



REGIONE LAZIO

AZIENDA UNITA' SANITARIA LOCALE FROSINONE

Via A. Fabi, s.n.c. – 03100 FROSINONE – Tel. 0775 8821



Percorso Clinico del Diabete Mellito

Scopo del Documento

Il “**Percorso Clinico del Diabete**” è stato elaborato da un **Gruppo di Lavoro Multidisciplinare**, del quale hanno fatto parte **Medici Ospedalieri, Medici di Famiglia e medici Specialisti Ambulatoriali**.

Gli aspetti **Scientifici**, come **Definizione, Classificazione, Epidemiologia, Diagnosi e Trattamento**, sono stati mutuati dalle più recenti **Linee Guida Italiane ed Europee** e dallo **Studio Qu ADRI**, a cura dell’**Agenzia di Sanità Pubblica della Regione Lazio**.

Il diabete è una **malattia cronica**, molto **diffusa in tutto il mondo**, pertanto ci è sembrato giusto e doveroso **definire, quantificare e temporizzare i vari Step Diagnostico-Terapeutici**.

L’**obiettivo principale** di questo **Lavoro** è stato quello di **uniformare procedure e comportamenti**, a tutela di un principio eticamente irrinunciabile che è l’**equità**, vale a dire **erogare la stessa assistenza per la stessa patologia ad ogni cittadino che ne abbia bisogno**, indipendentemente dal **vantaggio o meno di essere residenti nei pressi di un Ospedale sede di DEA o di un ospedale più piccolo**.

La costruzione del “**Percorso Clinico del Diabete**” è basato su principi dell’**appropriatezza prescrittiva diagnostica e terapeutica**. Si è prodotto un Lavoro che, **nel rispetto ed ottimizzazione delle risorse**, è stato realizzato utilizzando i seguenti concetti:

- **Revisione sistematica delle Linee Guida Internazionali e Nazionali**
- **Identificazione dei criteri principali**, allo scopo di raggiungere un accordo per la gestione integrata
- **Verifica dell’accordo su queste raccomandazioni**, da parte del Gruppo multidisciplinare di esperti.

Definizione

Il **diabete mellito** è una **patologia cronica** a larghissima diffusione, **determinata da una ridotta capacità di increzione di insulina pancreatico** o da un suo **inadeguato o anomalo utilizzo tissutale**.

Struttura Semplice di Staff di Direzione Generale
Protocolli Assistenziali e Linee Guida

Via A.Fabi, s.n.c. 03100 Frosinone Tel. 0775 882309

Queste condizioni determinano iperglicemia, causa di danni a livello di vari organi ed apparati. Trattandosi di una malattia sociale con le caratteristiche della non reversibilità, richiede assistenza medica continua, informazione ed educazione del paziente al self management, allo scopo di prevenire le complicanze acute e croniche.

La terapia del diabete, come vedremo in seguito, è complessa, al di là del semplice controllo normoglicemico.

Ancora non sono noti gli intimi meccanismi delle complicanze del diabete. Infatti in alcuni pazienti, con valori glicemici pressochè normali, si verifica lo sviluppo di complicanze come neuropatia, retinopatia e nefropatia, mentre la gran parte dei pazienti, con valori glicemici ritenuti spesso pericolosi, tende a ad andare incontro alla malattia cardiovascolare, acuta e cronica. Ma il diabetico, comunque, presenta, con elevata frequenza, un indice di rischio multifattoriale, rappresentato da obesità, fumo, dislipidemia con bassi livelli di HDL-C, ipertensione arteriosa, sedentarietà, omocisteinemia, iperfibrinogenemia, bassi livelli di tPA-1 ed altri in divenire.

Gli Standard Internazionali Terapeutici intendono fornire gli strumenti, a Medici, Operatori in campo, Pazienti, Familiari e Strutture Sanitarie, per uniformare ed adeguare l'iter procedurale, pur riconoscendo l'individualità del paziente, affetto da una condizione estremamente eterogenea.

