%; follow-up medio 4,7 anni, range 3,5-5,6; studi ACCORD, ADVANCE e VADT, in totale 23.182 persone) non sono emerse differenze significative tra i bracci di trattamento per tutti gli outcome macro- e microvascolari considerati.

Nel secondo gruppo di studi (target HbA1c 7-7,9%; follow-up medio 2 anni, range 2,3-10; studi UKPDS 33, Kumamoto, PROACTIVE, Abraira,

Steno-2, in totale 9.528 persone) non sono emerse differenze significative tra i bracci di trattamento relativamente agli outcome: eventi cardiaci, vasculopatia periferica e morte per qualsiasi causa (con riscontro di omogeneità tra gli studi), e neanche per eventi macrovascolari e ictus (eterogeneità tra studi e ri-analisi mediante modello a effetti casuali). Relativamente agli outcome nefropatia, retinopatia e neuropatia autonoma, il trattamento intensivo ha mostrato un beneficio statisticamente significativo; mentre non sono emerse differenze statisticamente significative tra i due bracci relativamente alla neuropatia periferica. Secondo gli Autori, i risultati positivi relativi agli outcome microvascolari, riscontrati nel secondo gruppo di studi con target glicemico meno stringente, sono in parte da attribuire ad un mancato bilanciamento delle terapie farmacologiche (aspirina, statine, ACE inibitori, sartani e altri antiipertensivi) nei due bracci di trattamento confrontati.

Per quanto riguarda gli episodi di ipoglicemia severa, l'analisi cumulativa dei risultati del primo gruppo di studi (target HbA1c < 7%) ha mostrato che essi sono significativamente più frequenti nel braccio di trattamento (ri-analisi con modello a effetti casuali), mentre nel secondo gruppo di studi non sono emerse differenze statisticamente significative.

La RS di Mannucci ha adottato i seguenti outcome principali: morte per qualsiasi causa, morte da causa cardiovascolare (qualsiasi causa cardiaca, o cerebrovascolare, o periferica), IMA fatale e non fatale, ictus fatale e non fatale, eventi cardiovascolari (qualsiasi IMA fatale o non fatale, ictus o arteriopatia periferica), SCC fatale e non fatale. Sono stati analizzati in tutto 6 studi (UKPDS 33+34, ACCORD, ADVANCE, VADT e PROACTIVE) a cui hanno partecipato in totale 32.629 persone di età media pesata 60,9 anni, con follow-up medio di 5,7 anni (range 2,9-11,1). Nel gruppo di trattamento intensivo (target HbA1c 7%) si è avuta una riduzione statisticamente significativa della frequenza di eventi cardiovascolari e di IMA, mentre non sono emerse differenze per la mortalità globale e da cause cardiovascolari. Gli Autori osservano che il trattamento intensivo, pur riducendo l'incidenza di

IMA, fa aumentare il peso corporeo e il rischio di ipoglicemia senza tuttavia ridurre il rischio di ictus e di morte cardiovascolare. Gli episodi di ipoglicemia severa potrebbero contribuire alla mortalità cardiovascolare, specialmente nei pazienti con cardiopatia ischemica (associazione già riportata dagli studi epidemiologici).

La RS di Ray ha come outcome primari: malattie coronariche (IMA fatali e non fatali), IMA non fatale, ictus e morte per qualsiasi causa. I revisori hanno valutato anche il rischio di ipoglicemia. La RS include gli studi UKPDS 33 e 34, ACCORD, ADVANCE, VADT e PROACTIVE, con una popolazione complessiva di 33.040 persone di età media 62 anni seguite per un follow-up medio di 4,9 anni. Il braccio di trattamento intensivo (valori target di HbA1c <7%) presentava una riduzione significativa degli IMA non fatali e delle malattie coronariche, mentre la mortalità globale non presentava differenze significative.

Le RS di Mannucci e di Ray, pur essendo basate sugli stessi trial, riportano popolazioni diverse a causa della modalità con cui sono state computati i partecipanti degli studi UKPDS 33 e 34.

Nella RS di Turnbull l'outcome principale composito includeva i seguenti eventi cardiovascolari maggiori: morte da cause cardiovascolari (inclusa la morte improvvisa), IMA non fatale e ictus non fatale. Gli outcome secondari erano: ictus (fatale e non fatale), IMA (fatale e non fatale), SCC con ospedalizzazione, decesso (da qualsiasi causa e da cause cardiovascolari) e ipoglicemia severa.

Sono stati analizzati cumulativamente gli studi ACCORD, ADVANCE, UKPDS 33 e VADT, per una popolazione complessiva di 27.049 persone di età media 62 anni e follow-up medio pesato per numerosità campionaria di 4,4 anni (per consentire una migliore confrontabilità tra gli studi inclusi, gli Autori della RS hanno considerato i dati dello studio UKPDS a 5 anni dalla randomizzazione, anche se il follow-up complessivo dello studio arrivava a 10 anni).

Nel gruppo di trattamento intensivo il rischio di eventi cardiovascolari maggiori presentava una riduzione relativa del 9%, mentre il rischio di IMA (fatale o non fatale) del 15%. Non venivano osservate differenze significative riguardo a ic-

tus, morte da qualsiasi causa e morte da cause cardiovascolari. L'analisi ad effetti fissi, effettuata dopo riscontro di eterogeneità tra gli studi relativamente all'outcome morte da cause cardiovascolari, ha mostrato risultati analoghi. Il gruppo di trattamento intensivo presentava un rischio doppio di ipoglicemia severa rispetto al gruppo di controllo.

Poiché gli studi erano fortemente eterogenei tra loro, gli Autori della RS hanno condotto un'analisi per sottogruppi (individuati per sesso, età, valori di HbA1c all'ingresso nello studio, durata del diabete, presenza di malattia macro- o microvascolare), osservando che il beneficio associato al trattamento intensivo per tutti gli outcome si rileva nei pazienti senza precedenti MCV, risultato che è in linea con i dati dello studio UKPDS. In conclusione, il trattamento intensivo produce un modesto ma significativo beneficio cardiovascolare nel breve termine, ma non ha effetti sulla mortalità globale e cardiovascolare.

SINTESI DEGLI STUDI CLINICI CONSIDERATI

L'RCT multicentrico di Chan aveva lo scopo di confrontare gli effetti di un trattamento multiplo e strutturato rispetto alle cure usuali sulla funzionalità renale in persone di 35-75 anni con DM2 e con livelli plasmatici di creatinina compresi tra 150 e 300 $\mu\text{mol/l}$ (1,7-3,4 mg/dl). L'outcome principale dello studio era la morte oppure l'insufficienza renale terminale (creatinina >500 $\mu\text{mol/l}$ o dialisi). L'outcome secondario composito era costituito dal raggiungimento di almeno 3 tra 5 target di trattamento predefiniti (vedi oltre) e dal loro impatto su outcome clinici, tra cui anche gli outcome primari sopra descritti.

Nel gruppo di intervento la gestione del DM2 avveniva in un setting dedicato, multiprofessionale e multispecialistico, ed era finalizzata ai seguenti target: pressione arteriosa <130-80 mmHg, HbA1c <7%, LDL calcolato <2,6 mmol/l (101,4 mg/dl), trigliceridi <2 mmol/l (178 mg/dl), terapia con ACE-inibitori o sartani a tutti i pazienti che non presentavano specifiche controindicazioni. Il braccio di controllo seguiva le cure abituali (gestione specialistica o del medico di medicina generale, visite e accertamenti tri- o qua-

drimestrali, dieta o terapia farmacologica a discrezione del medico).

Sotto il profilo metodologico lo studio presenta alcune importanti limitazioni riguardanti sia il disegno che la conduzione (vedi note alla sinossi GRADE). Nella interpretazione dei risultati bisogna tenere conto che la precisione delle stime riportate è scarsa in quanto esse si riferiscono a un campione di dimensioni modeste e ad un limitato numero di eventi. Va inoltre notato che lo studio è stato condotto in Cina, ed è pertanto possibile che l'organizzazione dell'assistenza fornita e altri fattori legati alla cultura/organizzazione/abitudini locali influenzino gli esiti indipendentemente dall'intervento, limitando la generalizzabilità dei risultati in una realtà come la nostra.

L'analisi *intention to treat* su una popolazione di 205 pazienti (età media 65 anni, durata media di DM2 14 anni) non mostrava differenze statisticamente significative, né riguardo all'outcome principale né a quelli secondari. L'analisi effettuata sulle 167 persone che avevano seguito interamente il protocollo, mostrava una differenza statisticamente significativa rispetto all'outcome principale nel sottogruppo di pazienti che raggiungeva almeno 3 dei target sopra descritti.

BENEFICI E RISCHI

Le stime cumulative delle RS qui analizzate mostrano chiaramente che un management intensivo del DM2 produce un beneficio statisticamente e clinicamente rilevante rispetto a un trattamento convenzionale relativamente al rischio di IMA, soprattutto se si considerano gli IMA non fatali (riduzione relativa del 15% circa). Anche nelle RS che hanno utilizzato outcome composti con raggruppamento di diversi eventi cardiovascolari, i benefici osservati sembrano sempre attribuibili alla riduzione del rischio di IMA. Scegliere un target di HbA1c < 7% non sembra offrire sostanziali vantaggi in termini di outcome micro- o macrovascolari rispetto a un target meno stringente (HbA1c tra 7% e 7,9%) [Ma 2009].

Un management intensivo della glicemia non sembra invece offrire vantaggi in termini di so-

pravvivenza rispetto a una terapia convenzionale, sia che si consideri la mortalità globale, sia quella specifica da cause vascolari. Sul tema della mortalità si è aperto un dibattito dopo che lo studio ACCORD è stato prematuramente interrotto per un eccesso di decessi nel braccio di trattamento intensivo, e non vi sono interpretazioni univoche sui determinanti di tale differenza. Alcuni studi osservazionali effettuati dopo l'ACCORD suggeriscono che la mortalità aumenta sia per valori di HbA1c che superano una certa soglia (sicuramente oltre 9%), sia per valori particolarmente bassi, e che i tassi di mortalità inferiori si osservano per concentrazioni di HbA1c di circa 7,5% [Currie 2010].

I rischi associati a un management intensivo del DM2 sono essenzialmente rappresentati dagli episodi ipoglicemici, in particolare quelli gravi, che compaiono con una frequenza poco più che doppia rispetto a un trattamento di tipo convenzionale. L'aumento della frequenza di episodi di ipoglicemia mostra una relazione diretta con target più stringenti di HbA1c.

Alla luce dei benefici dimostrati, il gruppo di lavoro ha confermato la raccomandazione già formulata secondo cui è opportuno adottare un management intensivo del DM2. Si è ritenuto inoltre opportuno specificare che 7% è un valore desiderabile di HbA1c in quanto non è chiaro se adottare target glicemici inferiori offra ulteriori vantaggi per la salute del paziente.

BENEFICI

OUTCOME INFARTO MIocardICO

Le conclusioni sull'outcome IMA devono essere distinte tra eventi non fatali misurati singolarmente ed eventi non fatali come parte di outcome composti. La letteratura disponibile mostra in modo univoco che il controllo intensivo della glicemia riduce gli IMA non fatali, ma arriva a conclusioni differenti quando analizza gli esiti cardiovascolari *in toto*.

Le RS che utilizzano l'IMA non fatale come outcome singolo mostrano un beneficio relativo del 16% circa nel braccio sottoposto a controllo intensivo [Kelly 2009, Ray 2009]. Un beneficio analogo si osserva anche quando viene utilizzato un

outcome composito in cui vengono associati IMA non fatale e fatale [Mannucci 2009, Ray 2009, Turnbull 2009].

Il beneficio invece scompare quando vengono considerati outcome compositi che includono molteplici eventi di natura cardiovascolare (ad esempio morte da cause cardiovascolari, morte improvvisa, IMA non fatale, rivascolarizzazione, angina e SCC) [Ma 2009].

OUTCOME MORTE DA CAUSE CARDIOVASCOLARI

In tutte le RS che hanno considerato questo outcome singolarmente non si notano differenze tra il braccio di trattamento intensivo e il braccio di

controllo. In una sola RS [Turnbull 2009] si è osservata una riduzione significativa (HR 0,91; IC95% 0,84-0,99) relativa a un outcome composito di “eventi cardiovascolari maggiori” che includeva, oltre alla morte da cause cardiovascolari, morte improvvisa, IMA non fatale e ictus non fatale.

OUTCOME MORTE DA QUALSIASI CAUSA

Tutte e 5 le RS [Kelly 2009, Ma 2009, Mannucci 2009, Ray 2009, Turnbull 2009] e l’RCT [Chan 2009] qui considerati concordano nel non riscontrare differenze nella mortalità globale tra braccio di controllo intensivo della HbA1c e braccio di trattamento convenzionale.

Considerazioni su controllo intensivo dell’HbA1c e mortalità

L’interruzione prematura dello studio ACCORD per eccesso di mortalità nel braccio di trattamento intensivo, e il fatto che i risultati degli studi ADVANCE e VADT non suggeriscono un’associazione tra bassi valori target di HbA1c e miglioramento della sopravvivenza, hanno sollevato dubbi sulla opportunità di adottare come obiettivo terapeutico principale un abbassamento sempre maggiore dei livelli target di HbA1c.

Tra i vari studi che dopo lo studio ACCORD hanno indagato le relazioni tra controllo glicemico e mortalità, due di essi, sebbene osservazionali e non randomizzati, aggiungono alcuni importanti elementi di riflessione che il gruppo di lavoro ha ritenuto opportuno valutare e discutere.

In un primo studio [Currie 2010] i tassi di mortalità globale prima e dopo un intervento di intensificazione della terapia farmacologica sono stati confrontati in 47.970 persone con DM2, reperite in un database di medicina generale britannico e seguite per un follow-up di oltre 100.000 persone-anno.

La popolazione in studio è stata suddivisa in 2 coorti: 27.965 persone con DM2 passate da monoterapia a politerapia con ipoglicemizzanti orali, e 20.005 che da una terapia con ipoglicemizzanti orali sono passate a terapia insulinica. La popolazione è stata suddivisa in decili sulla base della concentrazione di HbA1c. I risultati mostrano che valori di HbA1c di circa 7,5% sono associati con una minore frequenza di decessi, mentre sia valori superiori, sia anche valori inferiori di HbA1c si associano a un incremento della mortalità globale, con una associazione tra rischio di decesso e valori di HbA1c che graficamente si presenta a forma di “U”. Tale associazione è simile in entrambe le coorti, suggerendo che il tipo di terapia farmacologica utilizzata non influisce sul rischio. Gli Autori suggeriscono come implicazione pratica che le linee guida sul trattamento del DM2 dovrebbero riportare, oltre ai valori target, anche un valore minimo di HbA1c.

Un secondo studio [Landman 2010] ha seguito prospetticamente per circa 6 anni 1145 persone con DM2, determinandone i tassi standardizzati di mortalità e indagando eventuali associazioni tra essi e i valori di HbA1c. I risultati mostrano una correlazione dose-effetto: ogni incremento dell’1% di HbA1c è associato a un aumento del 21% della mortalità globale. L’effetto si nota soprattutto tra i pazienti con scarso controllo glicemico (HbA1c>9%), mentre se i valori di HbA1c si mantengono sotto il 9% il rischio di morte non sembra modificarsi. Gli Autori concludono che nei pazienti con scarso controllo glicemico è indicato adottare un regime terapeutico aggressivo mirato all’abbassamento della HbA1c per abbattere il rischio di decesso, mentre nei pazienti con HbA1c<9% sarebbe più appropriato – oltre che mirare a valori di HbA1c più bassi – destinare risorse sanitarie alla correzione degli stili di vita e di altri fattori di rischio modificabili (pressione arteriosa, dislipidemia, ecc.).

OUTCOME NEFROPATIA, RETINOPATIA, NEUROPATIA PERIFERICA

Una sola RS [Ma 2009] ha analizzato questi outcome specificamente, riscontrando differenze statisticamente significative a favore del braccio di trattamento intensivo rispetto alle cure convenzionali relativamente a: nefropatia (RR 0,43; IC 95% 0,28-0,65), retinopatia (RR 0,68; IC 95% 0,51-0,90; re-analisi con modello effetti casuali), neuropatia autonoma (RR 0,56; IC 95% 0,38-0,83). Non sono invece emerse differenze tra le due strategie di trattamento rispetto all'outcome neuropatia periferica. Paradossalmente, queste differenze sono state osservate solo nel gruppo di studi con target di HbA1c meno stringente (7-7,9%), mentre nel gruppo di studi con target più basso (HbA1c<7) non si sono osservate differenze significative. Considerando che nel gruppo di studi con target glicemico più basso si verificano più episodi ipoglicemici (vedi oltre) e non si riscontrano differenze nemmeno in termini di outcome macrovascolari, gli Autori della RS concludono che al momento non è chiaro fino a che punto sia appropriato abbassare ulteriormente la concentrazione di HbA1c al di sotto del valore di 7% per ottenere un beneficio in termini di complicanze micro- e macrovascolari.

Va notato infine che, fatta eccezione per la retinopatia, i cui dati provengono da un campione numeroso che include anche la casistica dello studio UKPDS, i dati relativi a nefropatia e neuropatia sono estrapolati da un campione relativamente ristretto (due soli RCT che includevano complessivamente 270 pazienti) [Shichiri 2000, Gaede 2003].

L'RCT di Chan ha incluso insufficienza renale terminale e dialisi nell'outcome composito primario, insieme alla morte per qualsiasi causa, senza rilevare differenze significative.

EFFETTI AVVERSI**EPISODI IPOGLICEMICI**

Le 5 RS considerate concordano nel concludere che il controllo intensivo della glicemia espone ad un aumentato rischio di episodi di ipoglicemia grave, rischio poco più che doppio rispetto a un trattamento convenzionale. In una RS [Kelly 2009]

è stato osservato che il rischio aumenta di 2 volte nelle casistiche degli studi UKPDS, e di circa 2,5 volte in quelle degli studi più recenti.

Una RS che ha categorizzato gli studi in due gruppi a seconda del target glicemico (<7% e tra 7 e 7,9%) non ha mostrato differenze statisticamente significative tra trattamento intensivo e cure convenzionali nel gruppo di studi con target glicemico meno stringente (HbA1c 7-7,9%) [Ma 2009].

Raccomandazione

Il trattamento farmacologico mirato ad ottimizzare i valori di HbA1c è raccomandato negli adulti con diabete mellito tipo 2, tenendo come target di HbA1c il valore di 7%*.

Raccomandazione “**forte**”, qualità complessiva degli studi “**bassa**”.

INDICATORE	FREQUENZA MINIMA CONSIGLIATA DEI CONTROLLI
Misurazione dell'HbA1c	Ogni 3-4 mesi (semestrale in presenza di un buon controllo)
Misurazione della microalbuminuria	Annuale se negativa

* dall'1-1-2012 i laboratori referiranno i risultati dell'emoglobina glicata non più in valori %, ma in mmol/mol. Il valore di 7% equivale a 53 mmol/mol.

Nota: i dati disponibili in letteratura suggeriscono che il valore di 7% per l'HbA1c è quello che possiede il migliore profilo beneficio/rischio. Obiettivi più stringenti possono essere perseguiti nei pazienti senza comorbidità, con malattia di recente insorgenza e basso rischio di crisi ipoglicemiche.

Nel perseguire gli obiettivi del trattamento bisogna sempre considerare che la terapia – in quanto processo complesso e personalizzato – deve essere condivisa con il paziente, considerando le caratteristiche e le potenzialità di questo ultimo, nonché i fattori correlati alla qualità di vita, quali il rischio potenziale di ipoglicemia (correlato anche al tipo di farmaco utilizzato) che riduce gravemente l'autonomia del paziente.

Bibliografia

- Abaira C, Colwell J, Nuttall F et al. Cardiovascular events and correlates in the veterans affairs diabetes feasibility trial. Veterans affairs cooperative study on glycemic control and complications in type II diabetes. Arch Intern Med 1997; 157: 181-8.

- Chan JC, So WY, Yeung CY et al; SURE Study Group. Effects of structured versus usual care on renal endpoint in type 2 diabetes: the SURE study: a randomized multicenter translational study. *Diabetes Care* 2009; 32: 977-82.
- Currie CJ, Peters JR, Tynan A, Evans M et al. Survival as a function of HbA1c in people with type 2 diabetes: a retrospective cohort study. *Lancet* 2010; 375: 481-9.
- Duckworth W, Abraira C, Moritz T, et al.; VADT Investigators. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2009; 360: 129-39.
- Gaede P, Vedel P, Larsen N et al. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2003; 348: 383-93.
- Gaede P, Vedel P, Parving HH, Pedersen O. Intensified multifactorial intervention in patients with type 2 diabetes mellitus and microalbuminuria: the Steno type 2 randomised study. *Lancet* 1999; 353: 617-22.
- Kelly T, Bazzano L, Fonseca V et al. Systematic Review: Glucose Control and Cardiovascular Disease in Type 2 Diabetes. *Ann Intern Med* 2009; 151: 394-403.
- Landman GW, van Hateren KJJ, Kleefstra N et al. The relationship between glycaemic control and mortality in patients with type 2 diabetes in general practice (ZODIAC-11). *British J Gen Pract* 2009; 60: 172-5.
- Ma J, Yang W, Fang N et al. The association between intensive glycemic control and vascular complications in type 2 diabetes mellitus: A meta-analysis. *Nutrition, Metabolism & Cardiovascular Diseases* 2009; 19: 596-603.
- Mannucci E, Monami M, La Manna C et al. Prevention of cardiovascular disease through glycemic control in type 2 diabetes: A meta-analysis of randomized clinical trials. *Nutrition, Metabolism & Cardiovascular Diseases* 2009; 19: 604-12.
- Ray K, Seshasai S, Wijesuriya S et al. Effect of intensive control of glucose on cardiovascular outcomes and death in patients with diabetes mellitus: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet* 2009; 373: 1765-72.
- Shichiri M, Kishikawa H, Ohkubo Y, Wake N. Long-term results of the Kumamoto Study on optimal diabetes control in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2000; Suppl 2: B21-9.
- ACCORD - The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358: 2545-59.
- The ADVANCE Collaborative Group. Intensive Blood Glucose Control and Vascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358: 2560-72.
- Turnbull FM, Abraira C, Anderson RJ et al. Intensive glucose control and macrovascular outcomes in type 2 diabetes. *Diabetologia* 2009; 52: 2288-98.
- 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) [published correction appears in *Lancet* 1999; 354: 602]. *Lancet* 1998; 352: 837-53.
- UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet* 1998; 352: 854-65.
- Wilcox R, Kupfer S, Erdmann E, PROactive Study investigators. Effects of pioglitazone on major adverse cardiovascular events in high-risk patients with type 2 diabetes: results from PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macro Vascular Events (PROactive 10). *Am Heart J* 2008; 155: 712-7.

GRADE tavole sinottiche**Autori:** FN, SR, SDM**Data:** Novembre 2010

QUESITO HbA1C: Il trattamento farmacologico mirato ad ottimizzare i valori di HbA1c nelle persone adulte con diabete tipo 2 può migliorare gli esiti della malattia?

Paziente o popolazione: adulti con diabete mellito tipo 2

Contesti: Studi condotti in Europa, USA, Canada, Asia, Australia, Giappone

Durata degli studi: 2,9 - 11,1 anni

Revisioni sistematiche, RCT

- Chan JC, So WY, Yeung CY, Ko GT et al; SURE Study Group. Effects of structured versus usual care on renal endpoint in type 2 diabetes: the SURE study: a randomized multicenter translational study. *Diabetes Care* 2009; 32: 977-82.

VALUTAZIONE DELLA QUALITÀ

STUDI (REF.)	DISEGNO DELLO STUDIO	VALIDITÀ	INCOERENZA	TRASFERIBILITÀ	IMPRECISIONE	ALTRE CONSIDERAZIONI
Infarto Miocardico						
Kelly 2009	RS di RCT 5/5 ⁵			Minore incertezza ⁴		
Mannucci 2009	RS di RCT 5/5 ¹			Minore incertezza ⁴		
Ray 2009	RS di RCT 5/5 ¹			Minore incertezza ⁴		
Turnbull 2009	RS di RCT 4/4 ⁵			Minore incertezza ⁴		
Morte da cause cardiovascolari						
Kelly 2009	RS di RCT 5/5 ⁵		Maggiore ¹⁵	Minore incertezza ⁴		
Mannucci 2009	RS di RCT 5/5 ¹		Maggiore ²	Minore incertezza ⁴		
Ray 2009	RS di RCT 4/5 ¹		Non valutabile	Minore incertezza ⁴		
Turnbull 2009	RS di RCT 4/4 ⁵		Maggiore ¹⁵	Minore incertezza ⁴		
Nefropatia						
Ma 2009	RS di RCT 2/8 ⁵		Sostanziale ¹⁵	Minore incertezza ⁴	Non valutabile	HbA1c <7% (a target)
Ma 2009	RS di RCT 2/8 ⁵			Minore incertezza ⁴	Non valutabile	HbA1c 7-7,9% (a target)

- Kelly T, Bazzano L, Fonseca V et al. Systematic Review: Glucose Control and Cardiovascular Disease in Type 2 Diabetes. *Ann Intern Med* 2009; 151: 394-403.
- Ma J, Yang W, Fang N et al. The association between intensive glycaemic control and vascular complications in type 2 diabetes mellitus: A meta-analysis. *Nutrition, Metabolism & Cardiovascular Diseases* 2009; 19: 596-603.
- Mannucci E, Monami M, La manna C et al. Prevention of cardiovascular disease through glycaemic control in type 2 diabetes: A meta-analysis of randomized clinical trials. *Nutrition, Metabolism & Cardiovascular Diseases* 2009; 19: 604-12.
- Ray K, Seshasai S, Wijesuriya S et al. Effect of intensive control of glucose on cardiovascular outcomes and death in patients with diabetes mellitus: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet* 2009; 373: 1765-72.
- Turnbull FM, Abraira C, Anderson RJ et al. Intensive glucose control and macrovascular outcomes in type 2 diabetes. *Diabetologia* 2009; 52: 2288-98.

SOMMARIO DEI RISULTATI

N PAZIENTI INCLUSI		EFFETTO		
TRATTAMENTO INTENSIVO	TRATTAMENTO CONVENZIONALE	RELATIVO (IC 95%)	ASSOLUTO	QUALITÀ
1106/14662 (7,5%)	1003/13140 (7,6%)	RR: 0,89 (0,81-0,96)	8 in meno per 1000 (da 3 in meno a 15 in meno)	Moderata
1211/17267 (7%)	1096/15362 (7,1%)	OR 0,849 (0,778-0,926)	10 in meno per 1000 (da 5 in meno a 15 in meno)	Moderata
1182/17267 (6,8%)	1136/15773 (7,2%)	OR: 0,85 (0,77-0,93)	10 in meno per 1000 (da 5 in meno a 16 in meno)	Moderata
730/14320 (5,1%)	745/12729 (5,9%)	HR: 0,85 (0,76-0,94)	9 in meno per 1000 (da 3 in meno a 14 in meno)	Moderata
729/14662 (5%)	595/13140 (4,5%)	RR: 0,97 (0,76-1,24)	1 in meno per 1000 (da 11 in meno a 11 in più)	Bassa
844/17267 (4,9%)	679/15362 (4,4%)	OR 1,012 (0,815-1,257)	1 in più per 1000 (da 8 in meno a 11 in più)	Bassa
555/14196 (3,9%) ⁶	552/14224 (3,9%) ⁶	OR: 1,07 (0,83, 1,38) ⁶	3 in più per 1000 (da 6 in meno a 14 in più)	Bassa
497/14320 (3,5%)	441/12729 (3,5%)	HR: 1,1 (0,84-1,42)	3 in più per 1000 (da 5 in meno a 14 in più)	Bassa
Non riportato	Non riportato	RR: 1,06 (0,75-1,51)		Bassa
Non riportato	Non riportato	RR 0,43 (0,28-0,65)		Bassa

segue

(Segue) VALUTAZIONE DELLA QUALITÀ

STUDI (REF.)	DISEGNO DELLO STUDIO	VALIDITÀ	INCOERENZA	TRASFERIBILITÀ	IMPRECISIONE	ALTRE CONSIDERAZIONI
Nefropatia (follow-up medio 2 anni; necessità di essere sottoposti a dialisi)						
Chan 2009	RCT	Gravi limitazioni ⁷		Maggiore incertezza ⁸	Grave ⁹	
Nefropatia (follow-up medio 2 anni; livello di creatinina plasmatica ≥ 500µmol/l)						
Chan 2009	RCT	Gravi limitazioni ⁷		Maggiore incertezza ⁸	Grave ¹⁰	
Retinopatia						
Ma 2009	RS di RCT 2/8 ⁵			Minore incertezza ⁴	Non valutabile	HbA1c <7% (a target)
Ma 2009	RS di RCT 3/8 ⁵		Maggiore ¹⁵	Minore incertezza ⁴	Non valutabile	HbA1c 7-7,9% (a target)
Neuropatia periferica						
Ma 2009	RS di RCT 2/8 ⁵			Minore incertezza ⁴	Non valutabile	HbA1c <7% (a target)
Ma 2009	RS di RCT 1/8 ⁵		Maggiore ¹⁵	Minore incertezza ⁴	Non valutabile	HbA1c 7-7,9% (a target)
Ipoglicemia severa						
Kelly 2009	RS di RCT 5/5 ⁵		Maggiore ¹⁵	Minore incertezza ⁴	Forte associazione, senza possibili fattori confondenti	
Mannucci 2009	RS di RCT 5/5 ¹			Minore incertezza ⁴	Forte associazione, senza possibili fattori confondenti	
Ma 2009	RS di RCT 3/8		Maggiore ¹⁵	Minore incertezza ⁴	Non valutabile	HbA1c <7,0% (a target)
Ma 2009	RS di RCT 2/8		Maggiore ¹⁵	Minore incertezza ⁴	Non valutabile	HbA1c 7,0-7,9% (a target)

Appendice 3. Tavole sinottiche

SOMMARIO DEI RISULTATI

N PAZIENTI INCLUSI		EFFETTO		
TRATTAMENTO INTENSIVO	TRATTAMENTO CONVENZIONALE	RELATIVO (IC 95%)	ASSOLUTO	QUALITÀ
10/104 (9.6%) ¹¹	8/101 (7.9%) ¹²	OR 0.81 (0.31 - 2.14)	14 in meno per 1000 (da 53 in meno a 76 in più)	Bassa
16/104 (15.4%) ¹¹	15/101 (14.9%) ¹²	OR 0.96 (0.42 - 2.06)	5 in meno per 1000 (da 80 in meno a 116 in più)	Bassa
Non riportato	Non riportato	RR: 1,01 (0,98-1,04)		Moderata
Non riportato	Non riportato	RR 0,68 (0,51-0,90)		Bassa
Non riportato	Non riportato	RR 1,02 (0,98-1,07)		Moderata
Non riportato	Non riportato	RR 1,08 (0,78 -1,49)		Bassa
1183/14662 (8,1%)	399/13140 (3%)	RR: 2,03 (1,6-2,81)	31 in più per 1000 (da 18 in più a 55 in più)	Bassa
1497/17267 (8,7%)	461/15362 (3%)	OR: 3,01 (1,47-4,60)	55 in più per 1000 (da 13 in più a 95 in più)	Moderata
1167/11591 (10.1%)	432/11591 (3.7%)	RR: 2,34 (1,64-3,35)	50 in più per 1000 (da 24 in più a 88 in più)	Bassa
525/2809 (18,7%)	129/1218 (10,6%)	RR:1,56 (0,74-3,32)	59 in più per 1000 (da 28 in meno a 246 in più)	Bassa

segue

(Segue) VALUTAZIONE DELLA QUALITÀ

STUDI (REF.)	DISEGNO DELLO STUDIO	VALIDITÀ	INCOERENZA	TRASFERIBILITÀ	IMPRECISIONE	ALTRE CONSIDERAZIONI
<i>segue</i> Ipoglicemia severa						
Ray 2009	RS di RCT 5/5 ¹			Minore incertezza ⁴	Forte associazione, senza possibili fattori confondenti	
Turnbull 2009	RS di RCT 4/4 ⁵		Maggiore ¹⁵	Minore incertezza ⁴	Forte associazione, senza possibili fattori confondenti	

NOTE

1. Studi randomizzati: 4 su 5 in aperto
2. Eterogeneità non confermata statisticamente; forse causata da differenze nel profilo di rischio cardiovascolare tra i pazienti arruolati nei singoli studi
3. ACCORD interrotto prematuramente per accesso di mortalità nel braccio di trattamento intensivo
4. Popolazioni eterogenee per composizione e tipo di trattamento
5. Studi in aperto
6. Dati calcolati escludendo lo studio UKPDS
7. La definizione di gruppo di intervento e di controllo non garantisce una assenza di contaminazione fra i due gruppi. Questo può provocare una sottostima dell'effetto dell'intervento.
8. Popolazione: studio condotto in Cina: è possibile che l'organizzazione dell'assistenza fornita e altri fattori legati alla cultura/organizzazione/abitudini locali influenzino gli esiti indipendentemente dall'intervento, limitando la generalizzabilità dei risultati.
Intervento: le elaborazioni per stimare l'efficacia vengono condotte rispetto ad una esposizione diversa (raggiungimento di tre obiettivi terapeutici) da quella obiettivo dello studio
Esiti: elaborazioni ulteriori vengono basate esclusivamente sulla stima di efficacia relativa ad un esito composto (morte e malattia renale in fase terminale)

SOMMARIO DEI RISULTATI

N PAZIENTI INCLUSI		EFFETTO		
TRATTAMENTO INTENSIVO	TRATTAMENTO CONVENZIONALE	RELATIVO (IC 95%)	ASSOLUTO	QUALITÀ
822/17267 (4,8%) ¹⁴	310/15773 (2%) ¹⁴	Non valutabile ¹⁴		Moderata
1071/14320 (7,5%)	372/12729 (2,9%)	HR: 2,48 (1,91-3,21)	42 in più per 1000 (da 26 in più a 62 in più)	Moderata

9. Numero di esiti registrati limitato nei due gruppi (10 casi e 8 casi rispettivamente)
10. Numero di esiti registrati limitato nei due gruppi (16 casi e 15 casi rispettivamente)
11. Cure strutturate fornite da un team che include diabetologi, tirocinanti endocrinologi, infermiere diabetologhe che usano un registro dei pazienti prestampato con la scadenza delle visite prestabilite, indicatori da valutare, obiettivi di trattamento così definiti: 1. PA < 130/80 mmHg; 2. HbA1C <7%; 3. LDL colesterolo < 2.6 mmol/l; 4. TGL a digiuno < 2mmol/l; 5. trattamento con ACE inibitori e/o sartani a meno che il paziente non sviluppi, nella fase di introduzione o di incremento dei farmaci, una ipercalemia persistente ≥ 5.5 mmol/l o un aumento improvviso di creatinina plasmatica ad esempio del 30%.
12. Cure usuali: quelle fornite dagli ambulatori dei centri in cui i pazienti sono stati arruolati. In alcuni centri, tuttavia, le cure usuali prevedono periodici controlli in centri specializzati in cui i pazienti ricevono cure paragonabili a quelle dei pazienti del gruppo cure strutturate.
13. Studi randomizzati in aperto(3/3), di cui 2 riportano adeguate procedure di randomizzazione. Valutazione degli outcomes indipendente dai clinici (2/3). Analisi ITT (3/3)
14. numero degli eventi, non dei pazienti
15. Eterogeneità statistica

Quesito

L'educazione strutturata delle persone adulte con diabete tipo 2 migliora gli esiti della malattia?