Epidemiologia

Stime e proiezioni sul periodo 1994-2010 indicano la triplicazione a livello Mondiale dei casi di diabete di tipo 2, mentre in Europa occidentale è stato previsto un incremento del 54,9%. Anche per il diabete di tipo 1 molti dati epidemiologici evidenziano il raddoppio dell'incidenza per ogni generazione, mentre, per l'Europa occidentale, se ne prevede un incremento del 36%, nel periodo 1994-2010. Negli anni 1999-2000, attraverso l'Indagine Multiscopo sulle famiglie "Condizioni di salute e ricorso ai servizi sanitari", è stata dimostrata una prevalenza del diabete in Italia del 3,7% e nel Lazio del 3,4%. Tale prevalenza nella nostra Regione, attraverso una semplice proiezione, fa stimare all'inizio del 2000 un numero di diabetici di circa 180.000 unità.

Il diabete di tipo 1 e 2 rappresentano le forme di diabete di maggiore riscontro nella pratica clinica.

Verso la fine degli anni '80 la prevalenza del diabete in Italia era stimata intorno al 2,5%, mentre le forme non diagnosticate si attestavano a circa il 30%. In uno Studio del 2003 effettuato a Torino la prevalenza del diabete noto è pressappoco al 4,9%, mentre per uno Studio, effettuato sempre nello stesso anno, dalla Società Italiana di Medicina Generale, sarebbe pari al 5,4%.

L'incidenza Europea, evidenziata negli Studi di Cremona e Brunico, è pari al 7,6% nei soggetti nella fascia di età 40-79 anni.

Tale incidenza è comunque 11 volte superiore nei soggetti con IFG, 4 volte superiore in quelli con IGT, 3 volte superiore nei soggetti sovrappeso e 10 volte superiore negli obesi.

Inoltre l'incidenza è circa 2 volte superiore negli ipertesi e nei dislipidemici e sempre gli Studi di Cremona e Brunico, hanno indicato come la prevalenza della ridotta tolleranza al glucosio sia pari al 6,8% nelle femmine e al 9% nei maschi.

Nonostante **l'esordio e le sue modalità** siano spesso **sufficienti a definire il tipo di diabete mellito**, in alcuni casi la **determinazione dei marcatori di autoimmunità (GADA, ICA, IA2)** ed i **test di secrezione Beta insulare**, possono dare informazioni aggiuntive. Una **popolazione tra il 5-10% dei pazienti**, inizialmente **definiti come diabetici di tipo 2**, è in realtà **affetta da una forma di diabete di tipo autoimmunitario a lenta evoluzione verso l'insulino-dipendenza**, definito **LADA (Latent Autoimmune Diabetes in Adult)** o **NIRAD (Diabete Autoimmune Non Richiedente Insulina)**.

Sulla base di **solli criteri clinici**, quando viene posta la **diagnosi di malattia**, i **pazienti** vengono **definiti come diabetici di tipo 2** e sono **trattati con dieta ed ipoglicemizzanti orali**, ma **nell'arco temporale di 2-6 anni**, **manifestano un progressivo deterioramento della funzione beta-cellulare**, tale da **richiedere terapia insulinica**.

Per quanto riguarda i **Dati Epidemiologici dell'Azienda Sanitaria di Frosinone**, bisogna segnalare che **non si conosce il numero completo dei pazienti diabetici**, iscritti nei **Registri dell'Esenzione**, in quanto tutti i **dati antecedenti al 2005**, anno in cui è **partita l'informatizzazione Aziendale**, venivano raccolti su **materiale cartaceo**, stoccato in un deposito, cui è difficile accedere.

Per tale ragione, **non essendo proponibile una valutazione in termini percentuali**, al fine di **un raffronto con i dati Nazionali ed Internazionali della Letteratura**, si riporta il numero complessivo di **pazienti diabetici, censiti nel quadriennio 2005-2008, che è di 15.397 casi**.

Classificazione

L'attuale **classificazione**, proposta **dall'American Diabetes Association (ADA)** e dalla **OMS del 2003**, prende in considerazione **le seguenti quattro Classi**:

- **Diabete mellito di tipo 1** (con variante LADA), **caratterizzato dalla distruzione delle beta cellule pancreatiche, mancanza assoluta di secrezione insulinica** e, di conseguenza, **insorgenza di chetogenesi**.
- **Diabete mellito di tipo 2**, caratterizzato da **lento, ma progressivo deficit di secrezione insulinica**, con alla base una **condizione di insulino-resistenza**
- **Diabete mellito gestazionale (GDM)**, che compare **esclusivamente in gravidanza** ed ha le caratteristiche della **regressione al termine della gestazione**, ma, con una discreta frequenza, **può ripresentarsi a distanza di qualche anno**, sotto forma di **diabete mellito di tipo 2**
- **Diabete secondario** può essere legato a:
 1. **Difetti genetici** come: **leprecaunismo, fibrosi cistica, sindrome di Prader-Willi ed al altri,**
 2. **Endocrinopatie: acromegalia, S. di Cushing, glucagonoma, Feocromocitoma, ipertiroidismo ed altre**
 3. **Uso di farmaci (Iatrogeno): steroidi, immunosoppressori ed altri**
 4. **Patologie croniche: pancreatite, alcolismo ed altre**

Per **alcuni pazienti la diagnosi differenziale tra diabete di tipo 1 o 2 può essere molto difficoltosa**, perché **potrebbe trattarsi di un diabete a lenta insorgenza di tipo 1 (LADA) oppure di un diabete di tipo 2, in un soggetto in giovane età**.

Diabete di tipo 1

Generalmente i **pazienti con diabete di tipo 1** esordiscono con una **sintomatologia acuta**, talora **brutale**, e con **iperglicemia marcata**.

Per questo motivo la **gran parte di tali pazienti** ha una **diagnosi precisa all'inizio di malattia**.

Lo **screening dei pazienti asintomatici**, con positività per gli **autoanticorpi specifici**, ha scarsa rilevanza e utilità, poiché **la sintomatologia è pressochè concomitante alla loro comparsa ed inoltre:**

- **I valori cut-off per i markers autoimmunitari non sono ancora stati ben delimitati in ambito clinico;**
- **In presenza di autoanticorpi, non c'è ancora alcun consenso sul da farsi.**

Siccome l'incidenza del diabete mellito di tipo 1 (**DM T1**) è bassa, **testare bambini sani condurrebbe ad identificarne**, come sospetti, soltanto un **numero piccolissimo, < allo 0.5%**. Gli **Studi Clinici** condotti su **familiari stretti di pazienti con diabete mellito di tipo 1**, per testare i vari **metodi di "prevenzione"**, **non hanno mostrato alcuna efficacia** ed, al momento, **non resta che monitorare periodicamente la glicemia**.

Diabete di tipo 2

Il **diabete mellito di tipo 2 (DMT2)** o è **diagnosticato casualmente** o per la **comparsa di complicanze acute** e, comunque, **almeno 1/3 dei pazienti diabetici**, ancora **non sa di esserlo**.

Tuttavia, gli **individui ad alto rischio** possono essere **sottoposti a screening per il diabete**, che può essere condotto mediante la **determinazione della glicemia a digiuno** o un **OGTT (oral glucose tolerance test)**, con carico di **75 gr di glucosio per bocca**.

L'**OGTT** identifica facilmente i pazienti con **Impaired Glucose Tolerance IGT (Alterata Tolleranza al Glucosio)**, che presentano **valori glicemici superiori alla norma**, ma ancora **non patologici**, con **relativo rischio di sviluppare malattia cardiovascolare**.

L'**alterata glicemia a digiuno (Impaired Fasting Glucose, IFG)**, superiore alla norma, ma **non patologica**, e la **glicemia post-prandiale alterata**, rappresentano, unitamente **all' IGT**, lo **screening per monitorare il paziente potenzialmente diabetico**.

Se per **l'IGT** è stata dimostrata l'**importanza, l'efficacia del riconoscimento e della prevenzione**, ciò **non è ancora ben definito** nei **pazienti IFG**, che potrebbero andare incontro alla evoluzione della malattia.

Pertanto il **test standard nell'adulto, escluse le donne gravide**, resta la **glicemia a digiuno**, mentre nei **pazienti con IFG** è utile **l'OGTT**, per meglio definire il rischio di diabete.