Gli outcome in risposta al quesito, giudicati dal gruppo di lavoro di importanza critica per la decisione, sono stati:

- raggiungimento/mantenimento del valore target di HbA1c
- *adesione alla terapia [questo outcome non viene discusso perché non sono stati reperiti studi in cui fosse considerato]*
- *amputazioni [questo outcome non viene discusso perché non sono stati reperiti studi in cui fosse considerato].*

SINTESI DELLE REVISIONI SISTEMATICHE CONSIDERATE

Sono state identificate due revisioni sistematiche [Alam 2009, Duke 2009].

La revisione di **Alam** [Alam 2009] (bibliografia aggiornata al 2007) aveva lo scopo di aggiornare una metanalisi precedente [Ismail 2004] che mostrava come interventi di supporto psicologico mirato potessero produrre una riduzione dell'1% della HbA1c, e di confrontare l'efficacia di interventi erogati da parte di un professionista clinico (medico di medicina generale, diabetologo, infermiere, dietista, terapista occupazionale) rispetto a interventi erogati da parte di uno specialista in materia psicologica (psicologo, psichiatra, psicoterapeuta, *counsellor*).

Sono stati considerati esclusivamente RCT nei quali veniva usato un intervento psicologico in adulti con diabete mellito di tipo 2 (DM2), includendo gli studi nei quali venivano utilizzate terapie psicologiche o psico-educazionali a prevalente componente psicologica. Le misure di outcome sono state il controllo glicemico (HbA1c) e lo status psicologico (ansia e/o depressione). La revisione ha cumulato i risultati degli studi inclusi nella precedente metanalisi con quelli di 10 studi pubblicati successivamente, per un totale di 35 studi (N=2243 pazienti). La maggior parte degli

studi considerati riguardava la terapia cognitivo-comportamentale (strategie di rilassamento, *problem solving*, *contract setting*, *goal setting*, *self-monitoring of behaviours* e *enlisting social support*). In 7 studi sono state usate tecniche di *counselling*, e altri 4 hanno confrontato terapie psicologiche di diversa intensità. In 16 studi l'intervento era gestito da specialisti in materia psicologica, in 13 da professionisti clinici e in 6 non è stato riportato lo specialista. La durata media dell'intervento è stata di 13,7 settimane. Quattordici studi hanno usato un format in gruppo, 16 un intervento individuale e 5 una combinazione di entrambi. Undici studi prevedevano una componente educativa oltre a quella psicologica. Il tempo medio di follow-up è stato di 18,5 settimane. Tre studi sono stati condotti nel Regno Unito, 17 negli USA, 7 in Cina, 4 in Australia, 1 in Canada, 1 in Germania, 1 in Giappone e 1 in Spagna. La maggior parte degli studi non descrive il tipo di formazione ricevuta dai professionisti clinici per gestire l'intervento psicologico e nemmeno le procedure di verifica dell'uniformità dell'intervento.

Dei 35 studi inclusi nella revisione, 19 adottavano come outcome il controllo glicemico. L'analisi cumulativa di questi studi ha mostrato che gli interventi di supporto psicologico hanno un effetto positivo sul controllo glicemico, che in termini assoluti è pari a una riduzione dell'HbA1c di 0,54%, senza differenze sostanziali tra gli studi in cui essi vengono effettuati da parte di professionisti clinici e quelli in cui vengono effettuati da parte di specialisti in materia psicologica. Gli autori sostengono che questo risultato sia attribuibile all'acquisizione da parte dei professionisti clinici di conoscenze e competenze supplementari sugli interventi psicologici che, tuttavia, non sono identificabili con precisione sulla base delle prove disponibili.

L'effetto complessivo sull'HbA1c è stato leggermente superiore (0,65%) escludendo dalla metanalisi due studi nei quali era stato testato un intervento psicologico meno intenso. I risultati positivi sembrano essere maggiormente associati al numero di sessioni offerte più che alla durata dell'intervento o alla lunghezza del follow-up. L'aumentato numero di sessioni e quindi la ripetuta esposizione è probabilmente collegata a

un maggiore e continuo supporto sociale e si associa ad un'aumentata adesione dei pazienti al proprio piano di cura e a un miglioramento degli esiti. La riduzione dell'HbA1c è stata rilevata anche in sottogruppi di pazienti con una lunga storia di controllo glicemico sub-ottimale.

Gli autori sottolineano i vantaggi derivanti dell'offerta di interventi psicologici per le persone con DM2 da parte di diversi professionisti sanitari purché adeguatamente formati; ciò infatti consentirebbe la possibilità di effettuare gli interventi anche in ambiti assistenziali privi di specialisti di materie psicologiche.

La metanalisi di **Duke** [Duke 2009], con bibliografia aggiornata ad aprile 2007, ha valutato l'efficacia di interventi di educazione individuale sul controllo metabolico, sulle conoscenze riguardo al diabete e sugli esiti psicosociali nelle persone con DM2 rispetto ad altri tipi di intervento (ad esempio interventi educativi in gruppo), assistenza di routine (ad esempio visite regolari con un professionista sanitario) o nessun intervento specifico. Sono stati inclusi gli studi controllati con follow-up di almeno 6 mesi. L'intervento individuale doveva rispondere ai seguenti criteri: essere specifico per persone con DM2, faccia-a-faccia (non via telefono o web), orientato ad un ampio spettro di temi di autogestione e non limitato ad aspetti specifici, orientato ad avere un impatto sugli esiti clinici e/o sull'uso dei servizi e sui costi. Gli outcome primari sono stati il controllo metabolico (HbA1c), le complicanze del DM2 (ad esempio retinopatia, nefropatia, neuropatia, amputazione degli arti inferiori, malattia cardiovascolare), l'utilizzo dei servizi e i costi a carico del sistema sanitario (tassi di ricovero, lunghezza media della degenza, accessi al medico di famiglia e al pronto soccorso). Gli outcome secondari sono stati di tipo psicosociale (qualità della vita, esiti psicologici come la depressione), conoscenze sul diabete, comportamenti legati agli stili di vita (abitudini alimentari, attività fisica), competenze di autogestione (somministrazione di farmaci, uso di strumenti) e alcuni indici clinici (indice di massa corporea, peso, pressione arteriosa, assetto lipidico). Gli esiti sono stati valutati nel breve (6-9 mesi), medio (12-18 mesi) e lungo periodo (oltre 18 mesi).

La metanalisi ha incluso 9 studi (in totale 1359 partecipanti) 6 dei quali confrontavano educazione individuale con assistenza di routine e 3 educazione individuale con quella in gruppo. Non c'erano studi a lungo termine e nel complesso la qualità metodologica non era alta. Rispetto alla assistenza di routine, l'educazione individuale faccia-a-faccia non ha mostrato globalmente benefici statisticamente significativi, se non in un sottogruppo di 3 studi che includevano persone con un livello basale di HbA1c > 8%, nei quali si è notato un miglioramento del controllo glicemico.

Negli studi di medio termine (12-18 mesi) che hanno confrontato l'educazione individuale con quella in gruppo non è emersa nessuna differenza significativa nel controllo glicemico. La perdita dei partecipanti al follow-up è stata molto variabile e in 2 studi importante, rispettivamente 46% a 6 mesi in un caso e 64% a 12 mesi nell'altro. Non è emersa una eterogeneità rilevante tra gli studi inclusi.

Gli autori fanno alcune considerazioni sui risultati ottenuti, in particolare sull'assenza di differenze tra intervento individuale vs. assistenza di routine in rapporto al controllo glicemico a 6-9 o 12-18 mesi, che riflettono le difficoltà della ricerca in ambito educativo, inclusa la mancanza di documentazione e di definizioni chiare sulla precisa natura, estensione e scopo degli interventi e la mancanza di obiettivi predeterminati e concordati sugli esiti attesi. Alcuni aspetti legati alla tempistiche di erogazione dell'intervento e alle sue caratteristiche sembrano in parte spiegare l'assenza di benefici legati a un intervento individuale. Nella maggior parte dei casi, infatti, l'intervento aveva una durata limitata (2-4 ore in un periodo di 6 mesi) e veniva effettuato nei primi 3 mesi dello studio e ad una efficacia nell'immediato era seguita una riduzione dell'effetto nel tempo. In alcuni studi inoltre, non vi era una differenza sostanziale tra l'intervento educativo offerto al gruppo di intervento e al gruppo di controllo (in alcuni casi entrambi i gruppi ricevevano una visita specialistica mensile e il braccio d'intervento un unico momento individuale ulteriore di 25 minuti al mese), oppure vi erano notevoli differenze tra i due bracci dello studio relativamente al "tempo di contatto" previsto dall'intervento educativo (in uno studio, 21 ore di intervento in gruppo/12 mesi vs. so-

lo 7 ore nel gruppo di intervento individuale). Anche l'inserimento negli studi di un grande numero di partecipanti che avevano un livello di HbA1c vicino alla norma può aver contribuito a produrre una sottostima dell'effetto dell'intervento educativo, il cui impatto è risultato maggiore nei partecipanti con livelli basali di HbA1c >8%.

In conclusione le revisioni sistematiche considerate suggeriscono che un intervento psicologico breve o di counselling, individuale o di gruppo, può produrre un miglioramento dei valori glicemici. Il miglioramento, riscontrabile anche in sottogruppi di persone con una lunga storia di controllo glicemico sub-ottimale, è correlato alla continuità nel tempo (numero di sessioni) più che alla durata dei singoli incontri.

Interventi psicologici brevi o di counselling possono essere efficacemente erogati non solo da parte di esperti in materia psicologica ma anche da parte di professionisti sanitari opportunamente formati, anche se dai dati disponibili non è chiaro quali siano i modelli di formazione più adatti a fornire tali competenze.

Anche gli interventi educativi individuali sembrano essere efficaci soprattutto in persone con livelli di HbA1c >8%, ma i problemi metodologici e le difficoltà operative proprie della ricerca in ambito educativo rendono difficili ulteriori considerazioni.

SINTESI DEGLI STUDI CLINICI CONSIDERATI

Sono stati reperiti 4 RCT.

L'RCT di **Cade** [Cade 2009] aveva lo scopo di valutare se un programma di formazione gestito da pari (*peer educators* – persone con diabete addestrate) potesse essere utilizzato per promuovere stili alimentari adeguati e migliorare il controllo glicemico. L'intervento consisteva nel confronto tra un programma educativo specifico (7 incontri settimanali di gruppo, gestiti da *peer educators* specificamente formati, di 2 ore ciascuno, l'ultimo dei quali focalizzato sulla gestione del DM2) e cure standard. Durante il programma i partecipanti venivano educati alla gestione di malattie croniche, tra cui il diabete. Il gruppo di controllo riceveva cure standard, in-

cluso un incontro individuale con una dietista della durata di 15-30 minuti. Gli *outcome* includevano modifiche dei livelli di HbA1c (rilevazioni basale, a 6 e a 12 mesi). Dei 1.729 pazienti, eleggibili dalle liste dei medici di medicina generale di zone socialmente svantaggiate, 319 hanno aderito su base volontaria. Tra la fase di reclutamento e la rilevazione basale il tasso di abbandoni è stato rilevante (18% nel gruppo di controllo e 25% nel gruppo d'intervento). Un'ulteriore perdita di partecipanti nelle fasi di follow-up potrebbe, secondo gli autori, aver compromesso i risultati del trial che non ha dimostrato alcuna differenza significativa tra il gruppo d'intervento e il gruppo di controllo, per i soggetti dei quali si disponeva sia dei valori basali sia del follow-up a 12 mesi.

Lo studio di **Wing** [Wing 2010] è un RCT multicentrico condotto negli USA nel quale sono stati studiati gli effetti a lungo termine di un intervento intensivo sugli stili di vita, peso, attività fisica e fattori di rischio cardiovascolare, tra cui i livelli di HbA1c. Lo studio ha incluso 5.145 adulti affetti da DM2 in sovrappeso o obesi. L'intervento, finalizzato a una perdita di peso del 7% nel primo anno e al suo mantenimento negli anni successivi, comprendeva modifiche dell'alimentazione e attività fisica regolare. I partecipanti al gruppo d'intervento (ILI - Intensive Lifestyle Intervention) sono stati seguiti con cadenza settimanale per i primi 6 mesi e 3 volte al mese per i successivi 6 mesi, sia individualmente sia in gruppo. Dal secondo al quarto anno hanno partecipato a incontri individuali almeno una volta al mese, alcuni incontri di gruppo e almeno un contatto mensile via telefono o via mail. Al gruppo di controllo è stata offerta una educazione strutturata standard (DSE - Diabetes Support and Education), consistente in 3 sessioni di gruppo all'anno. L'intervento è stato gestito da *counsellor* per gli stili di vita (dietisti, *counsellor* comportamentali o specialisti dell'attività fisica). Le valutazioni periodiche (peso e altri parametri clinici) sono state fatte in cieco. Dopo 4 anni di follow-up il gruppo di intervento ha mostrato una riduzione media della HbA1c di 0,36% (IC 95% da -0,40 a -0,33) mentre nel gruppo di controllo la variazione è stata di -0,09% (IC 95% da -0,13 a -0,06). Si tratta del primo studio ad aver preso in esame gli effetti di un intervento intensi-

vo e di lunga durata sugli stili di vita in una numerosa coorte di persone in sovrappeso e obese con DM2. Gli autori sostengono che i risultati, soprattutto in termini di perdita e mantenimento del peso, potrebbero essere stati positivamente condizionati dalla accurata selezione dei partecipanti, dal contatto intensivo e continuo, dalla combinazione di contatti di gruppo e individuali, dall'uso di prodotti sostitutivi del pasto e dalla facile raggiungibilità degli obiettivi relativi al calo ponderale. Da sottolineare inoltre il pagamento annuale di 100 \$ per i partecipanti di entrambi i gruppi.

L'RCT di **Scain** [Scain 2009], condotto in un ospedale universitario pubblico di terzo livello in Brasile, aveva lo scopo di valutare i cambiamenti nel tempo del controllo metabolico in persone con DM2 sottoposte a un modello specifico di educazione strutturata. Lo studio è durato un anno e ha coinvolto 104 persone con DM2 non in trattamento insulinico, con durata di malattia tra i 4 e i 17 anni. L'intervento consisteva in un programma di educazione strutturata in gruppo (8-10 soggetti, durata di 8 ore, tenuto in 4 sessioni settimanali da un infermiere-educatore specificamente formato) basato sul modello della *Latin American Diabetes Association PEDNID-LA*, che prevedeva partecipazione attiva e condivisione di esperienze. Gli argomenti formativi includevano aspetti di auto-cura (alimentazione, esercizio fisico, autogestione e cura del piede) e conoscenze sul diabete (segni e sintomi, test di laboratorio, complicanze e loro prevenzione). Al gruppo di controllo è stata offerta l'assistenza standard prevista dalla struttura. Gli outcome rilevati sono stati la glicemia a digiuno, il livello di HbA1c, il peso, la circonferenza vita, la pressione arteriosa e i livelli plasmatici di lipidi a 1, 4, 8 e 12 mesi. Le conoscenze dei partecipanti sono state rilevate al tempo zero e al termine dell'intervento educativo (1 mese) mediante un questionario standardizzato e validato composto di 20 *item*. Dei 121 pazienti eleggibili, 104 sono stati inclusi nello studio. I 17 esclusi non differivano, al tempo zero, dai 104 volontari. I partecipanti erano uomini e donne in proporzioni simili, per il 91% di origini europee, con un'età media di 59 anni. Il gruppo d'intervento è passato da un valore basale di HbA1c di $6,8 \pm 1,5\%$ a $6,5 \pm 1,3\%$ in un anno, con il massimo miglio-

ramento a 4 mesi ($6,4 \pm 1,0\%$). Le riduzioni dei livelli di HbA1c erano associati a un'aumentata conoscenza del diabete e dell'auto-gestione. Nel gruppo di controllo, invece, i livelli di HbA1c sono aumentati progressivamente fino all'8° mese, mantenendosi in seguito stabili (valore basale $6,7 \pm 1,4\%$, a 1 anno $6,9 \pm 1,4\%$). Le differenze tra i due gruppi sono rimaste significative anche dopo verifica dei potenziali fattori di confondimento. Tra i limiti dello studio va ricordato che i soggetti coinvolti non sono rappresentativi della popolazione generale di persone con DM2; si tratta infatti di un gruppo selezionato e verosimilmente molto motivato che accede spontaneamente ai diversi servizi offerti e questo può in parte spiegare il buon livello di controllo metabolico riscontrato in entrambi i gruppi alla rilevazione basale. I risultati suggeriscono, comunque, che un programma educativo strutturato e di gruppo possa migliorare i livelli di HbA1c in pazienti con un buon controllo glicemico. Le differenze associate all'effetto dell'intervento educativo si riducono con il trascorrere del tempo, pur rimanendo statisticamente significative; per questo gli autori concludono che un programma sistematico di educazione possa indurre cambiamenti comportamentali e aiutare a migliorare il controllo glicemico solo se vengono effettuati rinforzi educativi periodici.

Dai dati disponibili in letteratura il fattore maggiormente associato a una riduzione della HbA1c sembra essere il tempo di contatto con l'educatore [Norris 2002]. Lo studio di Scain suggerisce che 8 ore di contatto con un educatore in piccoli gruppi possa portare a una riduzione di HbA1c pari a 0,41%, in linea con le stime ottenute da studi precedenti (23,6 ore sono necessarie a produrre una riduzione della HbA1c pari a 1%) [Norris 2002].

L'RCT multicentrico **ROMEO** [Trento 2010] si proponeva di valutare la riproducibilità di un intervento educativo di gruppo [Trento 2004] in 13 diverse strutture ospedaliere italiane durante un follow-up di 4 anni. Un totale di 815 pazienti con DM2 non in trattamento insulinico, con diagnosi di malattia da oltre 1 anno ed età <80 anni sono stati randomizzati in due bracci: uno sottoposto a intervento educativo di gruppo - *group care* (incontri trimestrali tenuti dai medesimi operatori in 7 sessioni di un'ora ciascuna nell'arco di 2 anni) e

uno sottoposto a trattamento individuale usuale. Le sessioni educative erano prevalentemente basate su lavoro di gruppo, attività manuali, *problem solving*, simulazioni di situazioni di vita reale e *role playing*. I valori di HbA1c sono stati rilevati ogni 3 mesi. Tutti i pazienti del gruppo d'intervento hanno ricevuto almeno una visita individuale all'anno, ogni volta che fosse ritenuto necessario dagli operatori o su richiesta. Gli operatori sanitari sono stati formati relativamente ai principi dell'educazione degli adulti e al programma educativo, e sono stati supportati per l'implementazione di *group care* nel proprio contesto clinico. Due centri non hanno completato lo studio, con una perdita del 25% di casi (n. 106) e 32% di controlli (n. 128) che, tuttavia, non differivano sostanzialmente nei valori basali. I risultati a 4 anni suggeriscono un miglioramento di tutti i parametri considerati (tra cui HbA1c) per i pazienti del gruppo d'intervento mentre nel gruppo di controllo i valori sono rimasti stabili o sono peggiorati. Gli autori considerano l'educazione di gruppo come un intervento educativo trasferibile, di provata efficacia e la cui adozione non comporterebbe un carico di lavoro supplementare ma piuttosto una riallocazione di compiti, ruoli e risorse e un cambiamento di atteggiamento da parte degli operatori (da un approccio tradizionale di tipo prescrittivo a un approccio più empatico e facilitante). Considerando che l'esportabilità del modello educativo in diversi centri era l'obiettivo dello studio, la scelta della riduzione della HbA1c da 8,0% a 7,5% come outcome primario sembra limitativa. Nell'interpretare le conclusioni di questo studio, in particolare la loro trasferibilità e generalizzabilità, va ricordato inoltre che quasi un terzo dei pazienti è stato perso durante il follow-up.

In conclusione gli studi clinici considerati confermano l'efficacia di interventi educativi strutturati e di counselling, siano essi gestiti da professionisti in ambito psicologico (psicologi, counsellor), da educatori o da altri professionisti debitamente formati (ad es. professionisti sanitari o dell'attività fisica). Gli interventi, in forma individuale, di gruppo o mista, sono efficaci sia in persone con buon controllo glicemico sia in persone obese e con comorbidità multiple. L'efficacia del-

la *peer education* non è confermata a causa delle limitazioni metodologiche degli studi presi in esame. Tuttavia, per il suo potenziale in termini di trasferibilità, sostenibilità e di raggiungimento della popolazione target l'intervento di *peer education* dovrebbe essere oggetto di ulteriore ricerca. L'efficacia in termini di riduzione di HbA1c è correlata sia all'intensità sia alla durata dell'intervento. Poiché l'effetto positivo tende a diminuire con il trascorrere del tempo, sembra opportuno prevedere rinforzi educativi periodici.

Raccomandazione

Un processo educativo continuo e strutturato, per promuovere competenza e capacità nella gestione della malattia e della qualità di vita, è raccomandato per le persone con diabete tipo 2 e per il contesto socio-familiare.

Raccomandazione **“forte”**, qualità complessiva degli studi **“molto bassa”**.

INDICATORE	FREQUENZA MINIMA CONSIGLIATA DEI CONTROLLI
Misurazione dell'HbA1c	Ogni 3-4 mesi (semestrale in presenza di un buon controllo)

Nota: l'educazione strutturata è parte integrante di un processo educativo continuo e include aspetti di self management e di self care.

L'educazione, strumento fondamentale della cura, è parte integrante della formazione e della responsabilità di ogni operatore preposto all'assistenza della persona con diabete. Ma l'educazione deve essere considerata anche come uno “strumento di sistema” che deve garantire, da parte delle agenzie fondamentali che operano nel campo della salute, lo sviluppo di specifici programmi di educazione strutturata. Tali programmi devono essere:

- pertinenti con le caratteristiche individuali dei pazienti ed in grado di adattarsi alle diverse fasi della storia naturale della malattia ed ai differenti fabbisogni ad essa connessi,
- coerenti con il disegno assistenziale del sistema,
- condivisi con i pazienti e con le loro associazioni rappresentative già a partire dalla fase di pianificazione,
- inseriti all'interno di un percorso assistenziale “globale”, nel quale l'educazione rappresenta una delle leve principali di cura complessiva del paziente e l'educazione terapeutica ne costituisce una componente fondamentale,
- mirati a promuovere nella persona maggiore sicurezza e conseguente migliore inserimento nel proprio contesto familiare e sociale, maggiori competenze e conseguente maggiore capacità a salvaguardare il proprio benessere e a convivere con la condizione diabetica, maggiore abilità ad autogestire, proattivamente e reattivamente tale condizione adottando comportamenti che promuovano la salute, prevenendo le complicanze e sapendo gestire i momenti critici.

GLOSSARIO

Nell'elenco che segue sono descritti sinteticamente alcuni interventi di educazione strutturata indicati con termini che volutamente non sono stati tradotti in italiano, in quanto abitualmente conosciuti anche nel nostro Paese con la denominazione originale inglese. La descrizione degli interventi è necessariamente generica poiché negli articoli originali esaminati in questo documento non sempre essi sono presentati in modo dettagliato.

Problem solving. Consiste nell'analisi di una situazione problematica e nell'esplorazione delle possibili soluzioni per arrivare alla scelta e alla realizzazione di quella che presenta i maggiori vantaggi.

Enlisting social support. Intervento che prevede il coinvolgimento attivo dei familiari o di persone vicine al soggetto, partendo dall'ipotesi che queste persone giochino un ruolo determinante per il successo terapeutico.

Goal setting. Abilità che consiste nel porsi consapevolmente specifici obiettivi, valutando i risultati dei propri comportamenti in relazione ad essi. Viene spesso associata al problem solving e all'auto-monitoraggio dei comportamenti.

Role playing. Metodo che consente alle persone di fare esperienza diretta di una situazione reale nell'ambito di un contesto protetto. È solitamente seguito da un momento di riflessione in gruppo e di integrazione su aspetti emotivi e cognitivi.

Self care. Processo di responsabilizzazione delle persone relativamente al proprio benessere. Comprende: mantenersi allenati e in salute, sia fisicamente sia mentalmente; prevenire attivamente malattie e incidenti; utilizzare al meglio le medicine nel trattamento dei disturbi minori.

Self management. Si riferisce specificamente al convivere con una malattia di lunga durata, e si definisce come "l'abilità individuale a gestire i sintomi, la terapia, le conseguenze fisiche e psico-sociali e le modifiche degli stili di vita legate a una malattia cronica". Il Self management è parte del Self care.

Bibliografia

- Alam R, Sturt J, Lall R, Winkley K. An updated meta-analysis to assess the effectiveness of psychological interventions delivered by psychological specialists and generalist clinicians on glycaemic control and on psychological status. *Patient Education and Counseling* 2009; 75: 25-36
- Cade JE, Kirk SF, Nelson P et al. Can peer educators influence healthy eating in people with diabetes? Results of a randomized controlled trial. *Diabet Med* 2009; 26: 1048-1054.
- Duke S-AS, Colagiuri S, Colagiuri R. Individual patient education for people with type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009, Issue 1. Art. No.: CD005268. DOI: 10.1002/14651858.CD005268.pub2
- Ismail K, Winkley K, Rabe-Hesketh S. Systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials of psychological interventions to improve glycaemic control in patients with type 2 diabetes. *Lancet* 2004; 363: 1589-97.
- Norris SL, Lau J, Smith SJ et al. Self-management education for adults with type 2 diabetes: a meta-analysis of the effect on glycaemic control. *Diabetes Care* 2002; 25: 1159-1171.
- Scain SF, Friedman R, Gross JL. A structured educational program improves metabolic control in patients with type2 diabetes: a randomized controlled trial. *Diabetes Educ.* 2009 Jul-Aug; 35(4): 603-11.
- Trento M, Passera P, Borgo E et al. A 5-year randomized controlled study of learning problem solving ability and quality of life modifications in people with type 2 diabetes managed by group care. *Diabetes Care* 2004;27:670-675
- Trento M, Gamba S, Gentile L et al. Rethink Organization to iMprove Education and Outcomes (ROMEIO). A multicenter randomized trial of lifestyle intervention by group care to manage type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2010 April; 33(4): 745-747.
- Wing RR. Long-term effects of a lifestyle intervention on weight and cardiovascular risk factors in individuals with type 2 diabetes mellitus: for-year results of the Look AHEAD trial. *Arch Intern Med* 2010; 170(17): 1566-1575.

GRADE tavole sinottiche

Autori: AG, FN

Data: Novembre 2010

QUESITO: L'educazione strutturata delle persone adulte con diabete tipo 2 migliora gli esiti della malattia?