L'**incidenza del diabete tipo 2** negli **adolescenti** è **aumentata considerevolmente negli ultimi 10 anni** e quindi, **bambini e ragazzi ad alto rischio**, dovrebbero **esser sottoposti a screening con le stesse modalità dell'adulto**. E' **consigliabile** eseguire lo **screening in laboratorio di Patologia Clinica**, piuttosto che in **ambiente ospedaliero**, per le **limitazioni legate ad una un'eventuale iperglicemia da stress**.

Per lo screening non vanno utilizzati i riflettometri, che possono mostrare risultati meno riproducibili, se in mani non esperte.

Lo screening andrebbe ripetuto ogni 3 anni, in particolare per coloro che presentano un BMI > 25, o più precocemente in caso di franca obesità (BMI => 30).

Diabete Gestazionale

Lo screening del diabete in gravidanza comprende l'analisi dei fattori di rischio ed eventualmente l'effettuazione dell'OGTT.

E' raccomandabile che le donne che abbiano presentato un diabete gestazionale, siano seguite ogni 6-12 mesi, anche con un programma educativo di prevenzione, in quanto sono soggetti a rischio per la malattia diabetica. La valutazione per il rischio di GDM deve essere effettuata alla prima visita prenatale, poiché i fattori maggiormente predittivi sono: obesità, precedente GDM, microsomia, glicosuria, ovaio policistico e familiarità per diabete. In questi casi è necessario determinare la glicemia in tempi brevi, in quanto una glicemia a digiuno di 126 mg/dl, o un riscontro glicemico casuale di 200 mg/dl, segnano la soglia per la diagnosi di diabete, pur necessitando di ulteriori conferme. Le donne ad alto rischio, tra la 24^a e la 28^a settimana di gestazione, dovrebbero essere valutate con la somministrazione di OGTT.

Il test, da effettuare dopo un digiuno notturno di 8-14 ore, può essere eseguito o con 50 gr di glucosio (test di Challenge), seguito, eventualmente da 100gr, oppure direttamente con 100 gr di glucosio per os. In entrambi i casi, un valore di 140 mg/dl identifica l'80% delle donne con GDM, che sale al 90%, se si utilizza una soglia di 130 mg/dl.

I criteri diagnostici per l'OGTT a 100 gr sono i seguenti: 95 mg/dl a digiuno, 180 ad un'ora, 155 a 2 ore e 140 a 3 ore. Il superamento di almeno due di questi valori, consente di diagnosticare, con ampia certezza, la presenza di un GDM. Non sono necessari i precedenti tests diagnostici, per le donne a basso rischio, con le seguenti caratteristiche:

- **età < 25 anni**
- **normopeso prima della gravidanza**
- **assenza di familiarità per diabete**
- **assenza di storia di intolleranza al glucosio**
- **assenza di storia di patologia ostetrica e di aborto spontaneo**

Diabete secondario

Bisogna sottolineare che nei casi di difetto genetico della funzione betacellulare, si assiste ad un inizio precoce (prima dei 25 anni), con le seguenti caratteristiche di esordio :

- **Episodi iperglicemici di modesta entità**
- **Non insulino-dipendenza per almeno 5 anni successivi alla diagnosi di diabete**

Il trattamento iniziale nei bambini e negli adolescenti è basato sulla dieta, successivamente sull'uso di agenti ipoglicemizzanti orali e, in alcuni casi, della terapia insulinica.

I pazienti affetti da Fibrosi Cistica, che sopravvivono più a lungo, nel 10-30% dei casi, sviluppano la malattia diabetica tra i 15 ed i 25 anni.

In questi casi il **trattamento insulinico** può **migliorare l'iperglicemia** ed aiutare a **prevenire la perdita di peso**.

Relativamente ai **pazienti portatori di Talassemia**, il **sovraccarico di ferro riduce la funzione della betacellule** e causa una **decescente sensibilità all'insulina**, soprattutto **durante la pubertà**, aumentando di conseguenza il **rischio di diabete** nei giovani talassemici.

Alcuni Studi suggeriscono che il **trattamento con alte dosi di insulina è necessario**, se il livello della **Sideremia** resta alto.

Infine **quando ci si trovi di fronte alla Sindrome di Prader-Willi**, caratterizzata da una **grave obesità**, con **perdita di peso estremamente difficile**, si ha la comparsa di **diabete secondario nella seconda decade di vita**.

Tale diabete all'inizio può essere **compensato con gli ipoglicemizzanti orali**, ma **più tardi necessita di trattamento insulinico**.

Clinica

La **diagnosi di diabete mellito**, in assenza di **sintomi caratteristici** quali **polifagia, polidipsia, poliuria e dimagrimento**, è **basata sulla presenza, confermata da due diverse misurazioni, dei seguenti valori**, ottenuti da **plasma venoso**:

- **Glicemia a digiuno => a 126mg/dl dopo almeno 8 ore di digiuno**
- **Glicemia casuale => 200mg/dl in qualsiasi ora della giornata**
- **Glicemia => 200mg/dl 2ore dopo carico orale di gr. 75 glucosio**

I **valori di riferimento** dei parametri del controllo **glicemico**, che rientrano nelle **raccomandazioni diagnostico-terapeutiche**, sono indicati **nella tabella 1**.

Tab. 1. Valori di riferimento dei parametri del controllo glicemico

Parametri (mg/dl)	Ottimali *	Accettabili**
Glicemia a digiuno	80-120	<140
Glicemia 2 ore dopo i pasti	100-140	<160
Glicemia prima di andare a letto	100-140	<160
HbA1c(%)	=< 6,5	=< 7,5

Ottimali* : da perseguire negli individui in cui l'età del paziente e/o le sue condizioni cliniche consentono di porsi l'obiettivo di prevenire lo sviluppo o ritardare la progressione delle complicanze **Accettabili**** : da perseguire negli anziani e negli individui in cui le condizioni cliniche consentono soltanto di porsi l'obiettivo di minimali evitare l'insorgenza di iperglicemie sintomatiche o di ipoglicemia

Le **alterazioni glicemiche, non ancora diagnostiche per diabete mellito**, sono:

- **IFG (Impaired Fasting Glucose) o alterata glicemia a digiuno**, con valori glicemici di **100-125mg/dl**
- **IGT (Impaired Glucose Tolerance) o alterata o ridotta tolleranza al glucosio**, con **valori glicemici dopo 2 ore dall'OGTT uguali o superiori a 140 e minori di 200mg/dl**.

Una **semplificazione dell'iter diagnostico**, è riportata **nella tabella 2**, pubblicata nel giugno **1997, dall'ADA**

Tab. 2. Iter diagnostico con valori glicemici in mmol/L o mg/dl

Diagnosi del Diabete Dal Boston Beacon (il notiziario quotidiano del meeting annuale dell'ADA) (mmol/L - mg/dl)			
Test			
Stato	Glicemia a Digiuno (FPG: Fasting Plasma Glucose Test) (Preferito) *	Glicemia Casuale (Casual Plasma Glucose Test)	Tolleranza Orale al glucosio (OGTT: oral Glucose Tolerance Test)
Diabete	FPG maggiore o Uguale a 7.0/126**	Casual Plasma Glucose Maggiore o Uguale a 11.1/200 + sintomi ***	Glicemia 2 ore Dopo (2hPG) Maggiore o Uguale a 11.1/200 ****
Alterata Omeostasi Glicemica	Alterata Glicemia a Digiuno (IFG: Impaired Glucose Homeostasis)= FPG maggiore o uguale di 6.1 / 110 e minore di 7.0 / 126		Alterata Tolleranza al Glucosio (IGT: Impaired Glucose Tolerance) = FPG maggiore o Uguale a 7.8 / 140 e minore di 11.1 / 200
Normale	FPG minore di 6.1 / 110		2hPG minore di 7.8 / 140

Note * l'EPG è il test preferito per la diagnosi, sebbene ognuno dei tre sia accettabile

**** Digiuno è definito come non assunzione calorica nelle ultime 8 ore**

***** Casuale è definito come qualsiasi momento del giorno senza riguardo all'ultimo pasto**

****** L'OGTT può essere effettuato con somministrazione di 75 gr. di Glucosio e non è raccomandato per l'uso clinico di routine**

Terapia farmacologica

I farmaci disponibili da più anni, sono stati raramente oggetto di studi e la loro prescrizione si basa soprattutto su studi clinici osservazionali o semplicemente sull'esperienza accumulata, negli anni, dal singolo Medico.