Contesti: Studi condotti in Europa, USA, Canada, Cina, Australia, Giappone, America Latina

Durata degli studi: 1 mese - 4 anni

Paziente o popolazione: adulti con diabete mellito tipo 2

Revisioni sistematiche

- Alam R, Sturt J, Lall R, Winkley K. An updated meta-analysis to assess the effectiveness of psychological interventions delivered by psychological specialists and generalist clinicians on glycaemic control and on psychological status. *Patient Educ Couns* 2009; 75: 25-36.
- Duke SA, Colagiuri S, Colagiuri R. Individual patient education for people with type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2009 Jan 21: CD005268

VALUTAZIONE DELLA QUALITÀ

STUDI (REF.)	DISEGNO DELLO STUDIO	VALIDITÀ	INCOERENZA	TRASFERIBILITÀ	IMPRECISIONE	ALTRE CONSIDERAZIONI
--------------	----------------------	----------	------------	----------------	--------------	----------------------

Raggiungimento/mantenimento del valore target di HbA1c

Intervento educativo erogato da clinici generalisti o specialisti psicologi vs. cura usuale*

Alam 2009	RS di RCTs 19/35	Limitazioni molto gravi ¹		Maggiore incertezza ¹⁰		
-----------	---------------------	--------------------------------------	--	-----------------------------------	--	--

Intervento educativo erogato da specialisti psicologi vs. cura usuale

Alam 2009	RS di RCTs 9/35	Limitazioni molto gravi ¹	Maggiore	Maggiore incertezza ²		
-----------	--------------------	--------------------------------------	----------	----------------------------------	--	--

Intervento educativo erogato da clinici generalisti vs. cura usuale*

Alam 2009	RS di RCTs 9/35	Limitazioni molto gravi ¹	Maggiore			
-----------	--------------------	--------------------------------------	----------	--	--	--

Intervento educativo individuale vs. cura usuale (follow up 12-18 mesi)*

Duke 2009	RS di RCTs 4/9		Maggiore	Maggiore incertezza ³	Imprecisione grave ¹¹	
-----------	-------------------	--	----------	----------------------------------	----------------------------------	--

Intervento educativo individuale vs. cura usuale (follow up 6-9 mesi)*

Duke 2009	RS di RCTs 3/9		Maggiore	Maggiore incertezza ³	Imprecisione grave ¹¹	
-----------	-------------------	--	----------	----------------------------------	----------------------------------	--

Studi randomizzati controllati

- Cade JE, Kirk SF, Nelson P et al. Can peer educators influence healthy eating in people with diabetes? Results of a randomized controlled trial. *Diabet Med* 2009; 26:1048-1054.
- Scain SF, Friedman R, Gross JL. A structured educational program improves metabolic control in patients with type 2 diabetes: a randomized controlled trial. *Diabetes Educ* 2009; 35: 603-611.
- Trento M, Gamba S, Gentile L et al. Rethink Organization to iMprove Education and Outcomes (ROMEIO): a multicenter randomized trial of lifestyle intervention by group care to manage type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2010; 33: 745-747.
- Wing RR. Long-term effects of a lifestyle intervention on weight and cardiovascular risk factors in individuals with type 2 diabetes mellitus: four-year results of the Look AHEAD trial. *Arch Intern Med* 2010; 170: 1566-1575.

SOMMARIO DEI RISULTATI

N PAZIENTI INCLUSI		EFFETTO		
INTERVENTO IN STUDIO	INTERVENTO CONVENZIONALE	RELATIVO (IC 95%)	ASSOLUTO	QUALITÀ
Non riportato	Non riportato		Differenza media pesata in unità assolute di HbA1c: -0,54% (da -0,83 a -0,23%)	Molto bassa
Non riportato	Non riportato		Differenza media pesata in unità assolute di HbA1c: -0,57% (da -1,02 a -0,01%)	Molto bassa
Non riportato	Non riportato		Differenza media pesata in unità assolute di HbA1c: -0,27% (da -1,00 a -0,01%)	Bassa
318	314		Differenza media pesata in unità assolute di HbA1c: -0,08 (da -0,25 a 0,08)	Bassa
157	138		Differenza media pesata in unità assolute di HbA1c: -0,23 (da -0,49 a 0,03)	Bassa

segue

(Segue) VALUTAZIONE DELLA QUALITÀ

STUDI (REF.)	DISEGNO DELLO STUDIO	VALIDITÀ	INCOERENZA	TRASFERIBILITÀ	IMPRECISIONE	ALTRE CONSIDERAZIONI
<i>Intervento educativo individuale* vs. educazione di gruppo (follow up 12-18 mesi)</i>						
Duke 2009	RS di RCTs 2/9			Maggiore incertezza ³	Imprecisione grave ¹¹	
<i>Peer education** vs. cura usuale</i>						
Cade 2009	RCT	Limitazioni molto gravi ⁴		Maggiore incertezza ⁵		
<i>Programma intensivo sugli stili di vita vs. cura usuale*** (follow up 4 anni)</i>						
Wing 2010 (Look AHEAD)	RCT			Maggiore incertezza ⁶		
Scain 2009	RCT	Limitazioni molto gravi ⁷		Maggiore incertezza ⁸	Imprecisione grave ¹¹	
Trento 2010	RCT	Gravi limitazioni ⁹				
Trento 2010	RCT	Gravi limitazioni ⁹				

NOTE

- * Clinici generalisti: MMG, specialisti diabetologi, infermieri, dietisti, terapisti occupazionali
- ** Gruppo sperimentale: "peer education" con formazione dei formatori nell'ambito dello "Expert Patients Programme". Gruppo di controllo: singoli incontri con un dietista
- *** Gruppo sperimentale: programma "ILI": modificazioni di dieta e attività fisica mirate a ottenere un calo ponderale di almeno 7% dopo un anno, mantenendolo negli anni successivi. Attività fisica (attività simili al camminare a passo veloce): obiettivo di almeno 175 minuti a settimana. Sono state implementate strategie comportamentali (self-monitoring, goal setting, soluzione di problemi). Gruppo di controllo (DSE, usual care): 3 sessioni di gruppo all'anno, seguendo un protocollo standardizzato focalizzato su dieta, attività fisica e supporto sociale. Non fornite informazioni sulle strategie comportamentali; i partecipanti non venivano pesati in ogni sessione.
- [§] L'intervento strutturato era basato sul "Latin American Diabetes Association program for health care providers (Programa de Educación del Diabético No Insulinodependiente de Latioamerica; PEDNID-LA)". Consiste di 4 incontri di 2 ore ciascuno a un gruppo di 8-10 pazienti
- ^{§§} Intervento educativo di gruppo: 7 incontri di un'ora nell'arco di 2 anni. Lavoro di gruppo, attività manuali, soluzione di problemi, simulazioni nella vita reale e role-playing. Almeno un controllo clinico all'anno, o programmato dall'operatore, o su richiesta del paziente.

SOMMARIO DEI RISULTATI

N PAZIENTI INCLUSI		EFFETTO		
INTERVENTO IN STUDIO	INTERVENTO CONVENZIONALE	RELATIVO (IC 95%)	ASSOLUTO	QUALITÀ
58	54		Differenza media pesata in unità assolute di HbA1c: -0,03 (da -0,02 a 0,08)	Molto bassa
162	155		Differenza media pesata in unità assolute di HbA1c: -0,03 (da -0,02 a 0,08)	Molto bassa
2575 (variazione media HbA1C: -0,36)	2570 (variazione media HbA1C: -0,09)		Differenza media HbA1c (dopo 4 anni): -0,27 (da -0,32 a -0,22)	Moderata
52 ^s HbA1C basale: 6,8±1,5 HbA1C a 1 anno: 6,5±1,3	52 HbA1C basale: 6,7±1,4 HbA1C a 1 anno: 6,9±1,4	Analisi multivariata che mostra differenze statisticamente significative tra i due gruppi a 4, 8 e 12 mesi (senza misure di associazione)		Molto bassa
420 ^{ss} (HbA1C ≤7% +7,2% dopo 4 anni)	375 (HbA1C ≤7,0% -27,2% dopo 4 anni)	OR: 29,4 (14,2-60,8)		Bassa
420 ^{ss} (HbA1C ≤6,5% -5,2% dopo 4 anni)	375 (HbA1C ≤6,5% 0% dopo 4 anni)	OR: 82,08 (11,1-616,5)		Bassa

1. Su 35 studi inclusi nella revisione solo uno ha ricevuto il punteggio qualitativo massimo; 26 hanno ricevuto il punteggio minimo e solo 4 studi hanno riportato i risultati di una analisi "intention to treat"
2. Un intervento educativo erogato da parte di psicologi, psichiatri o psicoterapisti è di difficile trasferibilità su vasta scala, al di fuori di un setting sperimentale. Inoltre, il tipo di interventi erogati era molto variabile (terapia cognitiva, tecniche di rilassamento, "problem solving", "counselling", ecc.)
3. Interventi complessi ed eterogenei
4. Molto tempo trascorso tra la fase di randomizzazione e la raccolta dei dati baseline con conseguenti dropout e possibili effetti sul bilanciamento tra gruppo di intervento e di controllo nelle rilevazioni di baseline. Possibile bias di selezione (arruolamento su base volontaria e successiva randomizzazione). Consistente proporzione di dropouts nel gruppo di intervento (55% di rispondenza al follow up dei 6 mesi vs 77% del gruppo di controllo)
5. Intervento di formazione dei "peer educators" nell'ambito di un programma nazionale di informazione ai pazienti
6. I pazienti venivano pagati 100 dollari all'anno per completare gli accertamenti
7. Analisi "per-protocol" anziché ITT
8. Studio svolto in ospedale universitario specialistico su un campione non rappresentativo di pazienti diabetici
9. Scarsa congruenza tra gli obiettivi dello studio (esportabilità del modello educativo in diversi centri) e scelta dell'outcome primario (riduzione della HbA1c da 8,0% a 7,5%); possibile "contaminazione" dei controlli; molti pazienti persi al follow up (106/420 nel gruppo di intervento e 128/375 nel gruppo di controllo)
10. In 6/35 studi non viene specificato quale figura eroga l'intervento educativo
11. Campione di ridotte dimensioni

Quesito

La riduzione della colesterolemia riduce l'incidenza di eventi cardiovascolari negli adulti con diabete mellito tipo 2?

Gli outcome in risposta al quesito, giudicati dal gruppo di lavoro di importanza critica per la decisione, sono stati:

- efficacia controllo lipidemico intensivo su *end point composito* (IMA + ictus) e/o (IMA + ictus + rivascolarizzazione) e/o (IMA + ictus + arteriopatia periferica) e/o (IMA + ictus + mortalità cardiovascolare)
- efficacia controllo lipidemico intensivo su *infarto miocardico*
- efficacia controllo lipidemico intensivo su *ictus cerebrale ischemico*
- efficacia controllo lipidemico intensivo su *mortalità cardiovascolare*.

Sono state reperite due revisioni sistematiche [Costa 2006, Vijan 2004] di RCT sull'efficacia del controllo lipidemico intensivo nel ridurre le complicanze macrovascolari del diabete mellito tipo 2.

La metanalisi di Costa [Costa 2006], con bibliografia aggiornata al 2004, ha valutato l'efficacia dei trattamenti farmacologici ipolipemizzanti in persone con e senza diabete mellito tipo 2 relativamente a eventi coronarici maggiori (outcome primario composito includente morte da causa coronarica, IMA non fatale o procedure di rivascolarizzazione miocardica) e ad altri outcome secondari (morte da causa coronarica, IMA non fatale, procedure di rivascolarizzazione, ictus, variazioni nella concentrazione plasmatica dei lipidi). Sono stati considerati RCT in doppio cieco che confrontavano un farmaco ipocolesterolemizzante/ipolipemizzante con il placebo, in prevenzione primaria o secondaria, con diabetici e non diabetici in entrambi i bracci e un follow up di almeno 3 anni.

Dei 12 studi inclusi nell'analisi 6 riportavano dati in prevenzione primaria (N=10.703 diabeti-

ci e N=30.920 non diabetici) e 8 in prevenzione secondaria (N=5441 diabetici e 33.626 non diabetici); gli studi PROSPER e HPS riportavano dati di prevenzione sia primaria che secondaria. Tuttavia nello studio HPS i dati relativi ai diabetici compaiono solo nelle analisi relative all'outcome primario (composito) e le frequenze di singoli eventi vascolari non vengono specificate.

L'efficacia dei trattamenti ipolipemizzanti nei diabetici è almeno pari a quella dimostrata tra i non diabetici. In prevenzione primaria l'RR per eventi coronarici maggiori tra i diabetici è del 21% (IC 95% 11-30), mentre nei non diabetici del 23% (IC 95% 12-33). In prevenzione secondaria l'RR di eventi coronarici maggiori tra i diabetici e non diabetici è rispettivamente del 21% (IC 95% 10-31) e del 23% (IC 95% 19-26). In prevenzione primaria la ARR è simile, sia per i diabetici che per i non diabetici (2% in entrambi i gruppi, con IC 95% da 0 a 4 e da 1 a 2 rispettivamente). In prevenzione secondaria l'utilizzo di ipolipemizzanti ha mostrato una ARR molto maggiore: 7% (IC 95% 3-11) nei diabetici e 5% nei non diabetici (IC 95% 4-6). Gli outcome secondari sono stati analizzati solo in pazienti che avevano già avuto episodi vascolari all'anamnesi (prevenzione secondaria).

L'analisi ha tenuto conto della eterogeneità rilevata tra i risultati dei singoli studi rispetto ad alcuni outcome; ciò potrebbe aver indotto una sottostima delle differenze osservate in termini di effetto terapeutico.

I risultati di questa metanalisi sono congrui con quelli di una precedente metanalisi incentrata solo su diabetici che aveva incluso i medesimi RCT [Vijan 2004].

Sono stati identificati 5 RCT [HPS 2002, Colhoun 2004, Gaede 2003, FIELD 2005, Sever 2005].

L'RCT in doppio cieco HPS [HPS 2002] ha valutato l'efficacia della simvastatina in aggiunta ai trattamenti abituali nella prevenzione primaria e secondaria di eventi cardiovascolari in pazienti con diabete mellito tipo 2; 5963 diabetici (età media 62 anni, 70% maschi) e 14.573 non diabetici ma con arteriopatia occlusiva (età media 65 anni, 78% maschi) sono stati randomizzati a

ricevere simvastatina 40 mg/die, senza aggiustamenti in base ai livelli lipidemici (N=10.269) o placebo (N=10.267). I pazienti dello studio avevano caratteristiche molto simili ai pazienti ambulatoriali reali: in gran parte affetti da comorbilità (ipertensione arteriosa, vasculopatie) e trattamenti farmacologici multipli in corso. Outcome principali considerati: primo evento coronarico maggiore (IMA non fatale o decesso da cause coronariche) e primo evento vascolare maggiore (evento coronarico maggiore, ictus o rivascolarizzazione). I risultati complessivi (su diabetici e non) mostrano che il trattamento con simvastatina produce una riduzione significativa dell'incidenza di primo IMA non fatale o morte da causa coronarica (RR 0,73; IC 95% 0,67-0,79), dell'incidenza di ictus (RR 0,75; IC 95% 0,66-0,85), rivascolarizzazione (RR 0,76; IC 95% 0,70-0,83) e di eventi vascolari maggiori (RR 0,76; IC 95% 0,72-0,81). Nel presentare i dati relativi agli outcome secondari dei diabetici non viene specificata la frequenza di pregressi episodi vascolari.

Nell'RCT in doppio cieco britannico-irlandese CARDS [Colhoun 2004] di prevenzione primaria, 2838 pazienti con diabete di tipo 2 (età 40-75 anni, media 62 anni) senza precedenti malattie cardiovascolari, ipertrigliceridemia o ipercolesterolemia, e con almeno un fattore di rischio tra retinopatia, ipertensione, albuminuria o abitudine al fumo, sono stati randomizzati a placebo (N=1410) o atorvastatina 10 mg/die (N=1428). L'indicatore di esito principale era il tempo di comparsa del primo tra i seguenti eventi: coronaropatia acuta, rivascolarizzazione coronarica o ictus.

Lo studio è stato sospeso due anni prima del termine previsto per eccesso di beneficio del trattamento di atorvastatina rispetto al placebo: in un arco di tempo mediano di 3,9 anni la terapia con atorvastatina aveva ridotto del 37% il rischio di un evento cardiovascolare maggiore (RR 0,63; IC 95% 0,48-0,83).

Nella tavola sinottica lo studio non compare nella sezione relativa all'outcome combinato in quanto l'outcome composito considerato dal CARDS non include la mortalità cardiovascolare.

L'RCT danese in aperto STENO 2 [Gaede 1999, Gaede 2003] ha confrontato gli effetti di un trattamento intensivo multifattoriale rispetto a quello convenzionale in pazienti con diabete mellito tipo 2 e microalbuminuria. Il trattamento intensivo multifattoriale comprendeva, oltre ad interventi sugli stili di vita (dieta, esercizio fisico, astensione dal fumo) ed aggiunta costante di farmaci per il controllo dei fattori di rischio vascolare (ace-inibitori o antagonisti del recettore-angiotensina II, aspirina, supplementazione plurivitaminica antiossidante) anche l'obiettivo di mantenere con fibrati la trigliceridemia al di sotto di 150 mg/dl e con statine il colesterolo totale al di sotto di 190 mg/dl (gli arruolati fino al 1999) o di 170 mg/dl (gli arruolati dopo il 1999). Il trattamento convenzionale era quello praticato dagli MMG, secondo le indicazioni dell'Associazione Medica Danese, con lo scopo di mantenere gli stessi fattori di rischio vascolari all'interno di parametri meno stringenti, tra cui la trigliceridemia al di sotto di 195 mg/dl (gli arruolati fino al 1999) o di 180 mg/dl (gli arruolati dopo il 1999), e con statine il colesterolo totale al di sotto di 250 mg/dl (gli arruolati fino al 1999) o di 190 mg/dl (gli arruolati dopo il 1999).

Lo studio aveva come outcome primario la combinazione di decesso per cause cardiovascolari, IMA o ictus non fatale, procedure di rivascolarizzazione e amputazioni. Gli outcome secondari erano l'incidenza di nefropatia diabetica o la comparsa/progressione di retinopatia o neuropatia diabetica.

Le caratteristiche della popolazione (160 pazienti) erano le seguenti: frequenza maschi tra 70 e 79%, età media 55 anni, durata media di diabete 6 anni, BMI medio tra 29 e 30 negli uomini e 29 e 31 nelle donne, 30% fumatori, livello medio di glicemia a digiuno 185 mg/dL e HbA1c 8,5%, 213 mg/dL di colesterolo totale, il 33% in terapia anti-ipertensiva, il 23% con retinopatia, il 27% con neuropatia, il 20% con cardiopatia ischemica. Gli esiti clinici relativi alle complicanze microvascolari sono stati pubblicati in due successivi articoli, rispettivamente dopo 4 [Gaede 1999] e 8 anni di follow up. Nella compilazione delle tavole sinottiche abbiamo tenuto conto solo dei risultati a 8 anni [Gaede 2003].

Dopo un follow up medio di 7,8 anni lo studio ha dimostrato che un approccio multifattoriale consente una riduzione dell'RR di malattia cardiovascolare pari al 53% (IC 95% 27-76) e una ARR del 20%.

L'RCT in doppio cieco FIELD [FIELD 2005] ha valutato l'uso del fenofibrato nella riduzione degli eventi cardiovascolari in pazienti con diabete mellito tipo 2, con o senza precedente evento cardiovascolare. Il campione era composto da 9795 pazienti con diabete di tipo 2, età media 62 anni, 63% maschi, 22% con precedente evento cardiovascolare, il 59% con basso livello di HDL (<39 mg/dL negli uomini, <49 mg/dL nelle donne) ed il 52% alto livello di trigliceridemia (>150 mg/dL). La durata mediana del follow up è stata di 5 anni. Entro tale termine il 10% dei pazienti del braccio placebo aveva abbandonato il trattamento assegnato, così come l'11% dei pazienti del braccio fenofibrato; inoltre il 17% dei pazienti del braccio placebo e l'8% dei pazienti del braccio fenofibrato avevano iniziato un qualsiasi trattamento con altro farmaco dislipidemico (per lo più una statina). Rispetto all'outcome primario (qualsiasi evento coronarico fatale e non fatale) non si sono osservate differenze di rischio nei due gruppi a confronto. I risultati hanno mostrato una significativa RRR degli IMA non fatali (24%; IC 95% 6-38), delle rivascolarizzazioni coronariche (21%; IC 95% 7-32) e della totalità degli eventi cardiovascolari (11%, IC 95% 1-20) a vantaggio del trattamento con fenofibrato. Infine, dall'analisi per sottogruppi è emerso che la totalità degli eventi cardiovascolari è risultata ridotta nel solo sottogruppo degli individui in prevenzione primaria (ARR 1,9% a favore del fenofibrato, $p < 0,001$) e non in quelli in prevenzione secondaria (ARR 0,4% a sfavore del fenofibrato, $p = 0,85$).

L'RCT in aperto (con valutazione in cieco degli esiti) ASCOT-LLA [Sever 2005] è un braccio dell'RCT ASCOT sul trattamento anti-ipertensivo che ha valutato l'effetto dell'atorvastatina rispetto al placebo nella riduzione di eventi cardiovascolari in pazienti ipertesi con colesterolemia totale ≤ 250 mg/dL, in prevalenza (90%) senza precedenti eventi cardiovascolari. Sul totale di 10.305 pazienti, 2532 erano diabetici, 76% dei

quali era di sesso maschile, età media 64 anni. A 3,3 anni di follow up (studio terminato prima dei 5 anni previsti) non si sono osservate differenze di rischio di comparsa dell'outcome primario (qualsiasi evento coronarico, fatale e non fatale) (ARR 0,6% n.s.). È stata invece osservata una differenza nel rischio di comparsa di qualsiasi evento vascolare a vantaggio del gruppo in trattamento con atorvastatina (RRR 23%; IC 95% 2-39).

Nota: In generale esistono problemi di trasferibilità dei risultati della ricerca scientifica alla popolazione italiana dal momento che gli studi sono stati condotti in popolazioni con un rischio cardiovascolare di base più elevato di quello della popolazione italiana (vedi il Progetto Cuore dell'Istituto Superiore di Sanità: www.cuore.iss.it).

OUTCOME

OUTCOME COMPOSITO: INFARTO MIOCARDICO, ICTUS ISCHEMICO, RIVASCOLARIZZAZIONE, MORTALITÀ VASCOLARE

Dalla metanalisi [Costa 2006] risulta che 5 studi su 6 di prevenzione primaria (N=10838 pazienti) hanno mostrato una riduzione del rischio di sviluppare l'end point composito (pooled RR 0,79; IC 95% 0,67-0,89) (NNT=37 IC 95% 24-75) su un periodo medio pesato di 4,5 anni. I risultati dei singoli studi non sono statisticamente eterogenei.

Sette studi su 8 di prevenzione secondaria (N=5441 pazienti) hanno mostrato una riduzione del rischio di sviluppare l'end point composito (pooled RR 0,79; IC 95% 0,69-0,90) (NNT=15; IC 95% 11-24) su un periodo medio pesato di 5,1 anni. I risultati dei singoli studi sono statisticamente eterogenei.

Lo studio STENO-2 [Gaede 2003] (N=160 pazienti) ha mostrato una riduzione significativa del rischio di sviluppare l'end point composito (RR 0,47; IC 95% 0,24-0,73) (NNT=5; IC 95% 2-67).

Lo studio FIELD [FIELD 2005] (N=9795 pazienti) ha mostrato una riduzione significativa del rischio di sviluppare l'end point composito

(RR 0,89; IC 95% 0,80-0,99) (NNT=70; IC 95% 36-1053). Tale risultato si è confermato solamente nel sottogruppo di pazienti in prevenzione primaria (RR 0,82 $p < 0,001$) ma non nei pazienti in prevenzione secondaria (RR 1,02 $p = 0,85$).

OUTCOME: INFARTO MIOCARDICO

Dalla metanalisi [Costa 2006] risulta che 4 studi su 4 di prevenzione secondaria (totale pazienti N=1673) hanno mostrato una riduzione del rischio di sviluppare infarto miocardico (pooled RR 0,61; IC 95% 0,38-0,96) (NNT=11; IC 95% 5-141).

Lo studio randomizzato HPS (totale pazienti N=5963) ha riportato una riduzione del rischio di sviluppare infarto miocardico (RR 0,74; IC 95% 0,64-0,86) (NNT=31; IC 95% 21-60).

Lo studio STENO-2 [Gaede 2003] (totale pazienti N=160) ha mostrato una riduzione significativa del rischio di sviluppare l'infarto miocardico (RR 0,29; IC 95% 0,11-0,76) (NNT=7; IC 95% 4-22).

Lo studio CARDS [Colhoun 2004] (totale pazienti N=2838) ha mostrato una riduzione del rischio di sviluppare infarto miocardico (RR 0,64; IC 95% 0,45-0,91) (NNT=53; IC 95% 29-276).

Lo studio ASCOT-LLA [Sever 2005] (totale pazienti N=2532) e lo studio FIELD [FIELD 2005] (totale pazienti N=9795) non hanno mostrato una riduzione significativa del rischio di infarto miocardico.

OUTCOME: ICTUS ISCHEMICO

Dalla metanalisi [Costa 2006] risulta che 4 studi su 4 di prevenzione secondaria (totale pazienti N=2634) hanno mostrato una riduzione del rischio di sviluppare ictus ischemico (pooled RR 0,64; IC 95% 0,49-0,83) (NNT=19; IC 95% 11-50).

Lo studio HPS [HPS 2002] (totale pazienti N=5963) ha riportato una riduzione del rischio di sviluppare ictus ischemico (RR 0,73; IC 95% 0,57, 0,94) (NNT=79; IC 95% 44-379).

Lo studio STENO-2 [Gaede 2003] (totale pazienti N=160) ha mostrato una riduzione significativa del rischio di sviluppare ictus ischemico

(RR 0,15; IC 95% 0,05-0,48) (NNT=5; IC 95% 3-9).

Lo studio CARDS [Colhoun 2004] (totale pazienti N=2838) ha mostrato una riduzione del rischio di sviluppare ictus ischemico (RR 0,52; IC 95% 0,31- 0,89) (NNT=77; IC 95% 42-424).

Lo studio ASCOT-LLA [Sever 2005] (totale pazienti N=2532) e lo studio FIELD [FIELD 2005] (totale pazienti N=9795) non hanno mostrato una riduzione significativa del rischio di ictus ischemico.

OUTCOME: MORTALITÀ CARDIOVASCOLARE

Dalla metanalisi [Costa 2006] risulta che 4 studi su 4 di prevenzione secondaria (totale pazienti N=1673) hanno mostrato una riduzione del rischio di mortalità cardiovascolare (pooled RR 0,70; IC 95% 0,53-0,92) (NNT=19; IC 95% 10-90).

Gli studi STENO-2 [Gaede 2003] (totale pazienti N=160), CARDS [Colhoun 2004] (totale pazienti N=2838), ASCOT-LLA [Sever 2005] (totale pazienti N=2532) e FIELD [FIELD 2005] (totale pazienti N=9795) non hanno mostrato una riduzione significativa della mortalità cardiovascolare.

EFFETTI AVVERSI

La letteratura qui considerata non fornisce stime precise su eventuali differenze nell'incidenza di effetti avversi associati all'uso di ipolipemizzanti in diabetici trattati intensivamente o in modo convenzionale. Mentre nella RS analizzata [Costa 2006] gli indicatori di sicurezza non vengono considerati, nei singoli RCT vengono invece segnalati casi di alterazioni di indici bioumorali probabilmente legate all'uso di ipolipemizzanti, ma le differenze non risultano mai essere statisticamente significative. Ciò può essere spiegato considerando che, in rapporto alla bassa frequenza degli effetti avversi, la numerosità campionaria degli studi è relativamente scarsa per permettere di osservare eventuali differenze.

Non sono state reperite RS sugli effetti avversi del trattamento con ipolipemizzanti nei pazienti con diabete mellito tipo 2. Una recente RS ha valutato sistematicamente le complicanze asso-

ciate a terapia con statine, ma gli autori hanno escluso dall'analisi gli studi focalizzati su specifiche popolazioni di pazienti, tra cui i diabetici [Kashani 2006].

Gli studi sulla popolazione generale mostrano che gli effetti avversi più comunemente associati all'uso di statine sono rappresentati da innalzamenti dei livelli plasmatici di transaminasi (5-10% dei trattati) e disturbi a carico dei muscoli: da mialgie (5-15% dei trattati) a vere miopatie (0,7-5,4% dei trattati). Questi eventi sono dose-dipendenti e generalmente reversibili con la sospensione del trattamento. Un effetto avverso raro ma potenzialmente fatale è la rabdomiolisi, che compare con la frequenza di circa 1 caso ogni 100.000 pazienti trattati con statine, ma può essere più frequente in soggetti con insufficienza renale o ipotiroidismo. Un trattamento concomitante con farmaci che inducono un aumento delle concentrazioni plasmatiche di statine incrementa il rischio di tossicità muscolare; anche il trattamento concomitante con fibrato può essere associato a un aumentato rischio di tossicità muscolare grave (circa 1,2 per mille) [Shek 2001]. In particolare la somministrazione contemporanea di gemfibrozil e una statina è da evitare in quanto può aumentare considerevolmente il rischio di rabdomiolisi. Le associazioni di più farmaci ipolipemizzanti possono rendersi necessarie per il trattamento di gravi iperlipidemie familiari e vanno strettamente monitorate. Anche al di fuori di queste situazioni particolari è comunque indicato sottoporre il paziente a un controllo della funzionalità epatica prima di iniziare il trattamento e, una volta intrapresa la terapia, monitorare periodicamente le transaminasi e le CPK [AIFA 2007].

Anche se non sono disponibili dati ricavati da popolazioni composte esclusivamente da diabetici, è lecito pensare che i dati della popolazione generale sopra descritti siano trasferibili anche ai diabetici.

In assenza di stime precise sulla sicurezza, nei diabetici in trattamento con farmaci ipolipemizzanti è indicato adottare le strategie di monitoraggio sopra descritte.

Raccomandazione

La riduzione della colesterolemia è raccomandata nei adulti con diabete mellito tipo 2.

Raccomandazione “**forte**”, qualità complessiva degli studi “**moderata**”.

INDICATORE	FREQUENZA MINIMA CONSIGLIATA DEI CONTROLLI
Misurazione di: • colesterolemia totale • colesterolo HDL • colesterolo LDL calcolato • trigliceridemia	Annuale

Nota: i dettagli sugli indicatori che verranno utilizzati nei processi di audit sulla gestione integrata dei pazienti con diabete mellito tipo 2 sono oggetto di un documento specifico.

Bibliografia

- AIFA - Agenzia Italiana del farmaco. Guida all'uso dei farmaci sulla base del British National Formulary. <http://www.guidausofarmaci.it/> (accesso 7 marzo 2007).
- Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, et al; CARDS, investigators. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2004; 364: 685-696.
- Costa J, Borges M, David C, Vaz Carneiro A. Efficacy of lipid lowering drug treatment for diabetic and non-diabetic patients: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2006; 332(7550): 1115-1124.
- Gaede P, Vedel P, Larsen N, Jensen GV, Parving HH, Pedersen O. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2003; 348: 383-393.
- Heart Protection Study Collaborative Group - HPS. MRC/BHF Heart Protection Study of cho-

- lesterol lowering with simvastatin in 20,536 Alta-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002; 360: 7-22.
- Kashani A, Phillips CO, Foody JM, Wang Y, Mangalmurti S, Ko DT, Krumholz HM. Risks associated with statin therapy: a systematic overview of randomised clinical trials. *Circulation* 2006; 114(25): 2788-2797.
 - Sever PS, Poulter NR, Dahlof B, Wedel H, Collins R, Beevers G, Caulfield M, Kjeldsen SE, Kristinsson A, McInnes GT, Mehlsen J, Nieminen M, O'Brien E, Ostergren J. Reduction in cardiovascular events with atorvastatin in 2,532 patients with type 2 diabetes: Anglo-Scandinavian Cardiac Outcome Trial-lipid-lowering arm (ASCOT-LLA). *Diabetes Care* 2005; 28: 1151-1157.
 - Shek A, Ferrill MJ. Statin-fibrate combination therapy. *Ann Pharmacother* 2001; 35(7-8): 908-917.
 - The FIELD study investigators. Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 366: 1849-1861.
 - Vijan S, Hayward RA. Pharmacologic lipid-lowering therapy in type 2 diabetes mellitus: background paper for the American College of Physicians. *Ann Intern Med* 2004; 140: 650-658.

GRADE tavole sinottiche

Autori: AVC, FN, LV

Data: Febbraio 2007

Durata degli studi: 3-8 anni

Revisioni sistematiche e RCT:

QUESITO: La riduzione della colesterolemia riduce l'incidenza di eventi cardiovascolari negli adulti con diabete mellito tipo 2?

Paziente o popolazione: adulti con diabete mellito tipo 2

Contesti: Studi condotti in USA, UK, Europa

- Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, et al; CARDS, investigators. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial. Lancet 2004; 364: 685-696.
- Costa J, Borges M, David C, Vaz Carneiro A. Efficacy of lipid lowering drug treatment for diabetic and non-diabetic patients:

VALUTAZIONE DELLA QUALITÀ

STUDI (REF.)	DISEGNO DELLO STUDIO	VALIDITÀ	INCOERENZA	TRASFERIBILITÀ	ALTRE CONSIDERAZIONI
End point composito (infarto miocardico, ictus ischemico, rivascolarizzazione, mortalità vascolare)					
Costa 2006 Prev. primaria	RS di RCT 6/12 studi		Minore ¹	Minore incertezza ^{2,11}	Altro ⁶
Costa 2006 Prev. secondaria	RS di RCT 8/12 studi		Minore ¹	Minore incertezza ^{2,11}	Altro ⁶
Gaede 2003 STENO 2	RCT ³		Minore ¹	Minore incertezza ^{2,4}	
FIELD 2005	RCT		Minore ¹	Minore incertezza ²	
FIELD 2005 Prev. primaria	RCT		Minore ¹	Minore incertezza ²	
FIELD 2005 Prev. secondaria	RCT		Minore ¹	Minore incertezza ²	
Infarto miocardico					
Costa 2006 Prev. secondaria	RS di RCT 4/12 studi		Minore ⁸	Minore incertezza ^{2,11}	Altro ⁷
HPS 2002 Prev. primaria e secondaria	RCT		Minore	Minore incertezza ²	
Gaede 2003 STENO 2	RCT ³		Minore	Minore incertezza ^{2,4}	Altro ⁴

meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2006; 332(7550): 1115-1124.

- Gaede P, Vedel P, Larsen N, Jensen GV, Parving HH, Pedersen O. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2003; 348: 383-393.
- Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20.536 Alta-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002; 360: 7-22.
- Sever PS, Poulter NR, Dahlof B, Wedel H,

Collins R, Beevers G, Caulfield M, Kjeldsen SE, Kristinsson A, McInnes GT, Mehlsen J, Nieminen M, O'Brien E, Ostergren J. Reduction in cardiovascular events with atorvastatin in 2,532 patients with type 2 diabetes: Anglo-Scandinavian Cardiac Outcome Trial-lipid-lowering arm (ASCOT-LLA). *Diabetes Care* 2005; 28: 1151-1157.

- The FIELD study investigators. Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 366: 1849-1861.

SOMMARIO DEI RISULTATI

N. DI PAZIENTI		EFFETTO		
TRATTAMENTO INTENSIVO	TRATTAMENTO CONVENZIONALE	RELATIVO (IC 95%)	ASSOLUTO (95% IC)	QUALITÀ
5453	5385	RR: 0,79 (0,70-0,89)	ARR: 0,02 [range tra studi: 0,00-0,04] NNT: 37 (24-75) in 4,5 anni di follow up medio pesato	Moderata
2720	2721	RR: 0,79 (0,69-0,90)	ARR: 0,07 [range tra studi: 0,03-0,11] NNT: 15 (11-24) in 5,1 anni di follow up medio pesato	Moderata
80	80	RR: 0,47 (0,24-0,73)	NNT=5 (2-67) in 7,8 anni	Moderata
4895	4900	HR: 0,89 (0,80-0,99)	NNT=70 (36-1053) in 5 anni	Moderata
1068	1063	HR: 0,82 (p<0,001 IC non riportato)	ARR 1,9	Moderata
3827	3837	NS		Moderata
828	845	RR: 0,61 (0,38-0,96)	ARR: 0,052 [range tra studi: 0,00-0,18] NNT: 11 (5-141) in 5,0 anni di follow up medio pesato	Moderata
2978	2985	RR: 0,74 (0,64-0,86)	NNT: 31 (21-60)	Moderata
80	80	RR: 0,29 (0,11-0,76)	NNT: 7 (4-22)	Moderata

segue

(Segue) VALUTAZIONE DELLA QUALITÀ

STUDI (REF.)	DISEGNO DELLO STUDIO	VALIDITÀ	INCOERENZA	TRASFERIBILITÀ	ALTRE CONSIDERAZIONI
Infarto miocardico					
Colhoun 2004 CARDS	RCT		Minore	Minore incertezza ²	Altro ⁵
Sever 2005 ASCOT-LLA	RCT ³		Minore	Minore incertezza ²	Altro ¹¹
FIELD 2005	RCT		Minore	Minore incertezza ²	
Ictus ischemico					
Costa 2006 Prev. secondaria	RS di RCT 4/12 studi			Minore incertezza ^{2,11}	
HPS 2002 Prev. primaria e secondaria	RCT		Minore	Minore incertezza ²	
Gaede 2003 STENO 2	RCT ³		Minore	Minore incertezza ^{2,4}	Altro ⁹
Colhoun 2004 CARDS Prev. primaria	RCT		Minore	Minore incertezza ²	Altro ⁵
Sever 2005 ASCOT-LLA	RCT ³		Minore	Minore incertezza ²	Altro ¹⁰
FIELD 2005	RCT		Minore	Minore incertezza ²	
Mortalità cardiovascolare					
Costa 2006 Prev. secondaria	RS di RCT 4/12 studi			Minore incertezza ^{2,11}	
Gaede 2003 STENO 2	RCT ³			Minore incertezza ^{2,4}	
Colhoun 2004 CARDS Prev. primaria	RCT			Minore incertezza ²	Altro ⁵
Sever 2005 ASCOT-LLA	RCT ³			Minore incertezza ²	Altro ¹⁰
FIELD 2005	RCT			Minore incertezza ²	

NOTE

1. Eterogeneità tra i risultati di singoli RCT relativamente all'outcome "eventi coronarici maggiori" in prevenzione secondaria
2. Gli studi sono stati condotti in popolazioni con un rischio cardiovascolare di base più elevato rispetto a quello della popolazione italiana. Inoltre, il sesso femminile è poco o per nulla rappresentato negli studi più datati
3. Studio in aperto con valutazione mascherata degli esiti
4. Popolazione selezionata: solo pazienti con diabete tipo 2 e microalbuminuria
5. Fine anticipata dello studio per eccesso di beneficio a favore della atorvastatina. L'outcome considerato include angina instabile, morte da evento coronarico, arresto cardiaco

Appendice 3. Tavole sinottiche

SOMMARIO DEI RISULTATI				
N. DI PAZIENTI		EFFETTO		
TRATTAMENTO INTENSIVO	TRATTAMENTO CONVENZIONALE	RELATIVO (IC 95%)	ASSOLUTO (95% IC)	QUALITÀ
1428	1410	RR: 0,64 (0,45-0,91)	NNT: 53 (29-276)	Moderata
1258	1274	NS	NS	Moderata
4895	4900	NS	NS	Moderata
1307	1327	RR: 0,64 (0,49-0,83)	ARR: 0,035 [range tra studi: 0,01-0,07] NNT: 19 (11-50) in 5,5 anni di follow up medio pesato	Moderata
2978	2985	RR: 0,73 (0,57-0,94)	NNT: 79 (44-379)	Moderata
80	80	RR: 0,15 (0,05-0,48)	NNT: 5 (3-9)	Moderata
1428	1410	RR: 0,52 (0,31-0,89)	NNT: 77 (42-424)	Moderata
1258	1274	NS	NS	Moderata
4895	4900	NS	NS	Moderata
828	843	RR: 0,70 (0,53-0,92)	ARR: 0,039 [range tra studi: 0,062-0,00] NNT: 19 (10-90) in 5,0 anni di follow up medio pesato	Moderata
80	80	NS		Moderata
1428	1410	NS	NS	Moderata
1258	1274	NS	NS	Moderata
4895	4900	NS	NS	Moderata

Quesito

La riduzione della pressione arteriosa riduce l'incidenza degli eventi cardiovascolari nel paziente adulto con diabete mellito tipo 2?

Gli outcome in risposta al quesito, giudicati dal gruppo di lavoro di importanza critica per la decisione, sono stati:

- efficacia controllo pressorio intensivo su *end point composito* (IMA + ictus) e/o (IMA + ictus + rivascolarizzazione) e/o (IMA + ictus + arteriopatia periferica) e/o (IMA + ictus + mortalità cardiovascolare)
- efficacia controllo pressorio intensivo su *infarto miocardico*
- efficacia controllo pressorio intensivo su *ictus cerebrale ischemico*
- efficacia controllo pressorio intensivo su *mortalità cardiovascolare*.

Sono state reperite due revisioni sistematiche di RCT [Huang 2001, Vijan 2003] e due RCT [Gaede 1999, Gaede 2003, Brenner 2000, Brenner 2001], pubblicati successivamente, sull'efficacia del controllo pressorio intensivo nel ridurre le complicanze macrovascolari del diabete mellito tipo 2.

Il metodo GRADE prevede che, in presenza di due o più revisioni sistematiche sullo stesso argomento, vengano considerati solamente i dati di quella più recente e completa. Tuttavia, la revisione meno recente di Huang et al. [Huang 2001], pur includendo un RCT in meno rispetto alla revisione più recente di Vijan e Hayward [Vijan 2003], effettua, a differenza di quest'ultima, la metanalisi dei risultati sugli outcome di interesse. Pertanto, per rispondere al presente quesito, nelle tavole sinottiche sono stati riportati i dati relativi alla RS meno recente [Huang 2001] aggiungendo poi i soli risultati dell'RCT [Brenner 2000, Brenner 2001] incluso nella revisione più recente [Vijan 2003].

La metanalisi di Huang [Huang 2001], con bibliografia aggiornata al 2000, ha quantificato l'effetto di diversi interventi terapeutici intensivi (abbassamento dei livelli di colesterolo, pressione arteriosa e glicemia), rispetto ad interventi convenzionali, sulla frequenza di eventi cardiovascolari in pazienti con diabete tipo 2. Per quanto riguarda gli interventi sulla pressione arteriosa, sono stati inclusi 6 RCT (N=7572 pazienti in totale). In 4 RCT sono stati confrontati trattamenti intensivi basati su una serie di farmaci specifici (clortalidone, reserpina, atenololo, captopril, nitrendipina, enalapril, idroclortiazide), ed un trattamento convenzionale (trattamento "usuale" o non trattamento o placebo). In un altro RCT sono stati confrontati differenti livelli di riduzione della pressione arteriosa diastolica (≤ 90 mm Hg, ≤ 85 mm Hg e ≤ 80 mm Hg) attraverso l'utilizzo di fenlodipina con eventuali aggiunte di ace-inibitori o beta-bloccanti. Infine, un RCT ha confrontato un solo farmaco (ramipril) con il placebo. Per quanto riguarda il tipo di pazienti inclusi negli studi il range dell'età media era compreso tra 51 e 70 anni, la frequenza di maschi tra 33% e 63%. Inoltre, 5 RCT includevano campioni con livello omogeneo di pressione arteriosa (livello medio 165/94 mmHg) ed un RCT con livello medio inferiore (142/80 mmHg). Infine, rispetto alla frequenza di storia di malattia coronarica, 4 RCT possono essere considerati di prevenzione primaria (frequenza da 0 a 6%), mentre 2 RCT avevano campioni con frequenza di 35% e 60%.

Rispetto all'esito aggregato di qualsiasi evento cardiovascolare, la metanalisi ha mostrato un vantaggio del trattamento intensivo rispetto al convenzionale (RR 0,73; IC 95% 0,57-0,94), corrispondente ad un NNT/anno di 157 (IC 95% 88-726). Anche rispetto agli esiti singoli (mortalità cardiovascolare, infarto miocardico, ictus ischemico) è stato osservato un vantaggio del trattamento intensivo rispetto al convenzionale (rispettivamente RR 0,59; IC 95% 0,49-0,71; RR 0,78; IC 95% 0,67-0,92 e RR 0,65; IC 95% 0,53-0,80).

Non viene riportato il calcolo della eterogeneità statistica tra gli studi.

La revisione di Vijan [Vijan 2003], con bibliografia aggiornata al 2002, ha valutato due ti-

pi di confronti: 1) l'effetto di diversi interventi farmacologici di riduzione della pressione arteriosa rispetto al placebo o l'effetto di due differenti livelli di riduzione della pressione arteriosa, e 2) l'effetto di due classi di farmaci anti-ipertensivi. Per quanto riguarda il primo dei due confronti, l'unico di interesse per il presente documento, sono stati inclusi 8 RCT (N=9874 pazienti in totale). Quattro RCT hanno confrontato gli effetti di un trattamento farmacologico specifico (diuretico tiazidico, calcio-antagonista, ace-inibitore, sartano) rispetto al trattamento "usuale" o placebo. Altri 4 RCT hanno confrontato gli effetti di differenti livelli di riduzione della pressione arteriosa utilizzando una o più classi di farmaci (calcio-antagonista, ace-inibitore, beta-bloccante). Nei diversi studi sono stati inclusi campioni con caratteristiche cliniche disomogenee. Sono stati considerati, infatti, pazienti con o senza ipertensione, con o senza precedente evento cardiovascolare, con o senza malattia renale. Nella revisione sono considerati vari outcome (mortalità totale, qualsiasi evento cardiovascolare, esiti microvascolari) di cui non viene tuttavia effettuata una metanalisi. Rispetto all'esito "qualsiasi evento cardiovascolare" sono state riportate le stime degli RR di 6 su 8 RCT (N=8814 pazienti in totale), il cui range è compreso tra 0,38 (IC 95% 0,20-0,81) e 0,90 (n.s.). Non viene riportato il calcolo della eterogeneità statistica tra gli studi.

L'RCT danese in aperto STENO 2 [Gaede 1999, Gaede 2003] ha confrontato gli effetti di un trattamento intensivo multifattoriale rispetto a quello convenzionale in pazienti con diabete tipo 2 e microalbuminuria. Il trattamento intensivo prevedeva un approccio multifattoriale presso un centro antidiabetico con intervento di mantenimento della pressione arteriosa entro target prefissati (<140/85 mmHg negli anni 1993-1999, <130/80 mmHg negli anni 2000-2001) tra gli altri previsti (dieta, esercizio fisico, astensione dal fumo, aggiunta di aspirina e supplementazione plurivitaminica antiossidante). Il trattamento convenzionale era quello praticato dagli MMG, secondo le indicazioni dell'Associazione Medica Danese, con lo scopo di

mantenere i vari fattori di rischio vascolari all'interno di parametri consigliati. Tra questi era previsto un controllo della pressione arteriosa secondo i seguenti limiti: <160/95 mmHg negli anni 1993-1999, <135/85 mmHg negli anni 2000-2001.

Lo studio aveva come outcome primario la combinazione di decesso per cause cardiovascolari, IMA o ictus non fatale, procedure di rivascularizzazione e amputazioni.

Le caratteristiche della popolazione erano le seguenti (i valori si riferiscono rispettivamente al braccio di controllo e di intervento): frequenza maschi 70-79%, età media 55 anni, durata media di diabete 6 anni, BMI medio 29-30 negli uomini e 29-31 nelle donne, fumatori 34-40%, livello medio di glicemia a digiuno 184-191 mg/dL e di HbA1c 8,4-8,8%; colesterolo totale 213 mg/dL; terapia anti-ipertensiva in corso 33%; retinopatia 26-27%; neuropatia periferica 32-36%; cardiopatia ischemica (ECG patologico per ischemia o by-pass o IMA) 30-31%. Gli esiti clinici relativi alle complicanze microvascolari sono stati pubblicati in due successivi articoli, rispettivamente dopo 4 [Gaede 1999] e 8 anni di follow up. Nella compilazione delle tavole sinottiche abbiamo tenuto conto solo dei risultati a 8 anni [Gaede 2003].

Dopo un follow up medio di 7,8 anni lo studio ha dimostrato che un approccio multifattoriale consente una RRR di malattia cardiovascolare pari al 53% (IC 95% 27-76%).

L'RCT in doppio cieco RENAAL [Brenner 2000, Brenner 2001] ha confrontato gli effetti del trattamento con losartan rispetto al placebo in pazienti con diabete tipo 2 e nefropatia, con o senza ipertensione [i pazienti effettivamente reclutati erano comunque quasi tutti ipertesi (93%) già in trattamento con farmaci anti-ipertensivi]. In entrambi i gruppi di intervento era previsto un livello di mantenimento della pressione arteriosa entro 140/90 mmHg. In caso di non raggiungimento dell'obiettivo era previsto prima il raddoppio della dose (losartan da 50 mg a 100 mg, placebo da 1 a 2 somministrazioni), poi eventualmente l'aggiunta in aperto di un altro farmaco anti-ipertensivo (eccetto quelli della classe degli ace-inibitori o sartani). Lo studio aveva co-

me outcome primario la combinazione di raddoppio della creatininemia di base, la malattia renale terminale (la necessità di dialisi cronica o trapianto renale) o la morte; tra gli outcome secondari erano compresi tutti gli eventi cardiovascolari e l'infarto miocardico.

Le caratteristiche dei 1513 pazienti inclusi erano le seguenti: razza caucasica 49%, afro-americana 15%, asiatica 17%, ispanica 18%, altra 1%, frequenza di maschi 63%, età media 60 anni, BMI medio 30, 18% fumatori, livello medio di HbA1c di 8,5%, 1,9 mg/dL di creatinina sierica, 228 mg/dL di colesterolo totale, il 93% in precedente terapia anti-ipertensiva, il 62% con retinopatia, il 49% con neuropatia, il 47% con precedente evento cardiovascolare. Dopo un follow up medio di 3,4 anni lo studio ha dimostrato che nel gruppo in trattamento con losartan si è avuta una RRR dell'outcome primario composito del 16% (IC 95% 2-28) rispetto al placebo, ma non di tutti gli eventi cardiovascolari (RRR 10% $p=0,26$) né dell'infarto miocardico (RRR 28% $p=0,08$).

In generale esistono problemi di trasferibilità dei risultati della ricerca scientifica alla popolazione italiana dal momento che gli studi sono stati condotti in popolazioni con un rischio cardiovascolare di base più elevato rispetto a quello della popolazione italiana (vedi il Progetto Cuore dell'Istituto Superiore di Sanità: www.cuore.iss.it).

OUTCOME

OUTCOME COMPOSITO: MORTALITÀ CORONARICA, MORTALITÀ CARDIOVASCOLARE, INFARTO MIocardICO, ICTUS ISCHEMICO, RIVASCOLARIZZAZIONE

Lo studio randomizzato STENO-2 [Gaede 2003] (N=160 pazienti) ha mostrato una riduzione significativa del rischio di sviluppare l'outcome composito (RR 0,47; IC 95% 0,24-0,73) (NNT=5; IC 95% 2-67).

Lo studio randomizzato RENAAL [Brenner 2001] (N=1513 pazienti) non ha mostrato una riduzione significativa del rischio di sviluppare l'outcome composito (RRR 10% $p=0,26$).

OUTCOME COMPOSITO: INFARTO MIocardICO, ICTUS ISCHEMICO

Quattro studi della RS su 6 [Huang 2001] hanno mostrato una riduzione significativa del rischio di sviluppare l'end point composito (pooled RR 0,73; IC 95% 0,57-0,94) (NNT=157; IC 95% 88-726).

OUTCOME: INFARTO MIocardICO

Tre studi della RS su 6 [Huang 2001] hanno mostrato una riduzione significativa del rischio di sviluppare l'infarto miocardico (pooled RR 0,78; IC 95% 0,67-0,92) (NNT=215; IC 95% 131-590).

Lo studio randomizzato STENO-2 [Gaede 2003] (N=160 pazienti) ha mostrato una riduzione significativa del rischio di sviluppare l'infarto miocardico non fatale (RR 0,29; IC 95% 0,11-0,76) (NNT=7; IC 95% 4-22).

Lo studio randomizzato RENAAL [Brenner 2001] (N=1513 pazienti) non ha mostrato una riduzione significativa del rischio di sviluppare l'infarto miocardico (RRR 28% $p=0,08$).

OUTCOME: ICTUS ISCHEMICO

Cinque studi della RS su 6 [Huang 2001] hanno mostrato una riduzione significativa del rischio di sviluppare l'ictus ischemico (pooled RR 0,65; IC 95% 0,53-0,80) (NNT=228; IC 95% 140-611).

Lo studio randomizzato STENO-2 [Gaede 2003] (totale N=160 pazienti) ha mostrato una riduzione significativa del rischio di sviluppare l'ictus non fatale (RR 0,15; IC 95% 0,05-0,48) (NNT=5; IC 95% 3-9).

OUTCOME: MORTALITÀ CARDIOVASCOLARE

Quattro studi della RS su 6 [Huang 2001] hanno mostrato una riduzione significativa della mortalità cardiovascolare (pooled RR 0,59; IC 95% 0,49-0,71) (NNT=121; IC 95% 90-184).

Lo studio randomizzato STENO-2 [Gaede 2003] (N=160 pazienti) non ha mostrato una differenza del rischio di mortalità cardiovascolare (RR 1,00; IC 95% 0,37-2,72).

EFFETTI AVVERSI

Non è possibile sintetizzare i profili di sicurezza di tutti i farmaci usati per trattare l'ipertensione arteriosa, in quanto gli effetti avversi che si possono associare al loro uso sono molto eterogenei e classe-specifici. La RS qui considerata [Huang 2001] non analizza specificamente aspetti legati alla sicurezza di un trattamento intensivo, mentre nello studio STENO 2 non vengono segnalati effetti avversi attribuibili all'utilizzo degli antiipertensivi previsti dal protocollo. Va ricordato tuttavia che lo STENO-2 ha reclutato in totale 160 pazienti: una numerosità campionaria relativamente scarsa per poter osservare eventuali differenze nella incidenza di effetti avversi tra i due bracci dello studio.

L'utilizzo cronico di diuretici tiazidici per trattare l'ipertensione produce un'elevazione della glicemia a digiuno e sembra favorire l'insorgenza di diabete. Lo studio ALLHAT (N=42.418 pazienti) [ALLHAT 2002] infatti ha mostrato che dopo 4 anni di terapia l'incidenza di diabete tra i pazienti trattati con clortalidone (11,8%) era più alta rispetto a quella osservata tra i pazienti trattati con amlodipina o lisinopril (rispettivamente 9,6% e 8,1%). Le differenze descritte non si sono tuttavia associate a una riduzione di eventi cardiovascolari tra i pazienti trattati con ace-inibitore o calcio-antagonista. Questi dati, anche se riferiti alla comparsa ex novo di diabete tra pazienti precedentemente sani, dovrebbero suggerire una particolare cautela nell'uso di diuretici tiazidici anche nei pazienti ipertesi già affetti da diabete.

I farmaci beta-bloccanti non sono controindicati nel diabete, ma possono portare a una lieve compromissione della tolleranza glucidica attraverso una riduzione della sensibilità all'insulina e un parziale mascheramento dei sintomi della ipoglicemia [Chobanian 2003].

Quando usati in modo appropriato i farmaci anti-ipertensivi presentano un profilo benefici/rischi globalmente favorevole, e – non dimenticando le problematiche sopra ricordate relative ai diuretici e ai beta-bloccanti – il loro utilizzo nei diabetici dovrebbe seguire le stesse precauzioni normalmente osservate in altre categorie di pazienti.

Raccomandazione

La riduzione della pressione arteriosa è raccomandata negli adulti con diabete mellito tipo 2.

Raccomandazione “**forte**”, qualità complessiva degli studi “**moderata**”.

INDICATORE	FREQUENZA MINIMA CONSIGLIATA DEI CONTROLLI
Misurazione della pressione arteriosa	Ogni 3-4 mesi

Nota: i dettagli sugli indicatori che verranno utilizzati nei processi di audit sulla gestione integrata dei pazienti con diabete mellito tipo 2 sono oggetto di un documento specifico.

Bibliografia

- ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial. Major outcome in moderately hypercholesterolemic, hypertensive patients randomized to pravastatin vs usual care: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT-LLT). *JAMA* 2002; 88(23): 2998-3007.
- Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcome in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2001; 345: 861-869.
- Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D et al. The losartan renal protection study – rationale, study design and baseline characteristics of RENAAL (Reduction of Endpoints in NIDDM with the Angiotensin II Antagonist Losartan). *Journal of the Renin-Angiotensin-Aldosterone System* 2000; 1: 328-335.
- Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr, Jones DW, Materon BJ, Oparil S, Wright JT Jr, Roccella EJ, and the National High Blood Pressure Educa-

tion Program Coordinating Committee. Seventh report of the Joint National Committee on prevention, detection, evaluation and treatment of high blood pressure. *Hypertension* 2003; 42: 1206-1252.

- Gaede P, Vedel P, Larsen N, Jensen GV, Parving HH, Pedersen O. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2003; 348: 383-393.
- Gaede P, Vedel P, Parving HH, Pedersen O. Intensified multifactorial intervention in patients with type 2 diabetes mellitus and microalbuminuria: the Steno type 2 randomised study. *Lancet* 1999; 353: 617-622.
- Huang ES, Meigs JB, Singer DE. The Effect of Interventions to Prevent Cardiovascular Disease in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Am J Med* 2001; 111: 633-642.
- Vijan S, Hayward RA. Treatment of Hypertension in Type 2 Diabetes Mellitus: Blood Pressure Goals, Choice of Agents, and Setting Priorities in Diabetes Care. *Ann Intern Med* 2003; 138: 593-602.

GRADE tavole sinottiche

Autori: AVC, FN, LV

Data: Febbraio 2007

QUESITO: La riduzione della pressione arteriosa riduce l'incidenza degli eventi cardiovascolari nel paziente adulto con diabete mellito tipo 2?

Paziente o popolazione: adulti con diabete mellito tipo 2

Contesti: Studi condotti in USA, UK, Europa, Asia

Durata dello studio: 2-8 anni

Revisioni sistematiche e RCT:

- Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D et al. Effects of losartan on renal and cardio-

vascular outcome in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2001; 345: 861-869.

- Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D et al. The losartan renal protection study – rationale, study design and baseline characteristics of RENAAL (Reduction of Endpoints in NIDDM with the Angiotensin II Antagonist Losartan). *Journal of the Renin-Angiotensin-Aldosterone System* 2000; 1: 328-335.
- Gaede P, Vedel P, Larsen N, Jensen GV, Parving HH, Pedersen O. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2003; 348: 383-393.
- Huang ES, Meigs JB, Singer DE. The Effect of Interventions to Prevent Cardiovascular Disease in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Am J Med* 2001; 111: 633-642.

(Segue)

(Segue)

VALUTAZIONE DELLA QUALITÀ

STUDI (REF.)	DISEGNO DELLO STUDIO	VALIDITÀ	INCOERENZA	TRASFERIBILITÀ	ALTRE CONSIDERAZIONI
End point composito (mortalità coronarica, mortalità cardiovascolare, infarto miocardico, ictus ischemico, rivascolarizzazione)					
Gaede 2003 STENO 2	RCT ³		Minore	Minore incertezza ⁴	
Brenner 2000 e Brenner 2001 RENAAL	RCT		Minore	Minore incertezza ^{2,4}	
End point composito (mortalità coronarica, infarto miocardico)					
Huang 2001	RS di RCT 3/6		Minore ¹	Minore incertezza ²	Altro ⁷
Infarto miocardico					
Huang 2001	RS di RCT 3/6		Minore ^{1,8}	Minore incertezza ²	Altro ⁷
Gaede 2003 STENO 2	RCT ³		Minore	Minore incertezza ⁴	Altro ⁵
Brenner 2000 e Brenner 2001 RENAAL	RCT		Minore	Minore incertezza ^{2,4}	
Ictus ischemico					
Huang 2001	RS di RCT 5/6		Minore	Minore incertezza ²	Altro ⁷
Gaede 2003 STENO 2	RCT ³		Minore	Minore incertezza ⁴	Altro ⁶
Mortalità cardiovascolare					
Huang 2001	RS di RCT 4/6		Minore ¹	Minore incertezza ²	Altro ⁷
Gaede 2003 STENO 2	RCT ³		Minore	Minore incertezza ⁴	

NOTE

1. Eterogeneità delle caratteristiche cliniche dei pazienti dei singoli RCT
2. Gli studi sono stati condotti in popolazioni con un rischio cardiovascolare di base più elevato rispetto a quello della popolazione italiana
3. Studio in aperto con valutazione mascherata degli esiti
4. Popolazione selezionata: solo pazienti con diabete tipo 2 e microalbuminuria

SOMMARIO DEI RISULTATI

N. DI PAZIENTI		EFFETTO		
TRATTAMENTO INTENSIVO	TRATTAMENTO CONVENZIONALE	RELATIVO (IC 95%)	ASSOLUTO (95% IC)	QUALITÀ
80	80	RR: 0,47 (0,24-0,73)	5 (2-67)	Moderata
751	762	NS	NS	Moderata
Non determinabile ⁷		RR: 0,73(0,57-0,94)	157 (88-726)	Moderata
Non determinabile ⁷		RR: 0,78 (0,67-0,92)	215 (131-590)	Moderata
80	80	RR: 0,29	7 (4-22) (0,11-0,76)	Moderata
751	762	NS	NS	Moderata
Non determinabile ⁷		RR: 0,65 (0,53-0,80)	228 (140-611)	Moderata
80	80	RR: 0,15 (0,05-0,48)	5 (3-9)	Moderata
Non determinabile ⁷		RR: 0,59 (0,49-0,71)	121 (90-184)	Moderata
80	80	NS		Moderata

5. IMA non fatali

6. Ictus non fatali

7. I dati della RS vengono riportati in modo tale che non è possibile risalire al numero di pazienti sui quali è stato valutato l'outcome (né il N totale, né il N di pazienti per braccio); in ogni caso il campione totale sommando i 2 gruppi di intervento supera le 4000 unità

8. Rispetto al singolo RCT dalla RS risulta un'ampia differenza della stima della misura dell'effetto

Quesito

La valutazione periodica del piede diabetico e l'educazione del paziente riducono la frequenza delle amputazioni negli adulti con diabete mellito tipo 2?