Negli ultimi 20–40 anni sono stati commercializzati un maggior numero di farmaci ed ormoni utilizzabili nella terapia del diabete.

L'ingresso sul mercato di nuove molecole, presentate nella tabella 3, ha importanti conseguenze, anche sulla ricerca di evidenze cliniche da utilizzare, per la scelta da parte del medico.

Tab. 3. Le molecole attualmente disponibili

Sensibilizzanti: Biguanidi: Metformina
Glitazoni: Pioglitazone e Rosiglitazone
Sensibilizzanti in associazione preconstituita:
Metformina + Clorpropamide
Metformina+ Glibenclamide
Secretagoghi
Sulfoniluree: Clorpropamide, Glibenclamide, Gliciclamide, Glicazide a rilascio modificato, Glimepiride, Glipizide e Gliquidone
Sulfoniluree in associazione preconstituita: Repaglinide
Incretino-mimetici: Analoghi GLP-1: Exenatide
Inibitori DPP-IV: Sitagliptina e Vildagliptina
Insuline: Umana ed umana isofano
Analoghi rapidi: Aspart, Glulisine e Lispro
Analoghi lenti: Detemir e Glargine
Altri: Acarbosio

Esistono **alcune evidenze cliniche fondamentali** che ogni Medico dovrebbe seguire nel **proprio iter prescrittivo**:

1. **lo stretto controllo della glicemia, riduce il rischio di insorgenza e/o la progressione della retinopatia e della nefropatia diabetica**, sia nel diabete di tipo 1 che nel tipo 2
2. **lo stretto controllo della glicemia può comportare un aumento del rischio di ipoglicemia**
3. **lo stretto controllo della glicemia comporta un aumento del peso corporeo**, più evidente con la terapia insulinica, che con ipoglicemizzanti orali, esclusa la metformina
4. **l'adesione alla terapia è troppo spesso scarsa** ed, in generale i farmaci assunti una sola volta al giorno migliorano l'adesione alla terapia
5. **la politerapia è spesso inevitabile e non si devono avere remore ad utilizzarla precocemente se non si ottiene altrimenti un buon controllo glicemico**
6. **non esistono evidenze che un farmaco od una terapia siano preferibili ad altri**, con la sola esclusione della **metformina nei pazienti diabetici in sovrappeso**
7. **è norma di buona pratica clinica raggiungere il buon controllo metabolico** (HbA1c almeno inferiore a 7%) **in tempi brevi**, combinando più farmaci od aggiungendo anche l'insulina

Metformina

Quando l'intervento sullo stile di vita non si dimostra più efficace, **nei diabetici obesi ed in sovrappeso** (con indice di massa corporea, BMI, >25 Kg/mq), **il farmaco di scelta è la metformina.**

Nello United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS), la metformina ha determinato, a parità di controllo glicemico, un minor rischio di complicanze, una ridotta frequenza di episodi ipoglicemici, senza aumento del peso corporeo.

L'efficacia della metformina viene mantenuta anche in combinazione con i secretagoghi (sulfaniluree) ed è dose-dipendente, raggiungendo il massimo dell'azione con 2 gr/die.

La **metformina** si dimostra **parimenti efficace** anche **in assenza di sovrappeso** ed, in questi pazienti, **può essere comunque utilizzata come prima scelta in alternativa ad altre molecole (secretagoghi).**

All'inizio della terapia circa il 10% dei pazienti lamenta diarrea ed altri disturbi gastrointestinali, ma la percentuale si riduce se la terapia viene iniziata a basso dosaggio, per almeno 4-6 settimane.

E' stata descritta la comparsa di episodi di **acidosi lattica grave**, con incidenza calcolata **in 3 casi per 100.000 pazienti/anno**, che ne **controindica l'utilizzo in soggetti con insufficienza renale cronica od a rischio di insufficienza renale acuta** (interventi chirurgici, uso di mezzi di contrasto iodati).