Gli outcome in risposta al quesito, giudicati dal panel di importanza critica per la decisione, sono stati:

- efficacia educazione del paziente *su ulcerazioni*
- efficacia educazione del paziente *su amputazioni*
- efficacia valutazione periodica del piede e invio allo specialista del piede delle lesioni a rischio *su amputazioni maggiori*.

Sono stati reperiti una RS [Valk 2005] di studi randomizzati ed un RCT [McCabe 1998] sull'efficacia, rispettivamente, dell'educazione e della valutazione periodica del piede ed invio allo specialista del piede delle lesioni a rischio nel ridurre le amputazioni nel paziente diabetico. Nella interpretazione dei dati di seguito descritti va tenuto presente che solo uno degli studi considerati (incluso nella RS) specifica che i pazienti reclutati sono affetti da diabete mellito di tipo 2; non è chiaro se negli altri studi siano stati inclusi anche pazienti con diabete di tipo 1, e non vengono riportate analisi per sottogruppi.

La revisione sistematica [Valk 2005], con bibliografia aggiornata a settembre 2004, ha incluso 9 RCT sugli effetti di interventi educazionali nella cura del piede in pazienti con diabete. Solo 4 RCT consideravano come outcome ulcere o amputazioni. La qualità metodologica degli studi era scarsa: il punteggio di validità interna (range 0-10) dei singoli RCT variava da 2 a 5.

L'eterogeneità degli studi non ha consentito agli autori di valutare la presenza di bias di pubblicazione e di effettuare una metanalisi, pertanto essi vengono presentati descrittivamente studio per studio. Gli RCT hanno applicato uno dei seguenti 4 tipi di intervento educazionale sulla cura del piede: 1) intervento intensivo confrontato con intervento breve; 2) intervento sul-

la cura del piede come parte di un intervento educazionale generale sul diabete confrontato con la cura ordinaria; 3) intervento sulla cura del piede come parte di un intervento educazionale complesso rivolto a pazienti e medici confrontato con la cura ordinaria; 4) intervento sulla cura del piede specifico per singolo paziente confrontato con la cura ordinaria.

Quattro RCT hanno applicato un intervento educazionale sulla cura del piede di tipo intensivo confrontato con un intervento breve di tipo non attivo. Di questi, solo 2 hanno considerato come outcome le ulcerazioni o le amputazioni: il primo ha incluso 182 pazienti con alto rischio di ulcerazione; il secondo 322 pazienti con basso rischio di ulcerazione. Nell'RCT con pazienti ad alto rischio, ad 1 anno di follow up, è stato osservato un effetto protettivo dell'intervento educazionale intensivo sia sulle ulcerazioni che sulle amputazioni (rispettivamente OR 0,28; IC 95% 0,13-0,59 e 0,32; IC 95% 0,14-0,71). Nell'RCT con pazienti a basso rischio non emerge alcun effetto dell'intervento educazionale intensivo sull'outcome amputazione dopo 7 anni di follow up.

Un RCT ha confrontato un intervento sulla cura del piede, come parte di un intervento educazionale generale sul diabete, con la cura ordinaria in 146 pazienti con diabete a basso rischio di ulcerazione. Dopo 1,5 anni di follow up si è osservato un effetto protettivo non statisticamente significativo dell'intervento intensivo sull'outcome combinato ulcerazione/amputazione (OR 0,75; IC 95% 0,10-5,55).

Un RCT ha confrontato un intervento sulla cura del piede, come parte di un intervento educazionale complesso rivolto a pazienti e medici, con la cura ordinaria in 396 pazienti con diabete a basso rischio di ulcerazione. Dopo 1 anno di follow up si è osservato un effetto protettivo non statisticamente significativo dell'intervento intensivo sull'outcome amputazione (OR 0,32; IC 95% 0,05-1,86).

Infine, 3 RCT hanno applicato un intervento educazionale sulla cura del piede specifico per singolo paziente confrontato con la cura ordinaria. Da nessuno di essi è stato possibile estrarre dati utili per gli outcome di interesse.

Un RCT condotto in una clinica per diabetici nel Regno Unito [McCabe 1998] ha confrontato gli ef-

fetti di un programma di screening e prevenzione del piede diabetico con stratificazione del rischio, rispetto alla valutazione ordinaria in 2001 pazienti con diabete tipo 2. Non è chiaro chi fosse in cieco rispetto all'intervento; d'altra parte gli outcome prescelti (amputazioni) precludono il rischio di bias nella valutazione degli esiti. Non specificati i co-trattamenti. L'intervento intensivo prevedeva una prima valutazione con classificazione del rischio (pazienti ad alto rischio/basso rischio/non a rischio). I pazienti ad alto rischio venivano poi sottoposti a sedute settimanali di chiropodia, lezioni di igiene personale, bendaggio del piede, scarpe protettive ed educazione. Il trattamento convenzionale era costituito dalla valutazione ordinaria senza stratificazione del rischio; tuttavia alla comparsa di ulcere, anche i pazienti di questo braccio venivano indirizzati al programma settimanale di prevenzione.

Dopo due anni, la frequenza di ulcere nel gruppo esposto allo screening era inferiore, anche se non in maniera significativa, a quella del gruppo che aveva ricevuto il trattamento standard (rispettivamente 2,4% vs 3,5%; $p=0,14$). Il numero di qualsiasi amputazione nel gruppo di intervento era tre volte inferiore rispetto al gruppo di controllo (rispettivamente 7 casi vs 23 casi; $p<0,04$). Il numero di amputazioni maggiori era 12 volte inferiore nel gruppo di intervento rispetto a quello di controllo (rispettivamente 1 caso vs 12 casi; $p<0,01$).

OUTCOME

OUTCOME: ULCERAZIONI

Intervento educativo

Un RCT su 9 [Valk 2005] (N=182 pazienti) ha mostrato una riduzione significativa delle ulcere del piede nei pazienti ad alto rischio (OR 0,28; IC 95% 0,13-0,51) (NNT=6; IC 95% 4-9).

OUTCOME: AMPUTAZIONI

Intervento educativo

Un RCT su 9 [Valk 2005] (N=182 pazienti) ha mostrato una riduzione significativa delle amputazioni nei pazienti ad alto rischio (OR 0,32; IC 95% 0,14-0,71) (NNT=7; IC 95% 5-18).

Due studi su 9 [Valk 2005] (N=727 pazienti) non hanno trovato differenze significative in pazienti diabetici a basso rischio.

Screening

Un RCT [McCabe 1998] (N=2001 pazienti) ha mostrato una riduzione significativa delle amputazioni maggiori (RR 0,08; IC 95% 0,01-0,64) (NNT=91; IC 95% 56-252).

OUTCOME COMBINATO: ULCERAZIONI O AMPUTAZIONI

Intervento educativo

Uno studio su 9 [Valk 2005] (N=146 pazienti) non ha trovato differenze significative in pazienti diabetici a basso rischio.

EFFETTI AVVERSI

Non sono state reperite valutazioni degli effetti avversi.

Raccomandazione

La valutazione periodica del piede per la stratificazione del grado di rischio e l'educazione del paziente sono raccomandate negli adulti con diabete mellito tipo 2.

Raccomandazione **“forte”**, qualità complessiva degli studi **“molto bassa”**.

INDICATORE	FREQUENZA MINIMA CONSIGLIATA DEI CONTROLLI
Esame obiettivo del piede* e stratificazione del rischio	Annuale

Nota: i dettagli sugli indicatori che verranno utilizzati nei processi di audit sulla gestione integrata dei pazienti con diabete mellito tipo 2 sono oggetto di un documento specifico.
* Dovrebbe comprendere: 1) ispezione; 2) valutazione neurologica; 3) valutazione vascolare

Bibliografia

- McCabe CJ, Stevenson RC, Dolan AM. Evaluation of a diabetic foot screening and protection programme. *Diabet Med* 1998; 15: 80-84.
- Valk GD, Kriegsman DMW, Assendelft WJJ. Patient education for preventing diabetic foot ulceration. A systematic review. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005 Jan 25; (1): CD001488.

GRADE tavole sinottiche**Autori:** AVC, LV, FN**Data:** Febbraio 2007

QUESITO: La valutazione periodica del piede diabetico e l'educazione del paziente riducono la frequenza delle amputazioni negli adulti con diabete mellito tipo 2?

Paziente o popolazione: adulti con diabete tipo 1 e 2

Contesti: Studi condotti in USA, UK, Finlandia, Svezia, Nuova Zelanda, Danimarca, Italia

VALUTAZIONE DELLA QUALITÀ

STUDI (REF.)	DISEGNO DELLO STUDIO	VALIDITÀ	INCOERENZA	TRASFERIBILITÀ	ALTRE CONSIDERAZIONI
Educazione					
Ulcere					
Valk 2005	RS 1/9 RCT Paz. Alto Rischio	Gravi limitazioni ^{1,2}		Maggiore incertezza ⁷	Altro ⁵
Amputazione					
Valk 2005	RS 1/9 RCT Paz. Alto Rischio	Gravi limitazioni ^{1,2,6}		Maggiore incertezza ⁷	Altro ⁵
Valk 2005	RS 1/9 RCT Paz. Basso Rischio	Gravi limitazioni ^{1,2,3}	Maggiore	Maggiore incertezza ⁴	Altro ⁵
Valk 2005	RS 1/9 RCT Paz. Basso Rischio	Gravi limitazioni ^{1,2,6}	Maggiore	Maggiore incertezza ⁴	Altro ⁵
Ulcere o Amputazioni					
Valk 2005	RS 1/9 RCT Paz. Basso Rischio	Gravi limitazioni ^{1,2}		Maggiore incertezza ⁴	Altro ⁵
Valutazione periodica del piede e invio allo specialista del piede delle lesioni a rischio:					
Amputazione maggiore					
McCabe 1998	RCT	Gravi limitazioni ^{1,8}		Nessuna incertezza	Dati imprecisi ⁵

NOTE

1. Dubbi sull'efficacia del mascheramento nell'assegnazione ai trattamenti
2. Non è stato usato un approccio intention-to-treat
3. Hanno completato il follow up a 7 anni solo 332 su 530 randomizzati. Non è descritta la confrontabilità tra i 2 gruppi per il rischio di base
4. Contesto di cura: ambulatorio podologico territoriale

Durata dello studio: 1-7 anni

Revisione sistematiche e RCT:

- McCabe CJ, Stevenson RC, Dolan AM. Evaluation of a diabetic foot screening and protection programme. *Diabet Med* 1998; 15: 80-84.

- Valk GD, Kriegsman DMW, Assendelft WJJ. Patient education for preventing diabetic foot ulceration. A systematic review. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; (1): CD001488.

SOMMARIO DEI RISULTATI

N. DI PAZIENTI		EFFETTO		
TRATTAMENTO INTENSIVO	TRATTAMENTO CONVENZIONALE	RELATIVO (IC 95%)	ASSOLUTO: NNT (95% IC)	QUALITÀ
90	92	OR: 0,28 (0,13-0,51)	6 (4-9)	Molto bassa
90	92	OR: 0,32 (0,14-0,71)	7 (5-18)	Molto bassa
169	162	NS	NS	Molto bassa
191	205	NS	NS	Molto bassa
83	63	NS	NS	Molto bassa
1001	1000	RR: 0,08 (0,01-0,64)	91 (56-252)	Bassa

5. Scarsa numerosità degli eventi nei gruppi di trattamento
6. Il rischio di base è diverso fra i due gruppi. Sebbene sia descritto come “non significativo”, la rivascularizzazione è maggiore nel gruppo di controllo; l’incidenza di callosità è maggiore nel gruppo di intervento
7. Contesto di cura: ambulatorio territoriale. Popolazione di pazienti ad alto rischio: con infezione in atto, ulcere o pregressa amputazione
8. Non specificati i co-trattamenti, né se chi li applicava era in cieco

Quesito

La valutazione periodica del fondo oculare è efficace nel rallentare la progressione della retinopatia negli adulti con diabete mellito tipo 2?

Gli outcome in risposta al quesito, giudicati dal panel di importanza critica per la decisione, sono stati:

- efficacia valutazione periodica del fondo oculare su *cecità legale*.

Non sono state reperite revisioni sistematiche ed RCT in risposta al quesito, ma 1 studio osservazionale con analisi dei trend temporali.

Lo studio [Backlund 1997], condotto nella contea di Stoccolma, Svezia, aveva lo scopo di monitorare nel tempo l'incidenza di cecità tra i diabetici inviati ai centri territoriali di riabilitazione della visione nel periodo 1981-1995.

Sono state considerate come interventi due attività di screening rivolte ai diabetici, condotte rispettivamente nell'anno 1989 ed a partire dal 1990. Il primo intervento è stata una campagna postale per la valutazione del *visus* presso i centri. Il secondo intervento è stato la valutazione del *fundus oculi* presso i servizi territoriali di medicina generale.

La popolazione studiata era rappresentata dai pazienti con diabete afferiti ai centri territoriali di riabilitazione della visione di Stoccolma. La diagnosi di diabete non è stata formulata in base a criteri formali e non sono disponibili dati sulle caratteristiche cliniche dei pazienti. L'esito considerato era la comparsa di cecità legale (acuità visiva massima dell'occhio migliore inferiore a 3/60, secondo i criteri ICD 10). Nei 15 anni di osservazione sono stati esaminati 2272 pazienti, con un numero annuale di contatti compreso tra 135 e 212. La frequenza di cecità sul totale delle visite è risultata del 7,6% (172 pazienti). L'analisi principale prevedeva il confronto dei tassi annuali di incidenza (calcolati sul totale degli abitanti di Stoccolma) nei tre quinquenni 1981-1985,

1986-1990, 1991-1995. I tassi sono risultati rispettivamente 1,2 su 100.000 persone/anno (IC 95% 0,97-1,5), 0,63 (IC 95% 0,47-0,83) e 0,33 (IC 95% 0,22-0,48). La ARR rispetto al quinquennio 1981-1986 è risultata essere 0,57 su 100.000 persone/anno nel quinquennio 1986-1990 e 0,87 su 100.000 persone/anno nel quinquennio 1991-1995. La RRR rispetto al quinquennio 1981-1986 è risultata essere del 47% nel quinquennio 1986-1990 e del 72% nel quinquennio 1991-1995. La riduzione relativa annuale media del tasso di incidenza è stata dell'11% (IC 95% 8-15).

Lo studio presenta due importanti limiti: innanzitutto il danno del *visus* causato dal diabete non viene distinto rispetto a quello da altre cause; in secondo luogo non viene tenuto conto di interventi diversi dallo screening che durante il periodo di osservazione avrebbero potuto condizionare l'incidenza di cecità. Considerando il lungo periodo di osservazione (15 anni) vi è un concreto rischio che fattori confondenti (ad esempio i progressi compiuti nella terapia del diabete) abbiano potuto condizionare la stima dell'effetto dello screening.

Uno studio di coorte britannico condotto nell'area di Liverpool ha esaminato l'incidenza di retinopatia su 9890 pazienti con diabete tipo 2 reclutati tra il 1991 e il 1999 nell'ambito di un programma specifico di screening in medicina generale [Younis 2003]. Il protocollo dello studio prevedeva di includere tutti i pazienti con disponibilità di dati relativi alla presenza o assenza di retinopatia al momento della prima osservazione e che fossero stati sottoposti ad almeno un controllo successivo. Sono stati esclusi i pazienti già in carico a un oculista. I risultati, riferiti a 20.570 interventi di screening su 4770 pazienti con un follow up mediano di 3,5 anni (range 1,0-8,5), mostravano che nei soggetti senza retinopatia alla baseline l'incidenza annuale di retinopatia a rischio di compromissione del visus era pari a 0,3% (IC 95% 0,1-0,5) nel primo anno e a 1,8% (IC 95% 1,2-2,5) dopo 5 anni. L'incidenza cumulativa dopo 5 anni è stata del 3,9% (IC 95% 2,8-5,0). L'incidenza di retinopatia a rischio di compromissione del visus aumentava parallelamente alla gravità della retinopatia alla baseline, e nei pazienti che alla baseline non erano

affetti da retinopatia il rischio di progressione era proporzionale alla durata del diabete (i pazienti con diabete da oltre 20 anni, dopo 3 anni avevano un'incidenza cumulativa di retinopatia a rischio di compromissione visiva pari a 13,5% (IC 95% 8,5-18,5), mentre in chi aveva una diagnosi di diabete da meno di 10 anni l'incidenza era dello 0,7% (IC 95% 0,4-1,0).

L'intervallo medio tra uno screening e l'altro associato a una probabilità del 95% di evitare una retinopatia a rischio di compromissione visiva variava da 5,4 anni per i pazienti senza retinopatia alla baseline a 0,3 anni per coloro con retinopatia preproliferativa lieve alla baseline.

Lo studio concludeva che un controllo triennale del *fundus oculi* poteva essere ragionevolmente raccomandato ai pazienti senza retinopatia, mentre per chi presenta segni di retinopatia i controlli dovrebbero essere annuali.

Lo studio non è stato inserito nelle tavole sinottiche in quanto non contempla la cecità come outcome; i risultati sopra descritti potrebbero comunque risultare utili quando si debba stabilire la frequenza minima dei controlli del *fundus oculi* in persone con diabete mellito tipo 2.

OUTCOME

OUTCOME: CECITÀ LEGALE

Lo studio svedese di analisi dei trend temporali [Backlund 1997] (24.202.130 persone/anno) ha mostrato una riduzione media annua del tasso di incidenza di cecità legale di 11,6% (IC 95% 8-15) nei tre lustri di osservazione.

EFFETTI AVVERSI

Non sono state reperite valutazioni degli effetti avversi.

Raccomandazione

L'esame del fondo oculare è raccomandato negli adulti con diabete mellito tipo 2.

Raccomandazione “**forte**”, qualità complessiva degli studi “**molto bassa**”.

INDICATORE	FREQUENZA MINIMA CONSIGLIATA DEI CONTROLLI
Esame del fondo oculare	Alla diagnosi e almeno ogni 2 anni, più frequentemente in presenza di segni di retinopatia

Nota: i dettagli sugli indicatori che verranno utilizzati nei processi di audit sulla gestione integrata dei pazienti con diabete mellito tipo 2 sono oggetto di un documento specifico.

Bibliografia

- Backlund LB, Algvere PV, Rosenqvist U. New blindness in diabetes reduced by more than one-third in Stockholm County. *Diabet Med* 1997; 14: 732-740.
- Younis N, Broadbent DM, Vora JP, Harding SP; Liverpool Diabetic Eye Study. Incidence of sight-threatening retinopathy in patients with type 2 diabetes in the Liverpool Diabetic eye Study: a cohort study. *Lancet* 2003; 361 (9353): 195-200.

GRADE tavole sinottiche
Autori: AVC, FN, LV
Data: Febbraio 2007

QUESITO: La valutazione periodica del fondo oculare è efficace nel rallentare la progressione della retinopatia negli adulti con diabete mellito tipo 2?

VALUTAZIONE DELLA QUALITÀ

STUDI (REF.)	DISEGNO DELLO STUDIO	VALIDITÀ	INCOERENZA	TRASFERIBILITÀ	ALTRE CONSIDERAZIONI
Cecità legale					
Backlund 1997	Osservazionale con analisi dei trend temporali	Gravi limitazioni ¹		Maggiore incertezza ²	

NOTE

1. Alta probabilità di confondimento: non valutabile l'effetto dello screening rispetto ad altri eventuali interventi potenzialmente in grado di modificare la prognosi

Paziente o popolazione: adulti con diabete mellito tipo 2

Contesti: Studio condotto in Svezia

Durata dello studio: 15 anni

Studio osservazionale:

- Backlund LB, Algyvere PV, Rosenqvist U. New blindness in diabetes reduced by more than one-third in Stockholm County. Diabet Med 1997; 14: 732-740.

SOMMARIO DEI RISULTATI

N. DI PAZIENTI	EFFETTO		
	TASSO DI INCIDENZA %	MISURA DI VARIAZIONE DEL RISCHIO (IC 95%)	QUALITÀ
Periodo 1981-1985: 93 casi su 7.743.190 abitanti	1,2 casi 100.000/anno	RRR annuo: 11% (8-15)	Molto bassa
Periodo 1986-1990: 51 casi su 8.056.144 abitanti	0,6 casi 100.000/anno		
Periodo 1991-1995: 28 casi su 8.402.996 abitanti	0,3 casi 100.000/anno		

2. Non verificata la diagnosi di diabete e non note le caratteristiche cliniche del campione

Quesito

Le modifiche degli stili di vita migliorano il controllo metabolico e i fattori di rischio cardiovascolare negli adulti con diabete mellito tipo 2?

Gli outcome in risposta al quesito, giudicati dal panel di importanza critica per la decisione, sono stati:

- efficacia degli interventi su *calo ponderale*
- efficacia degli interventi su *HbA1c*
- efficacia degli interventi su *pressione arteriosa*
- efficacia degli interventi su *circonferenza vita*.

Sono state trovate cinque revisioni sistematiche [Moore 2004, Norris 2004, Norris 2005, Thomas 2006, Snowling 2006], una delle quali ha dato origine a due pubblicazioni [Norris 2004, Norris 2005] delle quali è stata considerata solo la più recente [Norris 2005]. In 2 RS la ricerca è focalizzata sull'esercizio fisico [Thomas 2006, Snowling 2006], in una sulla dieta [Moore 2004] e nella restante RS su dieta o esercizio [Norris 2005].

Il metodo GRADE prevede che, in presenza di due o più RS sullo stesso argomento, vengano considerati solamente i dati della più recente. Tuttavia, per rispondere al presente quesito, nelle tavole sinottiche sono stati riportati i dati relativi a 3 RS pubblicate tra il 2004 e il 2006, due delle quali [Thomas 2006, Snowling 2006] presentano anche una parziale sovrapposizione degli studi inclusi. Il motivo di questa scelta sta nel fatto che solo una di queste RS considera contemporaneamente tutti gli outcome giudicati rilevanti da parte del panel (HbA1c, peso corporeo, pressione arteriosa e circonferenza vita). Inoltre, i possibili confronti tra i vari tipi di intervento (dieta e esercizio, da soli o combinati) cambiano tra una RS e l'altra.

L'outcome "circonferenza vita" è stato votato come "critico" da parte del panel in quanto rap-

presenta una misura della obesità viscerale, che è considerata un indicatore di insulino-sensibilità e costituisce un fattore di rischio per eventi cardiovascolari [Wahrenberg 2005]. La scarsità di dati reperiti relativamente a questo outcome può essere in parte spiegata considerando che il suo utilizzo come indicatore di esito negli studi clinici è relativamente recente.

La revisione di Moore e coll. [Moore 2004], con aggiornamento bibliografico al 2003, ha incluso 18 RCT, con follow up di almeno 6 mesi, che confrontavano tra loro gli effetti di differenti regimi dietetici e di interventi volti al cambiamento degli stili di vita in pazienti con diabete tipo 2. I 1467 partecipanti inclusi sono stati definiti come rappresentativi della popolazione generale dei pazienti con diabete tipo 2. Gli interventi comprendevano confronti tra differenti tipi di regime dietetico in assenza (11 studi) o con intervento comportamentale (3 studi) e tra un regime dietetico associato a esercizio fisico rispetto al solo regime dietetico (6 studi). Gli esiti considerati erano, tra gli altri, il livello di HbA1c, la riduzione del peso corporeo e la pressione arteriosa. La qualità metodologica degli studi era complessivamente bassa per mancanza di descrizione delle procedure di allocazione, assenza di cecità di operatori e pazienti e probabile assenza di cecità dei rilevatori dell'outcome.

Di interesse al presente documento è la meta-analisi dei 3 studi (N=132 pazienti) che confrontavano un regime dietetico associato a esercizio fisico rispetto al solo regime dietetico. A 12 mesi di follow-up è risultata una riduzione media di 0,96 punti percentuali (IC 95% 0,39-1,53) di HbA1c e di 6,74 kg di peso (IC 95% 1,76-11,72), a favore del trattamento combinato. È stata osservata eterogeneità statistica tra i risultati dei singoli studi per quanto riguarda l'outcome riduzione del peso.

Norris e coll. hanno condotto una revisione sistematica che ha dato luogo a due pubblicazioni [Norris 2004, Norris 2005]. I dati riportati nel presente documento sono ricavati dalla pubblicazione più recente [Norris 2005]. La revisione, con aggiornamento bibliografico al 2004, ha incluso 22 RCT che applicavano interventi per il

calo ponderale in pazienti con diabete tipo 2, con un follow up di almeno 12 mesi (range 1-5 anni). I pazienti inclusi (N=4659) avevano un peso medio al baseline di 92 kg, BMI 33, durata media di malattia 6,5 anni. Le strategie di controllo del peso considerate comprendevano uno o più tipi di dieta (dieta ipocalorica e dieta a bassissimo contenuto calorico), l'attività fisica e interventi comportamentali. Al gruppo di controllo era in genere applicato il trattamento ordinario (9 studi) o un intervento attivo (10 studi). Il range di durata degli interventi era compreso tra 10 settimane e 5 anni. Gli esiti considerati erano, tra gli altri, il livello di HbA1c, la riduzione di peso corporeo, la pressione arteriosa. La qualità metodologica degli studi era complessivamente bassa per mancanza di descrizione delle procedure di allocazione, assenza di cecità di operatori e pazienti e probabile assenza di cecità dei rilevatori dell'outcome. È stata ritenuta possibile la presenza di bias di pubblicazione.

Gli autori hanno condotto metanalisi sull'effetto 1) di qualsiasi intervento (dieta/esercizio fisico/interventi comportamentali) non farmacologico rispetto alla cura ordinaria e 2) di interventi con sola attività fisica rispetto alla cura ordinaria.

Non viene considerato l'effetto della sola dieta rispetto a cura ordinaria.

Per quanto riguarda l'outcome calo ponderale è stata condotta una metanalisi con 8 studi (N=585 pazienti) che comprendevano un intervento di tipo dietetico (con o senza attività fisica), confrontato con la cura ordinaria. A 2 anni di follow-up è risultata una riduzione media di 1,91 kg di peso (IC 95% 0,82-3,00), a favore del trattamento attivo.

Per quanto riguarda l'outcome HbA1c è stata condotta una metanalisi di 5 studi (N=381 pazienti) che comprendevano un intervento di tipo dietetico (con o senza attività fisica), confrontato con la cura ordinaria. A 2 anni di follow-up è stata osservata una riduzione media di 0,74 punti percentuali (IC 95% 0,48-0,99) di HbA1c, a favore del trattamento intensivo. È risultata eterogeneità statistica tra i risultati dei singoli studi.

Rispetto all'esito pressione arteriosa, la metanalisi di 2 studi (N=114 pazienti) non ha mostrato differenze tra gruppo di intervento intensivo (die-

ta con o senza esercizio fisico) e gruppo di cura ordinaria.

La revisione di Thomas e coll. [Thomas 2006], con aggiornamento bibliografico al marzo 2005, ha valutato gli effetti dell'esercizio fisico in pazienti con diabete tipo 2. L'esercizio fisico è stato inteso come un programma pre-determinato di attività fisica, ovvero qualsiasi raccomandazione su tipo, intensità, frequenza e durata di una attività fisica con uno specifico obiettivo (ad esempio il miglioramento della salute). Sono stati perciò esclusi studi nei quali il trattamento era la semplice raccomandazione di attività fisica non pre-determinata.

Sono stati inclusi 14 RCT, con un follow up di almeno 8 settimane (range 8 settimane-12 mesi), per un totale di 377 partecipanti (età media tra 45 e 65 anni). Gli interventi, il cui range di durata era compreso tra 8 settimane e 12 mesi, comprendevano esercizi di tipo aerobico ed esercizi volti a migliorare la resistenza. In 2 studi al gruppo di controllo era applicato un intervento di tipo dietetico; in tutti gli altri studi il gruppo di controllo non riceveva alcun intervento alternativo. Gli esiti considerati erano, tra gli altri, il livello di HbA1c, la riduzione di peso corporeo e la pressione arteriosa. La qualità metodologica degli studi era complessivamente bassa per mancanza di descrizione delle procedure di allocazione, assenza di cecità di operatori e pazienti e probabile assenza di cecità dei rilevatori dell'outcome. È stata ritenuta possibile la presenza di bias di pubblicazione.

Dalla metanalisi di 13 studi (N=361 pazienti) è risultata una riduzione media di 0,62 punti percentuali (IC 95% 0,33-0,91) di HbA1c nel gruppo di soggetti sottoposti ad esercizio fisico rispetto al gruppo di controllo; non è stata osservata eterogeneità statistica tra i risultati dei singoli studi. Rispetto agli esiti calo ponderale e pressione arteriosa non sono state invece osservate differenze tra il gruppo esercizio fisico e il gruppo di controllo.

La revisione di Snowling e coll. [Snowling 2006], con aggiornamento bibliografico al maggio 2006, ha incluso 27 studi controllati (N=1003 pazienti, età media 55±7 anni), condotti esclusivamente su pazienti affetti da diabete tipo 2 sot-

toposti a programmi di esercizio fisico con supervisione. Venivano inclusi anche gli studi in cui al programma di esercizio veniva associato un intervento dietetico, purché quest'ultimo fosse applicato sia al gruppo di intervento sia al gruppo di controllo. I programmi di esercizio sono stati categorizzati in: training aerobico, training di resistenza e training misto (aerobico e di resistenza). L'impatto di tali interventi è stato valutato in relazione a diversi esiti, biomorali e antropometrici, tra cui quelli considerati nella presente revisione. La durata dell'intervento variava tra 5 e 104 settimane. Le principali limitazioni metodologiche della RS consistono nella assenza di una valutazione della qualità metodologica degli studi inclusi e nella adozione di IC al 90%. La stima di un eventuale bias di pubblicazione non è stata eventuale (eccessiva ampiezza degli errori standard).

I risultati della metanalisi mostrano che l'esercizio fisico (con minime differenze tra un tipo di esercizio e l'altro) produce un modesto beneficio sulla HbA1c (riduzione di 0,8 punti percentuali; IC 90% 0,5-1,1), purché il training abbia una durata di almeno 12 settimane. Rispetto agli altri outcome considerati i benefici sono incerti o scarsamente rilevanti; in generale i programmi di esercizio esclusivamente aerobico o di resistenza sembrano meno efficaci del training combinato.

OUTCOME

OUTCOME: HBA1C

Intervento: dieta con o senza esercizio fisico versus trattamento ordinario

Cinque studi su 22 [Norris 2005] (N=381 pazienti) hanno mostrato una riduzione media di 0,74 punti percentuali di HbA1c (IC 95% 0,48-0,99).

Intervento: esercizio fisico versus trattamento ordinario

Da una metanalisi di 13 studi su 14 [Thomas 2006] (N=361 pazienti) è stata dimostrata una riduzione media di 0,62 punti percentuali di HbA1c (IC 95% 0,33-0,91).

Una seconda metanalisi [Snowling 2006], con parte degli studi in comune con la precedente, ha dimostrato una riduzione media di 0,7 punti percentuali di HbA1c (IC 90% 0,4-1,0) nel caso di esercizio fisico aerobico (17 studi su 27, N=498 pazienti), di 0,5 punti percentuali di HbA1c (IC 90% 0,1-1,0) nel caso di esercizio fisico di resistenza (6 studi su 27, N=183 pazienti), di 0,8 punti percentuali di HbA1c (IC 90% 0,2-1,3) nel caso di esercizio fisico misto (5 studi su 27, N=251 pazienti).

Intervento: esercizio fisico più dieta versus sola dieta

Tre studi su 18 [Moore 2004] (N=132 pazienti) hanno mostrato una riduzione media di 0,96 punti percentuali di HbA1c (IC 95% 0,39-1,53).

OUTCOME: PESO CORPOREO

Intervento: dieta con o senza esercizio fisico versus trattamento ordinario

Otto studi su 22 [Norris 2005] (N=585 pazienti) hanno mostrato una riduzione media di peso di 1,91 kg (IC 95% 0,82-3,00).

Intervento: esercizio fisico versus trattamento ordinario

Da una metanalisi di 10 studi su 14 [Thomas 2006] (N=248 pazienti) non è stata dimostrata alcuna riduzione media di peso.

Una seconda metanalisi [Snowling 2006], con parte degli studi in comune con la precedente, ha dimostrato una riduzione media della percentuale del peso di 1,5% (IC 90% 1,0-2,1) nel caso di esercizio fisico aerobico (17 studi su 27, N=474 pazienti), di 5,1% (IC 90% 2,5-7,6) nel caso di esercizio fisico misto (4 studi su 27, N=202 pazienti), e nessuna riduzione media della percentuale di peso nel caso di esercizio fisico di resistenza (6 studi su 27, N=183 pazienti).

Intervento: esercizio fisico più dieta versus sola dieta

Tre studi su 18 [Moore 2004] (N=132 pazienti) hanno mostrato una riduzione media di peso di 6,74 kg (IC 95% 1,76-11,72).

OUTCOME: CIRCONFERENZA VITA

Intervento: dieta con o senza esercizio fisico versus trattamento ordinario

Non vi sono studi che considerano la circonferenza addominale come esito.

Intervento: esercizio fisico versus trattamento ordinario

Non è stata dimostrata alcuna riduzione media della circonferenza addominale nel caso di: esercizio fisico aerobico (4 studi su 27, N=125 pazienti), esercizio fisico di resistenza (3 studi su 27, N=110 pazienti), esercizio fisico misto (2 studi su 27, N=144 pazienti) [Snowling 2006].

Intervento: esercizio fisico più dieta versus sola dieta

Non vi sono studi che considerano la circonferenza addominale come esito.

OUTCOME: PRESSIONE ARTERIOSA

Intervento: dieta con o senza esercizio fisico versus trattamento ordinario

Due studi su 22 [Norris 2005] (N=114 pazienti) non hanno mostrato alcuna riduzione media della pressione arteriosa.

Intervento: esercizio fisico versus trattamento ordinario

Una metanalisi [Thomas 2006] ha incluso 4 studi che consideravano i valori di pressione arteriosa sistolica e/o diastolica come outcome. I valori medi di pressione arteriosa sistolica (ricavabili da 4 studi, N=127 pazienti) e diastolica (ricavabili da 3 studi, N=78 pazienti) non differiscono significativamente nei due gruppi di intervento considerati.

Una seconda metanalisi [Snowling 2006], con parte degli studi in comune con la precedente, non ha dimostrato alcuna riduzione media della pressione arteriosa nel caso di esercizio fisico aerobico (3 studi su 27, N=108 pazienti) e nel caso di esercizio fisico di resistenza (2 studi su 27, N=67 pazienti). Uno studio su 27 (N=112 pazienti) ha dimostrato una riduzione media di 5,6 mmHg di pressione sistolica (IC 90% 1,8-9,3) e di 5,5 mmHg di pressione dia-

stolica (IC 90% 1,1-9,9) nel caso di esercizio fisico misto.

Intervento: esercizio fisico più dieta versus sola dieta

Non vi sono studi che considerano la pressione arteriosa come esito.

EFFETTI AVVERSI

In nessuna delle revisioni sistematiche reperite sono stati considerati gli effetti avversi.

Raccomandazione

Negli adulti con diabete mellito tipo 2 è raccomandato modificare gli stili di vita, in particolare adottando una corretta alimentazione associata ad un regolare esercizio fisico.

Raccomandazione “**forte**”, qualità complessiva degli studi “**molto bassa**”.

INDICATORE	FREQUENZA MINIMA CONSIGLIATA DEI CONTROLLI
Misurazione: • circonferenza vita • peso	Semestrale

Nota: i dettagli sugli indicatori che verranno utilizzati nei processi di audit sulla gestione integrata dei pazienti con diabete mellito tipo 2 sono oggetto di un documento specifico.

Bibliografia

- Moore H, Summerbell C, Hooper L, Cruickshank K, Vyas A, Johnstone P, Ashton V, Kopelman P. Dietary advice for treatment of type 2 diabetes mellitus in adults. Cochrane Database of Systematic Reviews 2004, Issue 2. Art. No.: CD004097.
- Norris SL, Zhang X, Avenell A, Gregg E, Bowman B, Serdula M, Brown TJ, Schmid CH, Lau J. Long-term effectiveness of lifestyle and behavioral weight loss interventions in adults with type 2 diabetes: a meta-analysis. Am J Med 2004; 117: 762-774.

- Norris SL, Zhang X, Avenell A, Gregg E, Brown TJ, Schmid CH, Lau J. Long-term non-pharmacological weight loss interventions for adults with type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005, Issue 2. Art. No.: CD004095.
- Thomas DE, Elliott EJ, Naughton GA. Exercise for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, Issue 3. Art. No.: CD002968.
- Snowling NJ, Hopkins WG. Effects of different modes of exercise training on glucose control and risk factors for complications in type 2 diabetic patients: a meta-analysis. *Diabetes Care* 2006; 29(11): 2518-2527.
- Wahrenberg H, Hertel K, Leijonhufvud BM, Persson LG, Toft E, Arner P. Use of waist circumference to predict insulin resistance: retrospective study. *BMJ* 2005; 330(7504): 1363-1364.

GRADE tavole sinottiche

Autori: AVC, LV, FN

Data: Febbraio 2007

QUESITO: Le modifiche degli stili di vita migliorano il controllo metabolico e i fattori di rischio cardiovascolare negli adulti con diabete mellito tipo 2?

Paziente o popolazione: adulti con diabete tipo 2

Contesti: Studi condotti in USA, Europa, Asia, Australia

Durata dello studio: 8 settimane-5 anni

Revisioni sistematiche:

- Moore H, Summerbell C, Hooper L, Cruickshank K, Vyas A, Johnstone P, Ashton V,

Kopelman P. Dietary advice for treatment of type 2 diabetes mellitus in adults. Cochrane Database of Systematic Reviews 2004, Issue 2. Art. No.: CD004097.

- Norris SL, Zhang X, Avenell A, Gregg E, Brown TJ, Schmid CH, Lau J. Long-term non-pharmacological weight loss interventions for adults with type 2 diabetes mellitus. Cochrane Database of Systematic Reviews 2005, Issue 2. Art. No.: CD004095.
- Snowling NJ, Hopkins WG. Effects of different modes of exercise training on glucose control and risk factors for complications in type 2 diabetic patients. Diabetes Care 2006; 29: 2518-2527.
- Thomas DE, Elliott EJ, Naughton GA. Exercise for type 2 diabetes mellitus. Cochrane Database of Systematic Reviews 2006, Issue 3. Art. No.: CD002968.

(Segue)

VALUTAZIONE DELLA QUALITÀ					
STUDI (REF.)	DISEGNO DELLO STUDIO	VALIDITÀ	INCOERENZA	TRASFERIBILITÀ	ALTRE CONSIDERAZIONI
HbA1c					
<i>Dieta con o senza esercizio fisico versus trattamento ordinario</i>					
Norris 2005	RS di 5 su 22 RCT	Grave limitazione ¹	Maggiore	Minore incertezza ⁶	Altro ²
<i>Esercizio fisico versus trattamento ordinario</i>					
Thomas 2006	RS di 13 su 14 RCT (11 in comune con Snowling)	Grave limitazione ¹		Minore incertezza ³	Altro ²
<i>Esercizio fisico aerobico versus trattamento ordinario</i>					
Snowling 2006	RS di 17 su 27 RCT (5 in comune con Thomas)	Grave limitazione ⁴		Minore incertezza ³	Altro ⁵
<i>Esercizio fisico di resistenza versus trattamento ordinario</i>					
Snowling 2006	RS di 6 su 27 RCT (3 in comune con Thomas)	Grave limitazione ⁴		Minore incertezza ³	Altro ⁵
<i>Esercizio fisico misto versus trattamento ordinario</i>					
Snowling 2006	RS di 5 su 27 RCT (4 in comune con Thomas)	Grave limitazione ⁴		Minore incertezza ³	Altro ⁵
<i>Esercizio fisico e dieta versus dieta</i>					
Moore 2004	RS di 3 su 18 RCT	Grave limitazione ¹		Minore incertezza ³	
Peso corporeo					
<i>Dieta con o senza esercizio fisico versus trattamento ordinario</i>					
Norris 2005	RS di 8 su 22 RCT	Grave limitazione ¹		Minore incertezza ⁶	Altro ²
<i>Esercizio fisico versus trattamento ordinario</i>					
Thomas 2006	RS di 10 su 14 RCT (9 in comune con Snowling)	Grave limitazione ¹		Minore incertezza ³	Altro ²
<i>Esercizio fisico aerobico versus trattamento ordinario</i>					
Snowling 2006	RS di 17 su 27 RCT (4 in comune con Thomas)	Grave limitazione ⁴		Minore incertezza ³	Altro ⁵
<i>Esercizio fisico di resistenza versus trattamento ordinario</i>					
Snowling 2006	RS di 6 su 27 RCT (3 in comune con Thomas)	Grave limitazione ⁴		Minore incertezza ³	Altro ⁵
<i>Esercizio fisico misto versus trattamento ordinario</i>					
Snowling 2006	RS di 4 su 27 RCT (3 in comune con Thomas)	Grave limitazione ⁴		Minore incertezza ³	Altro ⁵

Appendice 3. Tavole sinottiche

SOMMARIO DEI RISULTATI

N. DI PAZIENTI		EFFETTO	QUALITÀ
INTERVENTO	CONTROLLO	VARIAZIONE DEL PARAMETRO CONSIDERATO (IC 95%)	
190	191	Riduzione media HbA1c: 0,74% (0,48-0,99)	Molto bassa
185	176	Riduzione media HbA1c: 0,62% (0,33-0,91)	Bassa
251	247	Riduzione media HbA1c: 0,7% (0,4-1,0) ⁵	Molto bassa
92	91	Riduzione media HbA1c: 0,5% (0,1-1,0) ⁵	Molto bassa
126	125	Riduzione media HbA1c: 0,8% (0,2-1,3) ⁵	Molto bassa
64	68	Riduzione media HbA1c: 0,96% (0,39-1,53)	Bassa
286	299	Riduzione media peso: 1,91 kg (0,82-3,00)	Bassa
126	122	NS	Bassa
237	237	Riduzione media peso (percentuale rispetto al baseline): 1,5% (1,0-2,1) ⁵	Molto bassa
92	91	NS	Molto bassa
102	100	Riduzione media peso (percentuale rispetto al baseline): 5,1% (2,5-7,6) ⁵	Molto bassa

segue

(Segue) VALUTAZIONE DELLA QUALITÀ

STUDI (REF.)	DISEGNO DELLO STUDIO	VALIDITÀ	INCOERENZA	TRASFERIBILITÀ	ALTRE CONSIDERAZIONI
<i>Esercizio fisico e dieta versus dieta</i>					
Moore 2004	RS di 3 su 18 RCT	Grave limitazione ¹	Maggiore	Minore incertezza ³	
Circonferenza vita					
<i>Esercizio fisico aerobico versus trattamento ordinario</i>					
Snowling 2006	RS di 4 su 27 RCT	Grave limitazione ⁴		Minore incertezza ³	Altro ⁵
<i>Esercizio fisico di resistenza versus trattamento ordinario</i>					
Snowling 2006	RS di 3 su 27 RCT	Grave limitazione ⁴		Minore incertezza ³	Altro ⁵
<i>Esercizio fisico misto versus trattamento ordinario</i>					
Snowling 2006	RS di 2 su 27 RCT	Grave limitazione ⁴		Minore incertezza ³	Altro ⁵
Pressione arteriosa					
<i>Qualsiasi dieta con o senza esercizio fisico versus trattamento ordinario</i>					
Norris 2005	RS di 2 su 22 RCT	Grave limitazione ¹		Minore incertezza ⁶	Altro ²
<i>Esercizio fisico versus trattamento ordinario</i>					
Thomas 2006	RS di 4 su 14 RCT (tutti in comune con Snowling)	Grave limitazione ¹		Minore incertezza ³	Altro ²
<i>Esercizio fisico aerobico versus trattamento ordinario</i>					
Snowling 2006	RS di 3 su 27 RCT (2 in comune con Thomas)	Grave limitazione ⁴		Minore incertezza ³	Altro ⁵
<i>Esercizio fisico di resistenza versus trattamento ordinario</i>					
Snowling 2006	RS di 2 su 27 RCT (1 in comune con Thomas)	Grave limitazione ⁴		Minore incertezza ³	Altro ⁵
<i>Esercizio fisico misto versus trattamento ordinario</i>					
Snowling 2006	RS di 1 su 27 RCT	Grave limitazione ⁴		Minore incertezza ³	Altro ⁵

NOTE

1. Assenza di informazione su modalità di randomizzazione; assenza di cecità di operatori e pazienti e probabile assenza di cecità del rilevatore dell'esito
2. Qualche probabilità (non alta) di bias di pubblicazione
3. L'esercizio fisico è stato inteso come un programma pre-determinato di attività fisica che, vista la natura sperimentale degli studi, quasi sempre implicava uno stretto monitoraggio da parte di personale sanitario: in un solo studio i pazienti hanno effettuato sessioni di esercizio a domicilio senza supervisione diretta. Questo aspetto potrebbe limitare la trasferibilità dei risultati nella pratica assistenziale del nostro Paese

Appendice 3. Tavole sinottiche

SOMMARIO DEI RISULTATI

N. DI PAZIENTI		EFFETTO	QUALITÀ
INTERVENTO	CONTROLLO	VARIAZIONE DEL PARAMETRO CONSIDERATO (IC 95%)	
64	68	Riduzione media peso: 6,74 kg (1,76-11,72)	Molto bassa
65	60	NS	Molto bassa
56	54	NS	Molto bassa
73	71	NS	Molto bassa
58 ⁷ 58 ⁸	56 ⁷ 56 ⁸	NS ⁷ NS ⁸	Bassa
64 ⁷ 40 ⁸	63 ⁷ 38 ⁸	NS ⁷ NS ⁸	Bassa
54 ⁷ 54 ⁸	54 ⁷ 54 ⁸	NS ⁷ NS ⁸	Molto bassa
34 ⁷ 34 ⁸	33 ⁷ 33 ⁸	NS ⁷ NS ⁸	Molto bassa
57 ⁷ 57 ⁸	55 ⁷ 55 ⁸	Riduzione media pressione arteriosa ⁵ : 5,6 mmHg (1,8-9,3) ⁷ 5,5 mmHg (1,1-9,9) ⁸	Molto bassa

Appendice 4

Gli indicatori

Interpretazione e uso degli indicatori clinici

Gli indicatori clinici sono usati per valutare, confrontare e determinare le potenzialità di miglioramento dell'assistenza. In altre parole un indicatore clinico è uno strumento per produrre una misura quantitativa della qualità della cura. Gli indicatori non forniscono però risposte definitive: essi pongono in luce potenziali problemi (attraverso, ad esempio, l'evidenziazione di una forte variabilità tra contesti diversi) per i quali possono essere necessari ulteriori approfondimenti tramite l'integrazione con altre fonti informative. In tal senso essi possono essere considerati come dei "puntatori" utili per identificare potenziali opportunità di miglioramento.

La semplice conoscenza del livello di un indicatore non rivela l'accettabilità della prestazione cui si riferisce. Un giudizio sull'accettabilità del livello di una prestazione o di un esito può essere formulato solo in funzione dello scopo per il quale è stato definito l'indicatore; di norma ciò è fatto definendo un valore standard. I termini soglia, livello soglia, valore soglia o standard (che possono essere considerati sinonimi) hanno tutti il significato di "valore di riferimento", esprimono cioè il valore o l'ambito di valori che l'indicatore deve avere perché sia accettabile la qualità del fenomeno cui l'indicatore si riferisce.

Lo standard così inteso rappresenta un obiettivo specifico, misurabile, e non è necessariamente uguale per tutte le unità organizzative che svolgono le stesse attività; il suo valore può dipendere, infatti, dalle risorse (umane, organizzative, finanziarie, ecc.) effettivamente impegnate per lo svolgimento delle attività. Inoltre, vi sono situazioni nelle quali non sono ancora stati stabiliti degli standard e la valutazione deve essere basata su una raccolta preliminare di dati da confrontare (attraverso un benchmarking) in termini di qualità relativa delle prestazioni fornite.

In questa appendice sono presentati gli indicatori clinici proposti dal Progetto IGEA, per un totale di 52 indicatori:

- 23 indicatori clinici di processo (P)
- 16 indicatori clinici di esito intermedio (E)
- 13 indicatori clinici di esito finale (F).

Di questi, quattro indicatori di processo (P20-P23), due di esito intermedio (E15, E16) e uno di esito finale (F13) sono stati aggiunti in questa seconda edizione del documento.

L'elenco degli indicatori clinici è disponibile nelle tabelle che seguono dove sono riportate la denominazione e una descrizione sintetica dei termini più significativi dell'indicatore preso in esame.

Tutti gli indicatori proposti in questo documento riguardano più eventi o soggetti, sono quindi ottenuti da dati aggregati e si basano su misure di tipo “dicotomico” (sì/no, presenza/assenza, effettuazione/non effettuazione, ecc.). Anche quando ci si riferisce a misure di tipo continuo (ad esempio il livello di colesterolo) gli indicatori sono calcolati sulla base di variabili di tipo dicotomico (ad esempio il livello di colesterolo inferiore/superiore a un dato valore). Gli indicatori sono espressi come proporzioni con un numeratore ed un denominatore ben precisati.

Le principali fonti di dati per gli indicatori proposti sono i documenti clinici normalmente gestiti per le persone con diabete. Per alcuni indicatori bisognerà fare riferimento a rilevazioni sanitarie routinarie, anche di tipo prevalentemente amministrativo, come ad esempio le SDO nel caso dei ricoveri ospedalieri.

UTILIZZO DEGLI INDICATORI CLINICI

Tutti gli indicatori clinici, oltre a fornire una valutazione del fenomeno che si sta misurando, possono essere utilizzati per operare dei confronti utili a valutare la variabilità del fenomeno in esame. In sintesi i possibili confronti che si possono operare sono:

- *Rispetto ad uno standard*: il confronto di un indicatore rispetto ad un valore di riferimento o ad un livello accettabile di performance, permette di cogliere eventuali criticità e margini di miglioramento. Nel presente documento non si sono intenzionalmente date indicazioni su possibili valori soglia poiché strettamente vincolati alle diverse realtà geografiche.
- *Rispetto al tempo*: calcolare un indicatore all'inizio e alla fine di un prefissato periodo di tempo (per esempio un anno) in una unità territoriale, permette di valutare la modificazione, indotta dalla GI, del parametro clinico nell'arco temporale considerato.
- *Rispetto a diverse unità organizzative*: il confronto di indicatori fra diverse strutture o realtà territoriali, valorizzati nello stesso periodo di

tempo (o comunque in periodi di tempo comparabili), permette un'analisi di benchmarking e consente di ottenere indicazioni su valori di riferimento che definiscano obiettivi realmente perseguibili. Tuttavia, il confronto fra gli indicatori calcolati in diverse realtà territoriali e quindi popolazioni differenti, richiede numerose cautele in quanto occorre considerare in che misura le differenti realtà valutate si riferiscano a gruppi di pazienti simili e, se necessario, operare con tecniche di “aggiustamento” del case-mix.

In generale, il valore di un indicatore può dipendere da fattori diversi dalla qualità dell'assistenza. Ciò, come si è già detto, può costituire un problema nel momento in cui si vogliono operare confronti fra indicatori calcolati su differenti popolazioni in cui questi fattori si distribuiscono in maniera diversa. In questo caso, infatti, il confronto degli indicatori potrà essere influenzato non solo dalla diversa qualità dell'assistenza, ma anche dalle differenti caratteristiche delle due popolazioni (età, sesso, condizione sociale, durata e gravità della malattia, comorbidità, ecc.) e bisogna utilizzare tecniche che permettano l'aggiustamento della misura utilizzata.

Al fine di aumentare la capacità informativa di un indicatore è consigliabile affiancare ad esso alcune informazioni aggiuntive (distribuzioni di frequenze, medie, variazioni assolute o relative).

LA DIMENSIONE DELL'EQUITÀ

Le variabili, individuali e di contesto, legate agli aspetti dell'equità di accesso da parte dei cittadini al programma di GI, sono essenzialmente utilizzate come variabili secondo le quali stratificare gli indicatori clinici. Questo consente di verificare la presenza o meno di disuguaglianze in determinate tappe del percorso assistenziale e di promuovere, se necessario, adeguate misure di contrasto.

Per consentire il monitoraggio di eventuali disuguaglianze nella prognosi, legate a problemi nel percorso assistenziale, dovranno essere costruiti indicatori di secondo livello declinando tutti gli indicatori proposti secondo le variabili riportate di seguito:

- *titolo di studio*: nessuno, elementare, media inferiore, licenza professionale o diploma superiore, laurea;
- *condizione professionale*: occupato/a, disoccupato/a, ritirato/a dal lavoro, casalinga, altra condizione;
- *posizione nella professione*: imprenditore/imprenditrice, libero/a professionista, dirigente, impiegato/a, lavoratore/lavoratrice in proprio o commerciante, operaio/a o lavoratore/lavoratrice manuale o apprendista;
- *stato civile*: coniugato/a o convivente, nubile o celibe, divorziato/a o separato/a legalmente, vedovo/a.

Le analisi per questo aspetto, soprattutto a livello regionale e nazionale, potranno utilmente avvalersi anche di indicatori di livello socio-economico riferiti non al singolo individuo ma al contesto geografico quale ad esempio l'*indice di deprivazione*. L'indice di deprivazione è un indicatore aggregato composito collegato a una unità geografica ben definita (comunale o subcomunale, come la sezione di censimento), all'interno del quale si "misura la proporzione di nuclei familiari che presentano una combinazione di caratteristiche atte ad indicare alternativamente un basso tenore di vita, un alto fabbisogno di servizi oppure una compresenza di entrambi i fattori" (Bartley and Blane, 1994).

GLI INDICATORI CLINICI DI PROCESSO (P)

La misurazione della qualità di un processo di cura richiede la determinazione del livello di adesione degli operatori alle pratiche definite per ottenere i migliori esiti per i pazienti. Il legame tra processo ed esiti deve essere basato sulle migliori evidenze scientifiche disponibili. Nel caso del

Progetto IGEA ciò è stato attuato attraverso la definizione del documento di indirizzo "Gestione integrata del diabete mellito di tipo 2 nell'adulto: Requisiti clinico-organizzativi" [Progetto IGEA 2012].

Gli indicatori di processo elencati in questo documento sono calcolati come proporzioni di coloro che hanno eseguito un numero precisato di visite/controlli/misurazioni, sul totale delle persone inserite in un programma di GI, eccetto che per l'indicatore sui programmi per la disassuefazione dal fumo in cui si considera solo la popolazione fumatrice.

Gli indicatori di processo hanno tutti un riferimento temporale. I soggetti coinvolti nel calcolo dell'indicatore devono essere presenti in GI nel periodo di riferimento, e seguiti dal sistema di GI per un periodo di tempo tale da permettere il calcolo dell'indicatore.

In genere, è opportuno associare all'indicatore una distribuzione di frequenza del numero di visite/misurazioni/controlli effettuati per ciascun parametro. In questo modo si potranno desumere altre importanti informazioni quali, ad esempio, la proporzione di persone che non hanno effettuato nessuna visita o controllo/misurazione del parametro. Queste informazioni sono utili a individuare i margini di miglioramento e per indirizzare le politiche di intervento.

In qualunque database prodotto da un sistema informativo può verificarsi la mancata registrazione di alcuni valori; purtroppo non è possibile dare indicazioni generali sul trattamento di eventuali valori mancanti, poiché dipende dal contesto particolare (dalla procedura di raccolta dati, nonché dal tipo di variabile che si sta misurando). Nell'esempio riportato di seguito, il dato mancante è considerato come assenza di controllo.

Esempio di calcolo

Si voglia calcolare, per un dato anno, l'indicatore P3 di controllo metabolico (proporzione di persone che hanno eseguito almeno 3 controlli dell'emoglobina glicata nel corso di 1 anno oppure almeno 2 controlli per anno nel caso di persone con livello di HbA1c inferiore a 7).

Si ipotizzi che un sistema informativo, in una particolare unità territoriale, abbia prodotto la seguente tabella riferita ad un gruppo di 430 persone seguite per un anno e presenti nel sistema di GI nell'anno di riferimento:

N. CONTROLLI di HbA1c	FREQ.	%	HbA1c<7%*		HbA1c≥7%*	
			FREQ.	%	FREQ.	%
0	25	5,8	21	7,1	4	3,0
1	50	11,6	35	11,8	15	11,2
2	280	65,1	212	71,6	68	50,7
3	60	14,0	25	8,4	35	26,1
>3	15	3,5	3	1,0	12	9,0
Totale	430	100	296		134	

*Le persone sono state classificate in base al valore iniziale dell'emoglobina glicata nel periodo considerato.

Indicatore P3 complessivo

Possiamo calcolare la frequenza dei soggetti che soddisfano il criterio adottato dall'indicatore P3, ovvero il numero di persone con "scarso controllo metabolico" (HbA1c≥7) che hanno eseguito almeno 3 controlli nel corso di un anno e il numero di persone in "buon controllo metabolico" (HbA1c<7) che hanno eseguito almeno due controlli, rapportato al numero totale di soggetti inseriti nella GI; l'indicatore P3 è pari a:

$$\text{Indicatore P3} = (212+25+3+35+12)/430 = 66,7\%$$

Possiamo anche calcolare l'indicatore P3 nei due gruppi di pazienti con diverso controllo metabolico:

$$\text{Indicatore P3 - HbA1c<7} = (212+25+3)/296 = 81,1\%$$

$$\text{Indicatore P3 - HbA1c≥7} = (35+12)/134 = 35,1\%$$

I dati riportati nell'esempio permettono di calcolare anche la proporzione di persone che non hanno effettuato alcun controllo (5,8%). Il valore dell'indicatore P3 potrà essere confrontato con il valore ottenuto nella stessa popolazione in un altro periodo di tempo per valutare il miglioramento del sistema, oppure con valori relativi ad altre strutture.

GLI INDICATORI CLINICI DI ESITO INTERMEDIO (E)

Gli indicatori di esito intermedio sono calcolati come proporzione di persone che raggiungono il valore definito come criterio del parametro considerato: sia definito un intervallo di tempo (t_0 - t_1), l'indicatore si ottiene rapportando il numero di persone per il quale l'ultimo livello disponibile rilevato del parametro clinico risponde al criterio, sul numero totale di persone, inserite nella GI nel periodo considerato, per le quali sia disponibile almeno un valore del parametro.

Gli indicatori di esito intermedio per il cambiamento degli stili di vita (E11, E13, E14) si calcolano come proporzione di persone che migliorano il proprio stile di vita al tempo t_1 rispetto al

tempo t_0 (numero di persone che hanno aumentato la quota di tempo dedicata all'attività fisica, che hanno smesso di fumare o ridotto il consumo di sigarette, ecc.), sul totale delle persone seguite in GI inserite nel programma specifico.

Dove possibile, si consiglia di riportare gli indicatori congiuntamente ai valori mediani (insieme al range interquartile) delle misure e/o di riportare le distribuzioni per classi delle misure. Se sono disponibili almeno due valori del parametro clinico nel periodo considerato, è possibile per ogni paziente, calcolare le variazioni fra la prima e l'ultima misurazione, e rappresentare una distribuzione per classi delle variazioni oppure calcolare la variazione media.

Esempio di calcolo

Si voglia calcolare per un dato periodo, l'indicatore di esito intermedio E1 (proporzione di persone che raggiungono un livello dell'emoglobina glicata inferiore a 7), nell'ipotesi che i dati prodotti dal sistema informativo, riferiti ad un gruppo di 430 persone, siano i seguenti:

VALORI DI HbA1c	FREQ.	%	% CUMULATA
<7,0	305	75,3	75,3
7,0-8,0	65	16,0	91,4
8,1-9,0	25	6,2	97,5
>9,0	10	2,5	100
Totale	405	100	

Stabilito un arco temporale, si considerano gli ultimi valori disponibili. L'indicatore è calcolabile per il gruppo di persone per le quali è disponibile almeno una misurazione dell'emoglobina glicata, per cui in questo esempio vengono escluse le 25 persone (vedi esempio precedente sull'indicatore P3) per le quali non è disponibile alcuna misurazione.

L'indicatore E1 è pari a 75,3%.

Da una distribuzione di frequenza di questo tipo si possono ricavare ulteriori informazioni quali, ad esempio, la proporzione di persone in "scarso controllo" metabolico il cui valore di HbA1c è maggiore di 9: nell'esempio questa proporzione è pari al 2,5%.

Oltre al valore dell'indicatore E1, è possibile calcolare la mediana ed il range interquartile.

Definito un intervallo di tempo (t_0 - t_1), si possono, inoltre, calcolare quali sono le riduzioni medie di emoglobina glicata osservate. Sarà necessario disporre almeno di due valori per ogni persona, calcolare la differenza fra il valore iniziale e il valore finale e calcolare la media delle variazioni così ottenute. Tali riduzioni saranno particolarmente interessanti se lette in relazione al livello di partenza di HbA1c.

GLI INDICATORI CLINICI DI ESITO FINALE (F)

Gli indicatori di esito finale sono per la maggior parte misure di incidenza di nuovi eventi osservati nel periodo di tempo considerato (t_0 - t_1).

Si calcolano rapportando il numero di persone per il quale si è verificato l'evento di interesse durante l'intervallo di tempo considerato, sul totale delle persone che all'inizio del periodo di osservazione erano prive dell'evento.

Gli indicatori di frequenza di accesso al pronto soccorso e di ricovero in ospedale vengono cal-

colati, per ogni causa, rapportando il numero di accessi/ricoveri osservati nel periodo considerato sul totale della popolazione di riferimento.

Tali indicatori possono essere confrontati con indicatori clinici sulla popolazione diabetica presenti in letteratura, con i valori di riferimento di altre popolazioni o con gli stessi indicatori valutati in tempi diversi. Come detto in precedenza, l'interpretazione dell'indicatore necessita di cautela, date le possibili differenze fra le popolazioni da confrontare.

Esempio di calcolo

Si voglia calcolare l'indicatore F1 (frequenza di accesso al pronto soccorso) per una unità territoriale per la quale è disponibile la seguente distribuzione di accessi al pronto soccorso in un anno riferita a 430 pazienti diabetici in GI:

Causa di accesso al PS	N. accessi	x 100 pz
Qualsiasi causa	105	24,4
- Nefrosi diabetica	8	1,9
- Complicanze oculari	21	4,9
- Ulcerazioni al piede	5	1,2
- Cardiopatia ischemica	15	3,5
- Infarto Miocardico Acuto	9	2,1
- Scompenso cardiaco	10	2,3
- Coma diabetico	8	1,9
- Altre cause	29	6,7

Dai dati risulta che la frequenza di accesso al pronto soccorso per qualsiasi causa nel periodo preso in considerazione è di 24 accessi ogni 100 pazienti diabetici in GI. È possibile ricavare la frequenza di accesso per una specifica causa di interesse, per esempio la frequenza di accesso per complicanze oculari, che risulterebbe di circa 5 ogni 100 pazienti diabetici.

Interpretazione e uso degli indicatori di sistema**GLI INDICATORI DI ATTUAZIONE (A)**

La verifica dello stato dell'arte dei programmi di gestione integrata poggia sull'analisi di uno specifico set di 14 indicatori, quelli di attuazione, per consentire di:

- valutare il livello di attuazione dei programmi nelle diverse realtà: locali, regionali e nazionale;
- effettuare comparazioni tra diverse realtà omogenee (ad esempio, tra le diverse realtà locali nell'ambito della stessa Regione, tra le diverse Regioni nel panorama nazionale), evidenziando eventuali differenze;

- valutare il livello di partecipazione dei diversi attori che hanno aderito a programmi di GI;
- conoscere il livello di interoperabilità degli operatori coinvolti nei programmi di GI.

Il set di indicatori proposto focalizza l'attenzione su tre aree (attori coinvolti, pazienti gestiti, sistemi informativi):

1. *Attori coinvolti*: gli indicatori riferiti a questa dimensione sono finalizzati alla identificazione del numero dei principali attori coinvolti (MMG, CD, operatori sanitari, ASL) nella gestione integrata del paziente diabetico.
2. *Pazienti gestiti*: gli indicatori riferiti a questa dimensione sono finalizzati a misurare l'estensione della gestione integrata del diabete

dal lato della domanda, ovvero quanti pazienti diabetici sono inclusi nel nuovo percorso di cura.

3. *Sistemi informativi*: gli indicatori riferiti a questa dimensione sono finalizzati a misurare la effettiva realizzazione di sistemi in grado di garantire una cooperazione efficace tra i diversi operatori coinvolti nella GI. Questi indicatori si riferiscono a due aspetti: la capacità di produrre gli indicatori fondamentali di processo e di esito ed il livello di informatizzazione degli operatori in contatto diretto con il paziente (MMG, CD).

Gli indicatori di attuazione possono essere declinati in funzione del livello territoriale considerato (Italia, Regioni/Province Autonome, ASL, Distretti).

Elenco degli Indicatori Clinici di Processo

Indicatore P1: Frequenza di visita – MMG

Definizione	Proporzione di persone che hanno eseguito almeno 2 visite di controllo presso il Medico di Medicina Generale nel corso di 1 anno
Numeratore	N. persone con almeno 2 visite di controllo presso il Medico di Medicina Generale nel corso di 1 anno
Denominatore	Totale persone seguite in GI

Indicatore P2: Frequenza di visita – CD

Definizione	Proporzione di persone che hanno eseguito almeno 1 visita di controllo presso il Centro Diabetologico nel corso di 1 anno
Numeratore	N. persone che hanno eseguito almeno 1 visita di controllo presso il Centro Diabetologico nel corso di 1 anno
Denominatore	Totale persone seguite in GI

Indicatore P3: Controllo metabolico – HbA1c

Definizione	Proporzione di persone che hanno eseguito almeno 3 controlli dell'emoglobina glicata nel corso di 1 anno o almeno 2 controlli per anno nel caso di livello di HbA1c inferiore a 7%
Numeratore	N. persone con almeno 3 controlli o con almeno 2 controlli se il livello di HbA1c è <7%
Denominatore	Totale persone seguite in GI

Indicatore P4: Monitoraggio della Microalbuminuria

Definizione	Proporzione di persone che hanno eseguito almeno 1 controllo della microalbuminuria nel corso di 1 anno
Numeratore	N. persone con almeno 1 controllo della microalbuminuria nel corso di 1 anno
Denominatore	Totale persone seguite in GI

Indicatore P5: Monitoraggio profilo lipidico – Colesterolo totale

Definizione	Proporzione di persone che hanno eseguito almeno 1 misurazione del colesterolo totale nel corso di 1 anno
Numeratore	N. persone con almeno 1 misurazione del colesterolo totale nel corso di 1 anno
Denominatore	Totale persone seguite in GI

Indicatore P6: Monitoraggio profilo lipidico – Colesterolo HDL

Definizione	Proporzione di persone che hanno eseguito almeno 1 misurazione del colesterolo HDL nel corso di 1 anno
Numeratore	N. persone con almeno 1 misurazione del colesterolo HDL nel corso di 1 anno
Denominatore	Totale persone seguite in GI

Indicatore P7: Monitoraggio profilo lipidico – Colesterolo LDL

Definizione	Proporzione di persone che hanno eseguito almeno 1 misurazione del colesterolo LDL nel corso di 1 anno
Numeratore	N. persone con almeno 1 misurazione del colesterolo LDL nel corso di 1 anno
Denominatore	Totale persone seguite in GI

Indicatore P8: Monitoraggio profilo lipidico – Trigliceridi

Definizione	Proporzione di persone che hanno eseguito almeno 1 misurazione dei trigliceridi nel corso di 1 anno
Numeratore	N. persone con almeno 1 misurazione dei trigliceridi nel corso di 1 anno
Denominatore	Totale persone seguite in GI

Indicatore P9: Trattamento della colesterolemia

Definizione	Proporzione di persone in trattamento ipolipemizzante
Numeratore	N. persone trattate con farmaci ipolipemizzanti
Denominatore	Totale persone seguite in GI

Indicatore P10: Controllo della pressione arteriosa

Definizione	Proporzione di persone che hanno eseguito almeno 3 controlli della pressione arteriosa nel corso di 1 anno
Numeratore	N. persone con almeno 3 controlli della pressione arteriosa nel corso di 1 anno
Denominatore	Totale persone seguite in GI

Indicatore P11: Trattamento della pressione arteriosa**Definizione** **Proporzione di persone in trattamento antiipertensivo****Numeratore** N. persone trattate con farmaci antiipertensivi**Denominatore** Totale persone seguite in GI**Indicatore P12: Esame del fondo oculare****Definizione** **Proporzione di persone che hanno eseguito almeno 1 esame del fondo oculare ogni 2 anni o con maggiore frequenza in presenza di retinopatia****Numeratore** N. persone con 1 esame del fondo oculare ogni 2 anni o con maggiore frequenza se in presenza di retinopatia**Denominatore** Totale persone seguite in GI**Indicatore P13: Esame obiettivo del piede****Definizione** **Proporzione di persone che hanno eseguito almeno 1 esame obiettivo del piede nel corso di 1 anno****Numeratore** N. persone con almeno 1 esame obiettivo del piede nel corso di 1 anno**Denominatore** Totale persone seguite in GI**Indicatore P14: Programmi di educazione strutturata****Definizione** **Proporzione di persone che sono state coinvolte in programmi specifici di educazione strutturata****Numeratore** N. persone che sono state coinvolte in programmi specifici di educazione strutturata**Denominatore** Totale persone seguite in GI**Indicatore P15: Modificazione degli stili di vita – Peso****Definizione** **Proporzione di persone con misurazione del peso corporeo nel corso di 1 anno****Numeratore** N. persone con almeno 1 misurazione del peso corporeo nel corso di 1 anno**Denominatore** Totale persone seguite in GI

Indicatore P16: Modificazione degli stili di vita – Circonferenza vita

Definizione	Proporzione di persone con misurazione della circonferenza vita nel corso di 1 anno
Numeratore	N. persone con almeno 1 misurazione della circonferenza vita nel corso di 1 anno
Denominatore	Totale persone seguite in GI

Indicatore P17: Programmi per la promozione dell'attività fisica

Definizione	Proporzione di persone che sono state coinvolte in programmi specifici per la promozione dell'attività fisica nel corso di 1 anno
Numeratore	N. persone coinvolte in programmi specifici per la promozione dell'attività fisica nel corso di 1 anno
Denominatore	Totale persone seguite in GI

Indicatore P18: Programmi per la disassuefazione dal fumo

Definizione	Proporzione di fumatori che sono stati coinvolti in programmi di educazione, di informazione e di supporto per smettere di fumare nel corso di 1 anno
Numeratore	N. persone fumatrici coinvolte in programmi per la disassuefazione dal fumo nel corso di 1 anno
Denominatore	Totale persone fumatrici seguite in GI

Indicatore P19: Programmi per una corretta assunzione di alcol

Definizione	Proporzione di persone che sono state coinvolte in programmi specifici per una corretta assunzione di alcol nel corso di 1 anno
Numeratore	N. persone coinvolte in programmi specifici per una corretta assunzione di alcol nel corso di 1 anno
Denominatore	Totale persone seguite in GI

Indicatore P20: Controllo metabolico - Glicemia

Definizione	Proporzione di persone che hanno eseguito almeno 1 controllo della glicemia a digiuno nel corso di 3 anni
Numeratore	N. persone a rischio con almeno 1 controllo della glicemia a digiuno nel corso di 3 anni
Denominatore	Totale persone a rischio di insorgenza del diabete

Indicatore P21: Controllo metabolico nelle persone con IFG-IGT - Glicemia

Definizione	Proporzione di persone che hanno eseguito almeno 1 controllo della glicemia a digiuno nel corso di 1 anno
Numeratore	N. persone con IFG-IGT con almeno 1 controllo della glicemia a digiuno nel corso di 1 anno
Denominatore	Totale persone con IFG-IGT

Indicatore P22: Modificazione degli stili di vita nelle persone con IFG-IGT - Peso

Definizione	Proporzione di persone con IFG-IGT con misurazione del peso corporeo nel corso di 1 anno
Numeratore	N. persone con IFG-IGT con almeno 1 misurazione del peso corporeo nel corso di 1 anno
Denominatore	Totale persone con IFG-IGT

Indicatore P23: Modificazione degli stili di vita nelle persone con IFG-IGT - Circonferenza vita

Definizione	Proporzione di persone con IFG-IGT con misurazione della circonferenza vita nel corso di 1 anno
Numeratore	N. persone con IFG-IGT con almeno 1 misurazione della circonferenza vita nel corso di 1 anno
Denominatore	Totale persone con IFG-IGT

Elenco degli Indicatori Clinici di Esito Intermedio

Indicatore E1: Emoglobina glicata (HbA1c)

Definizione	Proporzione di persone che raggiungono un livello di HbA1c inferiore a 7%
Numeratore	N. persone per le quali l'ultimo valore di HbA1c disponibile è inferiore a 7%
Denominatore	Totale persone seguite in GI con almeno un controllo dell'emoglobina glicata nel periodo considerato

Indicatore E2: Microalbuminuria

Definizione	Proporzione di persone con valori di concentrazione di albumina nelle urine inferiore a 30mg/24h (corrispondente a 20αg/min per la raccolta minutata)
Numeratore	N. persone per le quali l'ultimo valore disponibile di albumina nelle urine è <30mg/24h (ovvero <20 α g/min)
Denominatore	Totale persone in GI che hanno eseguito almeno un controllo della microalbuminuria nel periodo considerato

Indicatore E3: Colesterolo totale

Definizione	Proporzione di persone con valori di colesterolo totale inferiori a 200mg/dl
Numeratore	N. persone per le quali l'ultimo valore disponibile di colesterolo totale è <200mg/dl
Denominatore	Totale persone in GI che hanno eseguito almeno una misurazione del colesterolo totale nel periodo considerato

Indicatore E4: Colesterolo HDL

Definizione	Proporzione di persone con valori di colesterolo HDL superiori a 50mg/dl
Numeratore	N. persone per le quali l'ultimo valore disponibile di colesterolo HDL è >50mg/dl
Denominatore	Totale persone in GI che hanno eseguito almeno una misurazione del colesterolo HDL nel periodo considerato

Indicatore E5: Colesterolo LDL

Definizione	Proporzione di persone con valori di colesterolo LDL inferiori a 100mg/dl
Numeratore	N. persone per le quali l'ultimo valore disponibile di colesterolo LDL è <100mg/dl
Denominatore	Totale persone in GI che hanno eseguito almeno una misurazione del colesterolo LDL nel periodo considerato

Indicatore E6: Trigliceridi

Definizione	Proporzione di persone con valori di trigliceridi inferiori a 150mg/dl
Numeratore	N. persone per le quali l'ultimo valore disponibile di trigliceridi è <150mg/dl
Denominatore	Totale persone in GI che hanno eseguito almeno una misurazione dei trigliceridi nel periodo considerato

Indicatore E7: Pressione arteriosa

Definizione	Proporzione di persone con valori pressori inferiori a 140/90mmHg
Numeratore	N. persone per le quali gli ultimi valori disponibili della pressione sistolica e diastolica sono rispettivamente <140mmHg e <90mmHg
Denominatore	Totale persone in GI che hanno eseguito almeno una misurazione della pressione arteriosa nel periodo considerato

Indicatore E8: Peso corporeo

Definizione	Proporzione di persone normopeso
Numeratore	N. persone in cui il rapporto fra il peso corporeo e l'altezza al quadrato (BMI) è <25kg/m ²
Denominatore	Totale persone in GI che hanno eseguito almeno un controllo del peso nel periodo considerato

Indicatore E9: Riduzione del peso corporeo

Definizione	Proporzione di persone che hanno diminuito il proprio peso rispetto al totale delle persone in sovrappeso o obese
Numeratore	N. persone obese o sovrappeso al tempo t ₀ che al tempo t ₁ hanno diminuito il proprio peso corporeo
Denominatore	Totale persone in GI che al tempo t ₀ sono obese o sovrappeso e che hanno eseguito almeno due controlli del peso nel periodo considerato
Nota	Si considerino in sovrappeso o obese le persone con BMI ≥25kg/m ²

Indicatore E10: Circonferenza vita

Definizione	Proporzione di donne con circonferenza vita inferiore a 88 cm e di uomini con circonferenza vita inferiore a 102 cm
Numeratore	N. persone per le quali l'ultimo valore disponibile della circonferenza vita è <88 cm per le donne e <102 cm per gli uomini
Denominatore	Totale persone in GI che hanno eseguito almeno una misurazione della circonferenza vita nel periodo considerato

Indicatore E11: Attività fisica

Definizione	Proporzione di persone coinvolte in programmi per la promozione dell'attività fisica che hanno aumentato la quota di tempo dedicata
Numeratore	N. persone per le quali la quota di tempo dedicata all'attività fisica alla fine del periodo considerato è aumentata rispetto all'inizio
Denominatore	Totale persone in GI coinvolte in programmi per la promozione dell'attività fisica nel periodo considerato

Indicatore E12: Fumo

Definizione	Proporzione di fumatori
Numeratore	N. persone fumatrici
Denominatore	Totale persone in GI

Indicatore E13: Disassuefazione dal fumo

Definizione	Proporzione di fumatori coinvolti in programmi di educazione contro il fumo che hanno modificato l'abitudine al fumo
Numeratore	N. persone coinvolte in programmi di educazione contro il fumo che hanno ridotto il numero di sigarette, sigari, fornelli fumati al giorno
Denominatore	Totale persone in GI coinvolte in programmi di educazione contro il fumo nel periodo considerato

Indicatore E14: Monitoraggio assunzione di alcol

Definizione	Proporzione di persone coinvolte in programmi per una corretta assunzione di alcol che hanno diminuito la quantità (ml/die) di alcol assunto
Numeratore	N. persone coinvolte in programmi per una corretta assunzione di alcol che hanno diminuito la quantità (ml/die) di alcol assunto nel periodo considerato
Denominatore	Totale persone in GI coinvolte in programmi per una corretta assunzione di alcol nel periodo considerato

Indicatore E15: Peso corporeo nelle persone con IFG-IGT**Definizione** **Proporzione di persone con IFG-IGT normopeso****Numeratore** N. persone con IFG-IGT in cui il rapporto fra il peso corporeo e l'altezza al quadrato (BMI) è $<25 \text{ kg/m}^2$ **Denominatore** Totale persone con IFG-IGT che hanno eseguito almeno un controllo del peso**Indicatore E16: Circonferenza vita nelle persone con IFG-IGT****Definizione** **Proporzione di donne con IFG-IGT con CV inferiore a 88 cm e di uomini con IFG-IGT con CV inferiore a 102 cm****Numeratore** N. persone con IFG-IGT per le quali l'ultimo valore disponibile della circonferenza vita è $<88 \text{ cm}$ per le donne e $<102 \text{ cm}$ per gli uomini**Denominatore** Totale persone con IFG-IGT che hanno eseguito almeno una misurazione della CV

Elenco degli Indicatori Clinici di Esito Finale

Indicatore F1: Frequenza di accesso al pronto soccorso

Definizione	Accesso al pronto soccorso (PS) per causa secondo ICD-9-CM
Numeratore	N. di accessi in PS, nel periodo considerato, per causa
Denominatore	Totale persone seguite in GI
Nota	In particolare accesso al PS per: qualunque causa, ipoglicemia, coma diabetico, infarto del miocardio, ictus, angina, rivascolarizzazione, TIA, claudicatio, retinopatia, nefropatia, neuropatia

Indicatore F2: Frequenza di ricoveri in ospedale

Definizione	Ricoveri ospedalieri per causa secondo ICD-9-CM
Numeratore	N. di ricoveri ospedalieri, nel periodo considerato, per causa
Denominatore	Totale persone seguite in GI
Nota	In particolare ricoveri per: qualunque causa, infarto del miocardio, ictus, angina, rivascolarizzazione, TIA, claudicatio, retinopatia, nefropatia, neuropatia.

Indicatore F3: Frequenza di retinopatia diabetica non proliferante

Definizione	Incidenza di retinopatia diabetica non proliferante (RNP)
Numeratore	N. persone con nuova diagnosi di RNP nel periodo considerato t_0 - t_1
Denominatore	Totale persone seguite in GI prive di retinopatia al tempo t_0

Indicatore F4: Frequenza di retinopatia diabetica proliferante

Definizione	Incidenza di retinopatia diabetica proliferante (RP)
Numeratore	N. persone con nuova diagnosi di RP nel periodo considerato t_0 - t_1
Denominatore	Totale persone seguite in GI prive di RP al tempo t_0

Indicatore F5: Frequenza di cecità legale

Definizione	Incidenza di cecità legale
Numeratore	N. persone con diagnosi di cecità legale effettuata nel periodo considerato
Denominatore	Totale persone seguite in GI

Indicatore F6: Frequenza di nefropatia diabetica

Definizione	Incidenza di nefropatia
Numeratore	N. persone con nuova diagnosi di nefropatia nel periodo considerato t_0 - t_1
Denominatore	Totale persone seguite in GI prive di nefropatia al tempo t_0

Indicatore F7: Frequenza di ricorso a dialisi

Definizione	Incidenza di ricorso a dialisi
Numeratore	N. persone dializzate nel periodo t_0 - t_1
Denominatore	Totale persone seguite in GI non dializzate al tempo t_0

Indicatore F8: Frequenza di ulcerazioni ai piedi

Definizione	Incidenza di ulcera del piede
Numeratore	N. persone con nuova diagnosi di ulcera del piede nel periodo considerato
Denominatore	Totale persone seguite in GI

Indicatore F9: Frequenza di amputazioni minori agli arti inferiori

Definizione	Incidenza di amputazioni minori agli arti inferiori
Numeratore	N. persone con nuova amputazione minore nel periodo considerato
Denominatore	Totale persone seguite in GI

Indicatore F10: Frequenza di amputazioni maggiori agli arti inferiori

Definizione	Incidenza di amputazioni maggiori agli arti inferiori
Numeratore	N. persone con nuova amputazione maggiore nel periodo considerato
Denominatore	Totale persone seguite in GI

Indicatore F11: Frequenza di angina

Definizione	Incidenza di angina
Numeratore	N. persone con nuova diagnosi di angina nel periodo considerato
Denominatore	Totale persone seguite in GI

Indicatore F12: Mortalità

Definizione	Mortalità per causa secondo ICD-9-CM
Numeratore	N. decessi, per causa, nel periodo considerato
Denominatore	Totale persone seguite in GI

Indicatore F13: Incidenza di diabete nelle persone con IFG-IGT

Definizione	Incidenza di diabete tra le persone con IFG-IGT
Numeratore	N. di nuovi casi di diabete tra le persone con IFG-IGT nel periodo considerato t_0-t_1
Denominatore	Totale persone con IFG-IGT al tempo t_0

Elenco degli Indicatori di Attuazione

Indicatore A1: Monitoraggio nazionale

Definizione	Proporzione delle Regioni e delle PA che hanno aderito al programma di gestione integrata del diabete
Numeratore	N. di Regioni e PA con programmi di GI
Denominatore	Totale Regioni e PA

Indicatore A2: Monitoraggio regionale

Definizione	Proporzione delle Aziende Sanitarie Locali che hanno attivato un programma di gestione integrata del diabete
Numeratore	N. di ASL con programmi di GI
Denominatore	Totale ASL regionali

Indicatore A3: Registro pazienti diabetici

Definizione	Proporzione delle Regioni e PA che hanno attivato un Registro dei pazienti diabetici
Numeratore	N. Regioni e PA con Registro
Denominatore	Totale Regioni e PA

Indicatore A4: Attori coinvolti – CD

Definizione	Proporzione di Centri Diabetologici che hanno aderito al programma di gestione integrata per il diabete
Numeratore	N. CD coinvolti nel territorio considerato
Denominatore	Totale CD nel territorio considerato

Indicatore A5: Attori coinvolti – MMG

Definizione	Proporzione di MMG che hanno aderito al programma di gestione integrata per il diabete
Numeratore	N. MMG coinvolti nel territorio considerato
Denominatore	Totale MMG nel territorio considerato

Indicatore A6: Attori coinvolti – Operatori non medici

Definizione	Rapporto di operatori coinvolti (Infermieri, Dietisti, Podologi, Psicologi, Assistenti domiciliari, altro) rispetto al totale delle persone in GI nel territorio considerato
Numeratore	N. di operatori per professione
Denominatore	Totale persone con diabete in GI nel territorio considerato

Indicatore A7: Estensione del programma

Definizione	Proporzione di persone con diabete coinvolte in un percorso di GI
Numeratore	N. persone in GI nel territorio considerato
Denominatore	Totale persone con diabete nel territorio considerato

Indicatore A8: Estensione del programma – CD

Definizione	Proporzione di persone con diabete, seguite dai CD, coinvolte in un percorso di GI
Numeratore	N. persone in GI nei CD considerati
Denominatore	Totale persone con diabete nei CD considerati

Indicatore A9: Estensione del programma – MMG

Definizione	Proporzione di persone con diabete, seguite da MMG, coinvolte in un percorso di GI
Numeratore	N. persone in GI seguite dagli MMG considerati
Denominatore	Totale assistiti con diabete dagli MMG considerati

Indicatore A10: Informatizzazione – CD

Definizione	Proporzione di CD che dispongono di sistemi ICT per la gestione dei dati clinici
Numeratore	N. CD del territorio considerato con sistemi clinici informatizzati
Denominatore	Totale CD nel territorio considerato

Indicatore A11: Informatizzazione – MMG

Definizione	Proporzione di MMG che dispongono di sistemi ICT per la gestione dei dati clinici
Numeratore	N. MMG del territorio considerato con sistemi clinici informatizzati
Denominatore	Totale MMG del territorio considerato

Indicatore A12: Formazione Operatori

Definizione	Proporzione di operatori, medici e non medici, coinvolti in programmi di GI del diabete che hanno ricevuto una formazione specifica
Numeratore	N. operatori formati per professione
Denominatore	Totale operatori per professione

Indicatore A13: Coordinamento

Definizione	Proporzione di persone con diabete in GI seguite da un case manager
Numeratore	N. persone con case manager
Denominatore	Totale persone in GI

Indicatore A14: Valorizzazione degli indicatori

Definizione	Proporzione di indicatori (di Processo, Esito intermedio, Esito finale) valorizzati in un definito intervallo di tempo
Numeratore	N. di indicatori valorizzati per tipo di indicatore
Denominatore	Totale degli indicatori definiti nell'ambito di IGEA
Nota	Per “indicatore valorizzato” si intende un indicatore al quale è stato attribuito un valore non nullo nell'intervallo di tempo considerato

Appendice 5

Dizionario Dati IGEA

Finalità e struttura del Dizionario Dati IGEA

Lo scopo principale nel definire un Dizionario Dati è quello di permettere che la medesima informazione sia generata indipendentemente dall'organizzazione o sistema che la cattura, o perlomeno che gli applicativi dei diversi operatori (MMG, specialisti, ecc.) siano in grado di fornire ad un'apposita interfaccia i dettagli necessari per rappresentare i dati relativi ad un paziente in un formato di interscambio. La finalità del Dizionario Dati IGEA (DDI) è quella di identificare l'insieme di informazioni che possono consentire, a livello locale, regionale e nazionale, di monitorare il processo di continuità delle cure all'interno del sistema di gestione integrata del diabete mellito di tipo 2 nell'adulto.

È da sottolineare che, sebbene le informazioni contenute nel DDI saranno di norma registrate e raccolte da record generati nell'ambito di processi di cura, lo scopo primario del Dizionario non è quello di descrivere "tutti" i possibili dati utili ad un operatore sanitario per la gestione clinica dei propri pazienti, ma si limita ai dati fondamentali per i processi di autovalutazione, governance e condivisione dei dati.

Il DDI identifica gli elementi rilevanti che occorre rappresentare in modo standardizzato per soddisfare i requisiti informativi necessari per il monitoraggio della efficacia/efficienza del programma di GI. Non costituisce, dunque, né una cartella informatizzata dei pazienti né una registrazione esaur-

stiva del processo di cura e potrà essere utilizzato, a sostegno della valutazione della qualità dei processi, ovunque siano erogati servizi indirizzati alle persone con diabete. I dati contenuti nel Dizionario potranno essere generati a partire da diverse fonti informative (sistemi amministrativi, sistemi di gestione clinica degli MMG/CD, SDO, monitoraggio delle prescrizioni farmaceutiche, ecc.).

Il Dizionario riporta i dati secondo una logica riferita ai contenuti informativi piuttosto che alla loro realizzazione tecnologica (quali ad esempio le specifiche modalità di codifica dei campi) seguendo un approccio metodologico analogo a quello utilizzato nell'ambito del Progetto Mattoni SSN, che ha individuato alcuni standard nazionali di riferimento attraverso il lavoro di diversi tavoli tecnici. In ogni caso, indipendentemente dalle diverse possibili modalità di registrazione, le informazioni rilevanti contenute nel DDI potranno essere ricondotte ad un formato di riferimento attraverso processi di mapping tra diverse modalità di codifica/classificazione.

Nella struttura del DDI è stato anche evidenziato il ruolo che ogni singolo dato può avere nel programma di GI. Con il termine "dato operativo" si intende che il dato è utilizzato per funzioni legate al corretto funzionamento del percorso assistenziale per le persone con diabete. Il termine "dato monitoraggio" si riferisce all'utilizzo del dato nell'ambito del processo di valorizzazione degli indicatori (di processo, di esito intermedio e/o finale, di sistema).

Il DDI è strutturato nelle seguenti sezioni:

- Dati anagrafici
- Condizione sociale
- Dati antropometrici
- Stili di vita
- Dati strutture coinvolte nel processo di cura
- Eventi di cura e dati clinici
- Esami di controllo
- Terapia farmacologica per il diabete
- Terapia farmacologica antiipertensiva
- Terapia farmacologica ipolipemizzante
- Complicanze macrovascolari
- Esame dell'occhio
- Esame del piede
- Complicanze renali

DATO	COMPONENTI E VALORI AMMESSI	DATO OPERATIVO	DATO MONITORAGGIO		
			PROCESSO	ESITO	SISTEMA
DATI ANAGRAFICI					
Nome		X			
Cognome		X			
Data nascita		X			
Luogo nascita		X			
Stato nascita		X			
Bisogno di un mediatore culturale	Bisogno di un mediatore culturale: sì / no Presenza di un mediatore culturale: sì / no	X			
Sesso		X			
ID cittadino (codice fiscale)		X			
Numero identificativo tessera europea		X			
Cittadinanza		X			
Stato estero di residenza		X			
Regione/PA di residenza		X			
Comune di residenza		X			
Via e n. civico		X			
ASL di residenza		X			
Distretto di residenza del paziente		X			
Esenzione ticket per il diabete	Si / No	X			
Contatto con il paziente	Recapito fisso Telefono mobile e-mail	X			
Diagnosi diabete	Data diagnosi		X		
	Tipo diabete diagnosticato				
Primo accesso in Gestione Integrata	Data primo accesso		X		
Adesione informata	Data firma consenso	X			
	Data cessazione consenso				

segue

DATO	COMPONENTI E VALORI AMMESSI	DATO OPERATIVO	DATO MONITORAGGIO		
			PROCESSO	ESITO	SISTEMA
CONDIZIONE SOCIALE					
Titolo di studio	<ul style="list-style-type: none"> - Nessuno - Elementare - Media inferiore - Licenza professionale o diploma superiore - Laurea 		X	X	
Condizione professionale	<ul style="list-style-type: none"> - Occupato - Disoccupato - Ritirato dal lavoro - Casalinga - Altra condizione 		X	X	
Posizione nella professione	<ul style="list-style-type: none"> - Imprenditore - Libero professionista - Dirigente - Impiegato - Lavoratore in proprio, commerciante - Operaio, lavoratore manuale, apprendista 		X	X	
Stato civile	<ul style="list-style-type: none"> - Coniugato o convivente - Nubile/celibe - Divorziato o separato legalmente - Vedovo 		X	X	

DATI ANTROPOMETRICI					
Altezza	Valore in cm		X	X	
	Data misurazione				
Peso	Valore in kg		X	X	
	Data misurazione				
BMI	Valore in kg/m ²		X	X	
	Data misurazione				
Circonferenza vita	Valore in cm		X	X	
	Data misurazione				

STILI DI VITA					
Abitudine al fumo	Fumatore: Sì / No Data controllo			X	
	Ex fumatore: Sì / No data interruzione				
Fumo	Quantità pro/die			X	
	Tipologia: - sigarette - sigari - fornelli				

segue

DATO	COMPONENTI E VALORI AMMESSI	DATO OPERATIVO	DATO MONITORAGGIO		
			PROCESSO	ESITO	SISTEMA
<i>segue</i> STILI DI VITA					
Programmi di disassuefazione dal fumo	Si / No				
	Data inizio programma		X	X	
	Data fine programma				
Consumo di alcol	Si / No				
	Data controllo				
	Quantità assunta al giorno in ml equivalenti di alcol			X	
	Tipologia alcol: - vino - birra - super alcolici				
Programmi per il corretto uso di alcol	Si / No				
	Data inizio programma		X	X	
	Data fine programma				
Attività fisica	Si / No				
	Tempo dedicato (ore/settimana)			X	
	Data ultimo controllo				
Programmi per la promozione di attività fisica	Si / No				
	Data inizio programma		X	X	
	Data fine programma				

DATI STRUTTURE COINVOLTE NEL PROCESSO DI CURA					
Medico di medicina generale (MMG)	Codice regionale	X			X
ASL di appartenenza MMG		X			X
Distretto di appartenenza MMG		X			X
Informatizzazione MMG	- Si - Si, con connessione al sistema informativo aziendale - No				X
Visita MMG	Data visita				
	Tipologia visita: - programmata - non programmata	X	X		
Centro Diabetologico (CD)	Codice identificativo	X			X
ASL del CD		X			X
Distretto di appartenenza CD		X			X
Informatizzazione CD	- Si - Si, con connessione al sistema informativo aziendale - No				X

segue

Appendice 5. Dizionario Dati IGEA

DATO	COMPONENTI E VALORI AMMESSI	DATO OPERATIVO	DATO MONITORAGGIO		
			PROCESSO	ESITO	SISTEMA
<i>segue</i> DATI STRUTTURE COINVOLTE NEL PROCESSO DI CURA					
Programmi attivati presso il CD	Educazione terapeutica Disassuefazione dal fumo Corretta assunzione alcol Promozione attività fisica		X	X	
Visita CD	Data visita	X	X		
	Tipologia visita: – programmata – non programmata				
Coordinamento della cura	Si / No				X
	Tipo di operatore coinvolto				
EVENTI DI CURA E DATI CLINICI					
Gravidanza in atto	Si / No	X			
	Data controllo				
Accesso al Pronto soccorso (PS)	Si / No			X	
	Data accesso				
	Causa accesso				
Ricovero Ospedale	Si / No			X	
	Data ricovero				
	Modalità d'accesso: – programmato – urgente – TSO – programmato con preospedalizzazione				
	Data dimissione				
	Diagnosi principale di dimissione				
Decesso	Data decesso			X	
	Causa decesso				
ESAMI DI CONTROLLO					
HbA1c	Si / No		X	X	
	Valore in %				
	Data misurazione				
Glicemia	Si / No		X	X	
	Valore in mg/dl				
	Data misurazione				
Colesterolo totale	Si / No		X	X	
	Valore in mg/dl				
	Data misurazione				
HDL Colesterolo	Si / No		X	X	
	Valore in mg/dl				
	Data misurazione				

segue

DATO	COMPONENTI E VALORI AMMESSI	DATO OPERATIVO	DATO MONITORAGGIO		
			PROCESSO	ESITO	SISTEMA
<i>segue</i> ESAMI DI CONTROLLO					
LDL Colesterolo	Sì / No		X	X	
	Valore in mg/dl				
	Data misurazione				
Trigliceridi	Sì / No		X	X	
	Valore in mg/dl				
	Data misurazione				
Pressione arteriosa sistolica	Sì / No		X	X	
	Valore in mmHg				
	Data misurazione				
Pressione arteriosa diastolica	Sì / No		X	X	
	Valore in mmHg				
	Data misurazione				
Microalbuminuria	Sì / No		X	X	
	Valore in mg/die				
	Data misurazione				
	Data controllo				

TERAPIA FARMACOLOGICA PER IL DIABETE					
Educazione terapeutica	Sì / No		X		
	Data inizio programma educativo				
	Data fine programma educativo				
Solo dieta	Sì / No		X	X	
	Data controllo				
Farmaci per il diabete	Sì / No		X	X	
	ATC IV livello				
	Data prescrizione				

TERAPIA FARMACOLOGICA ANTIIPERTENSIVA					
Farmaci antiipertensivi	Sì / No		X	X	
	ATC IV livello				
	Data prescrizione				

TERAPIA FARMACOLOGICA IPOLIPEMIZZANTE					
Farmaci ipolipemizzanti	Sì / No		X	X	
	ATC IV livello				
	Data prescrizione				

segue

DATO	COMPONENTI E VALORI AMMESSI	DATO OPERATIVO	DATO MONITORAGGIO		
			PROCESSO	ESITO	SISTEMA
COMPLICANZE MACROVASCOLARI					
Cardiopatía ischemica	Si / No			X	
	Data diagnosi				
IMA	Si / No			X	
	Data diagnosi				
Rivascolarizzazione	Si / No			X	
	Data intervento				
Claudicatio	Si / No			X	
	Data diagnosi				
TIA	Si / No			X	
	Data diagnosi				
Ictus	Si / No			X	
	Data diagnosi				
Angina	Si / No			X	
	Data diagnosi				

ESAME DELL'OCCHIO					
Esame fondo oculare	Si / No		X		
	Data controllo				
Retinopatia non proliferante	Si / No			X	
	Data diagnosi				
Retinopatia proliferante	Si / No			X	
	Data diagnosi				
Cecità legale	Si / No			X	
	Data diagnosi				

ESAME DEL PIEDE					
Esame obiettivo	Si / No		X		
	Data controllo				
Ulcerazioni	Si / No			X	
	Data controllo				
Amputazione maggiore	Si / No			X	
	Data evento				
Amputazione minore	Si / No			X	
	Data evento				

segue

DATO	COMPONENTI E VALORI AMMESSI	DATO OPERATIVO	DATO MONITORAGGIO		
			PROCESSO	ESITO	SISTEMA
COMPLICANZE RENALI					
Nefropatia	Sì / No			X	
	Data diagnosi				
Dialisi	Sì / No			X	
	Data evento				

- Aprile V, Baldissera S, D'Argenzio A et al. Risultati nazionali dello studio QUADRI (QUalità dell'Assistenza alle persone con Diabete nelle Regioni Italiane). Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2007 (Rapporti ISTISAN 07/10).
- Abaira C, Colwell J, Nuttall F et al. Cardiovascular events and correlates in the veterans affairs diabetes feasibility trial. Veterans affairs cooperative study on glycemic control and complications in type II diabetes. *Arch Intern Med* 1997; 157: 181-188.
- ACCORD - The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358: 2545-59.
- Agarwal S, Raman R, Kumari RP et al. Diabetic retinopathy in type II diabetics detected by targeted screening versus newly diagnosed in general practice. *Ann Acad Med Singapore* 2006; 35: 531-535.
- AIFA - Agenzia Italiana del farmaco. Guida all'uso dei farmaci sulla base del British National Formulary. <http://www.guidausofarmaci.it/> (accesso 7 marzo 2007).
- Alam R, Sturt J, Lall R, Winkley K. An updated meta-analysis to assess the effectiveness of psychological interventions delivered by psychological specialists and generalist clinicians on glycaemic control and on psychological status. *Patient Education and Counseling* 2009; 75: 25-36.
- ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial. Major outcome in moderately hypercholesterolemic, hypertensive patients randomized to pravastatin vs usual care: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT-LLT). *JAMA* 2002; 88: 2998-3007.
- AMD, SID. Standard Italiani per la cura del diabete mellito. 2009- 2010. Torino: Infomedica Editore, 2010.
- American Diabetes Association. Screening for type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27 Suppl 1: S11-14.
- Atkins D, Best D, Briss PA et al. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 2004; 328: 1490-1494.
- Backlund LB, Algvere PV, Rosenqvist U. New blindness in diabetes reduced by more than one-third in Stockholm County. *Diabet Med* 1997; 14: 732-740.
- Berkman LF, Breslow L. Health and ways of living: the Alameda County Study. New York: Oxford University Press, 1983.
- Bodenheimer T, Wagner EH, Grumbach K. Improving primary care for patients with chronic illness. *JAMA* 2002; 288: 1775-1779.

- Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcome in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2001; 345: 861-869.
- Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D et al. The losartan renal protection study – rationale, study design and baseline characteristics of RENAAL (Reduction of Endpoints in NIDDM with the Angiotensin II Antagonist Losartan). *Journal of the Renin-Angiotensin-Aldosterone System* 2000; 1: 328-335.
- Brown AF, Ettner S, Piette J et al. Socioeconomic position and health among persons with diabetes mellitus: a conceptual framework and review of the literature. *Epidemiologic Reviews* 2004; 26: 63-77.
- Cabana MD, Rand CS, Powe NR et al. Why don't physicians follow clinical practice guidelines? A framework for improvement. *JAMA* 1999; 282: 1458-1465.
- Cade JE, Kirk SF, Nelson P et al. Can peer educators influence healthy eating in people with diabetes? Results of a randomized controlled trial. *Diabet Med* 2009; 26: 1048-1054.
- Chan JC, So WY, Yeung CY et al; SURE Study Group. Effects of structured versus usual care on renal endpoint in type 2 diabetes: the SURE study: a randomized multicenter translational study. *Diabetes Care* 2009; 32: 977-982.
- Chobanian AV, Bakris GL, Black HR et al, and the National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. Seventh report of the Joint National Committee on prevention, detection, evaluation and treatment of high blood pressure. *Hypertension* 2003; 42: 1206-1252.
- Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN et al; CARDS, investigators. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2004; 364: 685-696.
- Costa J, Borges M, David C, Vaz Carneiro A. Efficacy of lipid lowering drug treatment for diabetic and non-diabetic patients: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2006; 332: 1115-1124.
- Currie CJ, Peters JR, Tynan A et al. Survival as a function of HbA1c in people with type 2 diabetes: a retrospective cohort study. *Lancet* 2010; 375: 481-489.
- Duckworth W, Abraira C, Moritz T et al; VADT Investigators. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2009; 360: 129-139.
- Duke S-AS, Colagiuri S, Colagiuri R. Individual patient education for people with type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009, Issue 1. Art. No.: CD005268. DOI: 10.1002/14651858.CD005268.pub2
- Espelt A, Borrell C, Roskam AJ et al. Socioeconomic inequalities in diabetes mellitus across Europe at the beginning of the 21st century. *Diabetologia* 2008; 51: 1971-1979.
- Gaede P, Vedel P, Larsen N, Jensen GV, Parving HH, Pedersen O. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2003; 348: 383-393.
- Gaede P, Vedel P, Parving HH, Pedersen O. Intensified multifactorial intervention in patients with type 2 diabetes mellitus and microalbuminuria: the Steno type 2 randomised study. *Lancet* 1999; 353: 617-622.
- Gillies CL et al. Pharmacological and lifestyle interventions to prevent or delay type 2 diabetes in people with impaired glucose tolerance: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2007; 334: 299.
- Giorda C, Petrelli A, Gnani R, and the Regional Board for Diabetes Care of Piemonte. The impact of second-level specialized care on hospitalization in persons with diabetes: a multi-level population-based study. *Diab Med* 2006; 23: 377-383.

- Giusti A, Gawronski O, Maggini M. Gestione integrata del diabete: indagine qualitativa sulla percezione dell'adeguatezza e sui bisogni informativi. 2009. Rapporti ISTISAN 09/35.
- Gnani R, Karaghiosoff L, Costa G, Merletti F, Bruno G. Socio-economic differences in the prevalence of diabetes in Italy: the population-based Turin study. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases* 2008; 18: 678-682.
- Heart Protection Study Collaborative Group - HPS. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 At-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002; 360: 7-22.
- Hooper L, Summerbell CD, Higgins JPT et al. Reduced or modified dietary fat for preventing cardiovascular disease (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 3, 2001. Oxford: Update Software.
- Huang ES, Meigs JB, Singer DE. The Effect of Interventions to Prevent Cardiovascular Disease in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Am J Med* 2001; 111: 633-642.
- Ismail K, Winkley K, Rabe-Hesketh S. Systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials of psychological interventions to improve glycaemic control in patients with type 2 diabetes. *Lancet* 2004; 363: 1589-97.
- ISTAT. Annuario Statistico Italiano 2011. www3.istat.it/dati/catalogo/20111216_00/PDF/cap3.pdf
- Kashani A, Phillips CO, Foody JM et al. Risks associated with statin therapy: a systematic overview of randomised clinical trials. *Circulation* 2006; 114: 2788-2797.
- Kelly T, Bazzano L, Fonseca V, Thethi T, Reynolds K, He J. Systematic Review: Glucose Control and Cardiovascular Disease in Type 2 Diabetes. *Ann Intern Med* 2009; 151: 394-403.
- Knight K, Badamgarav E, Henning JM et al. A systematic review of diabetes disease management programs. *Am J Manag Care* 2005; 242-250.
- Landman GW, van Hateren KJJ, Kleefstra N, Groenier KH, Gans ROB and Bilo HJG. The relationship between glycaemic control and mortality in patients with type 2 diabetes in general practice (ZODIAC-11). *British J Gen Pract* 2009; 60: 172-5.
- Lieb DC, Snow RE, De Boer MD. Socioeconomic factors in the development of childhood obesity and diabetes. *Clin Sports Med*. 2009; 28: 349-378.
- Ma J, Yang W, Fang N, Zhu W, Wei M. The association between intensive glycemic control and vascular complications in type 2 diabetes mellitus: A meta-analysis. *Nutrition, Metabolism & Cardiovascular Diseases* 2009; 19: 596-603.
- Mackenbach JP, Bos V, Andersen O et al. Widening socioeconomic inequalities in mortality in six Western European countries. *Int J Epidemiol* 2003; 32: 830-837.
- Maggini M, Raschetti R, Giusti A et al. Requisiti informativi per un sistema di Gestione Integrata del diabete mellito di tipo 2 nell'adulto - Documento di indirizzo. Roma: Il Pensiero Scientifico Editore, 2008. Disponibile su: www.epicentro.iss.it/igea
- Maggini M, Raschetti R, Giusti A et al. La gestione Integrata del diabete mellito di tipo 2 nell'adulto. Manuale di formazione per gli operatori sanitari. Roma: Il Pensiero Scientifico, 2009. Disponibile su www.epicentro.iss.it/igea
- Mannucci E, Monami M, La Manna C, Gori C, Marchionni C. Prevention of cardiovascular disease through glycemic control in type 2 diabetes: A meta-analysis of randomized clinical trials. *Nutrition, Metabolism & Cardiovascular Diseases* 2009; 19: 604-612.
- McCabe CJ, Stevenson RC, Dolan AM. Evaluation of a diabetic foot screening and protection programme. *Diabet Med* 1998; 15: 80-84.
- Metcalf PA, Scragg RR, Schaaf D, Dyall L, Black PN, Jackson RT. Comparison of different markers of socioeconomic status with cardiovascular disease and diabetes risk factors in the Diabetes, Heart and Health Survey. *N Z Med J* 2008; 121: 45-56.

- Moore H, Summerbell C, Hooper L et al. Dietary advice for treatment of type 2 diabetes mellitus in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2004, Issue 2. Art. No.: CD004097.
- Morosini P, Di Stanislao F, Casati G, Panella M. Qualità professionale e percorsi assistenziali, I manuali di formazione per la valutazione e il miglioramento della qualità professionale. Roma-Ancona 2005. Disponibile su: www.epicentro.iss.it/focus/ocse/intro-qualita.asp
- Mosca L, Linfante AH, Benjamin EJ et al. National study of physician awareness and adherence to cardiovascular disease prevention guidelines. *Circulation* 2005; 111: 499-510.
- Norris SL, Kansagara D, Bougatsos C, Fu R. Screening adults for type 2 diabetes: A review of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2008b; 148: 855-868.
- Norris SL, Kansagara D, Bougatsos C, Nygren P, Fu R. Screening for type 2 diabetes mellitus: update of 2003 systematic evidence review for the U.S. Preventive Services Task Force, 2008a. Disponibile su: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK33981/>
- Norris SL, Lau J, Smith SJ, Schmd CH, Engelgau MM. Self-management education for adults with type 2 diabetes: a meta-analysis of the effect on glycemic control. *Diabetes Care*. 2002; 25: 1159-1171.
- Norris SL, Nichols PJ, Caspersen CJ et al. The effectiveness of disease and case management for people with diabetes. *Am J Prev Med* 2002; 22: 15-38.
- Norris SL, Zhang X, Avenell A, et al. Long-term effectiveness of lifestyle and behavioral weight loss interventions in adults with type 2 diabetes: a meta-analysis. *Am J Med* 2004; 117: 762-774.
- Norris SL, Zhang X, Avenell A, et al. Long-term non-pharmacological weight loss interventions for adults with type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005, Issue 2. Art. No.: CD004095.
- Noto G, Raschetti R, Maggini M. Gestione Integrata e percorsi assistenziali. Roma: Il Pensiero Scientifico Editore, 2011. Disponibile su: www.epicentro.iss.it/igea
- Olafsdottir E, Andersson DK, Stefánsson E. Visual acuity in a population with regular screening for type 2 diabetes mellitus and eye disease. *Acta Ophthalmol Scand* 2007; 85: 40-45.
- Orozco LJ, Buchleitner AM, Gimenez-Perez G et al. Exercise or exercise and diet for preventing type 2 diabetes mellitus (Review). *The Cochrane Collaboration*, 2008. Published by JohnWiley & Sons, Ltd.
- Pimouguet C, Le Goff M, Thiébaud R, Dartigues JF, Helmer C. Effectiveness of disease-management programs for improving diabetes care: a meta-analysis. *CMAJ* 2011; 183: E115-E127
- Poletti P. Empowerment del cittadino utente. *Care* 2005; 2: 24-27.
- Progetto IGEA. Gestione Integrata del diabete mellito di tipo 2 nell'adulto – Documento di indirizzo. Roma: Il Pensiero Scientifico Editore, 2008. Disponibile su: www.epicentro.iss.it/igea
- Ray K, Seshasai S, Wijesuriya S et al. Effect of intensive control of glucose on cardiovascular outcomes and death in patients with diabetes mellitus: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet* 2009; 373: 1765-72.
- Robbins JM, Vaccarino V, Zhang H et al. Socioeconomic status and type 2 diabetes in African Americans and non-Hispanic white women and men: evidence from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Public Health* 2001; 91: 76-83.
- Salmaso S, Baldissera S, D'Argenio P et al. Diseguaglianze sociali e salute. Rapporto Nazionale 2007-2009. PASSI (Progressi delle Aziende Sanitarie per la salute in Italia) 2011. Disponibile su: www.epicentro.iss.it/passi
- Scain SF, Friedman R, Gross JL. A structured educational program improves metabolic control in patients with type2 diabetes: a randomized controlled trial. *Diabetes Educ* 2009; 35: 603-611.

- Schellhase KG, Koepsell TD, Norris TE. Providers' reactions to an automated health maintenance reminder system incorporated into the patient's electronic medical record. *J Am Board Fam Pract* 2003; 16: 312-317.
- Sever PS, Poulter NR, Dahlof B, et al. Reduction in cardiovascular events with atorvastatin in 2.532 patients with type 2 diabetes: Anglo-Scandinavian Cardiac Outcome Trial-lipid-lowering arm (ASCOT-LLA). *Diabetes Care* 2005; 28: 1151-1157.
- Shek A, Ferrill MJ. Statin-fibrate combination therapy. *Ann Pharmacother* 2001; 35: 908-917.
- Shichiri M, Kishikawa H, Ohkubo Y, Wake N. Long-term results of the Kumamoto Study on optimal diabetes control in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2000, Suppl 2: B21-29.
- Snowling NJ, Hopkins WG. Effects of different modes of exercise training on glucose control and risk factors for complications in type 2 diabetic patients: a meta-analysis. *Diabetes Care* 2006; 29: 2518-2527.
- The ADVANCE Collaborative Group. Intensive Blood Glucose Control and Vascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358: 2560-2572.
- The FIELD study investigators. Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 366: 1849-1861.
- Thomas DE, Elliott EJ, Naughton GA. Exercise for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, Issue 3. Art. No.: CD002968.
- Trento M, Gamba S, Gentile L et al. Rethink Organization to improve Education and Outcomes (ROMEIO). A multicenter randomized trial of lifestyle intervention by group care to manage type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 2010; 33: 745-747.
- Trento M, Passera P, Borgo E et al. A 5-year randomized controlled study of learning problem solving ability and quality of life modifications in people with type 2 diabetes managed by group care. *Diabetes Care* 2004; 27: 670-675.
- Turnbull FM, Abraira C, Anderson RJ et al. Intensive glucose control and macrovascular outcomes in type 2 diabetes. *Diabetologia* 2009; 52: 2288-2298.
- 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) [published correction appears in *Lancet*. 1999; 354: 602]. *Lancet* 1998; 352: 837-853.
- UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group: Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet* 1998; 352: 854-865.
- Valk GD, Kriegsman DMW, Assendelft WJJ. Patient education for preventing diabetic foot ulceration. A systematic review. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; CD001488.
- Venkat Narayan KM, Zhang P, Kanaya AM et al. Diabetes: The pandemic and potential solutions. In: *Disease Control Priority Project in Developing Countries 2nd Edition* April 2006: 591-603.
- Vijan S, Hayward RA. Treatment of Hypertension in Type 2 Diabetes Mellitus: Blood Pressure Goals, Choice of Agents, and Setting Priorities in Diabetes Care. *Ann Intern Med* 2003; 138: 593-602.
- Vijan S, Hayward RA. Pharmacologic lipid-lowering therapy in type 2 diabetes mellitus: background paper for the American College of Physicians. *Ann Intern Med* 2004; 140: 650-658.
- Wagner EH. Chronic disease management: what will it take to improve care for chronic illness? *Eff Clin Pract* 1998; 1: 2-4.
- Wahrenberg H, Hertel K, Leijonhufvud BM, Persson LG, Toft E, Arner P. Use of waist circumference to predict insulin resistance: retrospective study. *BMJ* 2005; 330: 1363-1364.

- Wallach JB, Rey MJ. A socioeconomic analysis of obesity and diabetes in New York City. *Prev Chronic Dis* 2009; 6(3): A108.
- Wilcox R, Kupfer S, Erdmann E, PROactive Study investigators. Effects of pioglitazone on major adverse cardiovascular events in high-risk patients with type 2 diabetes: results from PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macro Vascular Events (PROactive 10). *Am Heart J* 2008; 155: 712-717.
- Wing RR. Long-term effects of a lifestyle intervention on weight and cardiovascular risk factors in individuals with type 2 diabetes mellitus: for-year results of the Look AHEAD trial. *Arch Intern Med* 2010; 170: 1566-1575.
- World Health Organization. Preventing chronic disease a vital investment. WHO global Report. Geneva, 2005. Disponibile su www.who.int/chp/chronic_disease_report/
- World Health Organization. 2008-2013 Action Plan for the global strategy for the prevention and control of noncommunicable diseases. WHO. Geneva, 2008. Disponibile su www.who.int/nmh/publications/9789241597418/en/index.html
- Younis N, Broadbent DM, Vora JP, Harding SP; Liverpool Diabetic Eye Study. Incidence of sight-threatening retinopathy in patients with type 2 diabetes in the Liverpool Diabetic eye Study: a cohort study. *Lancet* 2003; 361: 195-200.
- Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S et al; INTERHEART Study Investigators. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet* 2004; 364: 937-952.

ARR (Absolute Risk Reduction). Riduzione assoluta del rischio di un evento sfavorevole nei pazienti randomizzati al trattamento in sperimentazione rispetto a quelli di controllo. Corrisponde alla formula: $[CER - EER]$.

Bias. Errore sistematico (non casuale) che provoca la distorsione dei risultati di uno studio. Può essere causato da difetti nel disegno o conduzione di uno studio, o nella presentazione dei suoi risultati.

Bias di pubblicazione. Distorsione sistematica dei risultati di una metanalisi a causa della mancata o meno visibile pubblicazione (e quindi più difficile reperibilità) di studi con risultati negativi.

CER (Control Event Rate). Numero di eventi osservato nel gruppo di controllo diviso per il numero totale di soggetti inclusi nel gruppo di controllo.

Dati imprecisi. Quando la stima puntuale di un effetto mostra intervalli di confidenza molto ampi, tanto da includere la possibilità di rischi o benefici molto variabili, il dato si definisce impreciso.

Dati dispersi. Dati scarsamente informativi del problema oggetto di studio, in quanto ricavati da contesti sperimentali con un basso numero di eventi osservati.

EER (Experimental Event Rate). Numero di eventi osservato nel gruppo randomizzato al trattamento in sperimentazione diviso per il numero totale di soggetti inclusi nel gruppo in trattamento.

Eterogeneità. Non coerenza tra i risultati di differenti studi. La non coerenza può essere misurata in termini di eterogeneità statistica e/o in termini di differenza dell'ampiezza e/o direzione dell'effetto.

Fattore confondente. Attiene all'indagine di una relazione causa-effetto (in questo caso biologica o terapeutica) in cui avviene un confondimento. In una situazione di confondimento un fattore è associato ad un effetto a causa della sua associazione con un secondo fattore, detto "confondente", che è il vero responsabile dell'effetto osservato. Quando è presente un fattore confondente, i dati grezzi mostrano una falsa associazione o presentano in modo distorto una relazione rispetto a quella reale. Il confondimento può essere eliminato misurando l'effetto dei possibili fattori confondenti attraverso analisi statistica stratificata o multivariata.

HR (Hazard Ratio). È una misura di associazione simile all'RR che, incorporando informazioni raccolte in tempi diversi, si utilizza quando il rischio non è costante nel corso del tempo.

Spesso viene utilizzata nelle analisi di sopravvivenza per esprimere l'effetto di una variabile sul rischio che un evento si verifichi.

IC 95% (Intervallo di confidenza al 95%).

Il concetto di base è che gli studi informano su un risultato valido per il campione di pazienti preso in esame, e non per l'intera popolazione; l'intervallo di confidenza al 95% può essere definito (con qualche imprecisione) come il range di valori entro cui è contenuto, con una probabilità del 95%, il valore reale, valido per l'intera popolazione di pazienti.

NNH (Number Needed to Harm). Numero di pazienti che devono sottoporsi al trattamento perché si manifesti una reazione avversa. Corrisponde alla formula: $[1/\text{incremento assoluto del rischio}]$ arrotondando per eccesso al numero intero.

NNT (Number Needed to Treat). Numero di pazienti che devono essere trattati per prevenire un evento sfavorevole o per ottenere un evento favorevole. Corrisponde alla formula: $[1/\text{ARR}]$, arrotondando per eccesso al numero intero.

OR (Odds Ratio). Rapporto fra la probabilità di un evento nei pazienti randomizzati al trattamento in sperimentazione e la probabilità nei pazienti di controllo. È uno degli indici di riduzione relativa del rischio di un evento nei pazienti randomizzati al trattamento in sperimentazione rispetto ai controlli, e corrisponde alla formula: $[\text{EER} / (1 - \text{EER})] / [\text{CER} / (1 - \text{CER})]$. OR è rappresentativamente uguale a RR se il rischio di base nei controlli è basso (<10%); se il rischio di base è alto, OR tende a valori costantemente più lontani dall'unità rispetto a RR.

Outcome. Termine inglese traducibile in italiano come esito. Nel contesto di studi epidemiologici o RCT assume il significato di "conseguenza sulla salute" o "cambiamento dello stato di salute", e viene utilizzato come indicatore per rilevare l'effetto causato dall'esposizione ad un in-

tervento sanitario (ad esempio un trattamento farmacologico o profilattico) o ad un fattore eziologico (ad esempio un agente chimico od infettivo). In termini di stato di salute il cambiamento può essere sia in senso migliorativo (guarigione da malattia, raggiungimento di un migliore livello di performance funzionale, riduzione del dolore, ecc.) che peggiorativo (comparsa di malattia, decesso, raggiungimento di un peggiore livello di performance funzionale, comparsa di un effetto avverso, ecc.).

RCT (Randomized controlled trial). Trial randomizzato controllato: studio sperimentale nel quale un campione di pazienti viene ripartito in modo casuale (procedura di randomizzazione) ad un gruppo di intervento sperimentale e ad un gruppo di controllo. Questi gruppi vengono seguiti per un periodo di tempo predeterminato o fino alla sviluppo degli esiti di interesse.

RR (Relative Risk). È il rapporto tra il rischio nel gruppo dei trattati (EER) ed il rischio nel gruppo di controllo (CER): $[\text{RR} = \text{EER}/\text{CER}]$.

RRR (Relative Risk Reduction). Riduzione relativa del rischio di un evento sfavorevole nei pazienti randomizzati al trattamento in sperimentazione rispetto ai controlli. Corrisponde al rapporto: $[\text{CER} - \text{EER}]/\text{CER} \times 100$.

Studio osservazionale. Studio nel quale il ricercatore osserva, senza interferire, una o più popolazioni, registrando specifici eventi (malattie, decesso, ecc.) e la distribuzione di diversi fattori che potrebbero spiegarne la comparsa.

Trasferibilità. Attiene alla possibilità di trasferire i risultati di uno studio nella realtà in cui si vogliono applicare. Solitamente sono dotati di una maggior trasferibilità gli studi realizzati in condizioni simili a quelle che si verificano comunemente nella pratica clinica (pazienti non selezionati, esiti clinicamente rilevanti, interventi facilmente attuabili, ecc.).

Questo documento rappresenta il previsto aggiornamento della precedente edizione pubblicata nel 2008, i cui contenuti sono stati arricchiti con temi che negli ultimi anni si sono rivelati particolarmente importanti. Il Progetto IGEA, attraverso le sue iniziative a vari livelli, ha cercato di promuovere il passaggio da un “sistema di progetti” aziendali e regionali verso un “progetto di sistema” unitario e nazionale nell’ambito della gestione integrata del diabete mellito. I documenti che IGEA ha prodotto negli anni si rivolgono, quindi, oltre che agli operatori sanitari direttamente coinvolti nell’assistenza alle persone con diabete, a programmatori e organizzatori regionali e aziendali con lo scopo di condividere i necessari passi da intraprendere al fine di costruire un efficiente sistema per la gestione integrata della patologia diabetica.

Obiettivo generale di questo documento è definire i requisiti minimi per un modello assistenziale di gestione integrata del diabete mellito tipo 2 nell’adulto in riferimento:

- alle modalità organizzative per la gestione integrata del diabete mellito;
- alle raccomandazioni per prevenire il diabete, per migliorare la qualità della cura del diabete e per prevenirne le complicanze;
- agli indicatori per il monitoraggio del processo di cura.

ISBN 978-88-490-0412-0



9 788849 004120