Peraltro, ad oggi, **non è ancora del tutto chiarito il meccanismo** alla base della **azione ipoglicemizzante della metformina.**

Acarbosio

L'acarbosio, da assumere prima del pasto, rappresenta una alternativa efficace nella terapia orale del diabete di tipo 2, per la sua azione di controllo sul picco glicemico post-prandiale, sebbene la riduzione dell'HbA1C sia inferiore (0,6-0,7%), rispetto ad altri tipi di terapia farmacologica.

Come la metformina, ed al contrario delle altre terapie ipoglicemizzanti, non ha effetti sul peso corporeo.

Può provocare effetti collaterali gastrointestinali (diarrea, flatulenza) , che spesso interferiscono sulla compliance terapeutica.

E' efficace nella prevenzione del diabete nei pazienti a rischio, ha probabili effetti anche sulla riduzione del rischio cardiovascolare; tuttavia, tali evidenze, sono state da alcuni criticate.

Tiazolidinedioni o Glitazoni (agonisti del PPARgamma)

I tiazolidinedioni, più comunemente definiti glitazoni, sono agonisti del recettore nucleare PPARgamma, presente in molti tessuti, ma prevalentemente negli adipociti.

Attualmente sono disponibili il **rosiglitazone** (in **monoterapia** od in **associazione con metformina**) ed il **pioglitazone**, entrambi con **costi elevati e con efficacia massima raggiungibile in tempi più lunghi** (4-6 settimane).

Studi randomizzati e controllati hanno ampiamente dimostrato che la loro **efficacia è almeno simile alle altre terapie orali, sia in monoterapia, che in combinazione con metformina od altri secretagoghi.**

Un discreto rischio di sviluppare scompenso cardiaco, probabilmente secondario a ritenzione idrica, **ne controindica l'uso nei pazienti a rischio per tale complicanza.**

Nei **pazienti in terapia insulinica** è probabile che **tale rischio sia maggiore**, per cui **in tali soggetti l'uso dei glitazoni resta per il momento controindicato.**

I glitazoni possono **avere un effetto benefico sul colesterolo HDL**, mentre il solo **pioglitazone, riduce lievemente il colesterolo LDL.**

Non esiste ad oggi evidenza clinica, che i glitazoni siano in grado di **ridurre le complicanze microvascolari** del diabete.

Secretagoghi

Sono tutte molecole in grado di ridurre l'emoglobina glicosilata di circa 1-1,5% e, conseguentemente, **il rischio di complicanze microvascolari e cardiovascolari.**

Sono disponibili **vari Studi di confronto** solo fra la **glimepiride** e la **glibenclamide** (detta anche gliburide), che tuttavia **concludono per una sostanziale pari efficacia.**

Da **alcuni anni** sono inoltre disponibili **altri secretagoghi** (repaglinide, nateglinide) con **farmacodinamica più rapida**, in grado di **simulare la normale prima fase di secrezione insulinica.**

La **repaglinide** ha efficacia **simile alle sulfoniluree**, con **maggiore effetto sulla iperglicemia post-prandiale ed un minor rischio di ipoglicemia.**

Tutti i secretagoghi (sulfoniluree e glinidi), esercitano la **loro azione di stimolo della secrezione di insulina**, legandosi ad un recettore specifico presente sulle beta cellule (**Sulphonyl Urea Receptor 1**), **ma con isoforme presenti anche sulla muscolatura liscia delle arterie e del muscolo cardiaco.**

Incretino-Mimetici

Il **termine incretina** si riferisce ad una **sostanza ormonale peptidica prodotta nel tratto gastroenterico** che, attraverso diversi meccanismi, ricopre **un ruolo sul mantenimento dell'omeostasi del glucosio in relazione ad un pasto.** Il **polipeptide gastro-inibitore o polipeptide insulinotropo glucosio dipendente (GIP)** è prodotto nella parte prossimale del piccolo intestino (**cellule K**), mentre il **GLP-1 (Peptide simil-glucagone o glucagon-like peptide-1)** in quella distale (**cellule L**).

Entrambi hanno un proprio recettore e vengono rapidamente **degradati dall'enzima dipeptidil-peptidasi IV.**

Evidenze sperimentali mostrano che **le incretine possono stimolare la biosintesi e la secrezione di insulina nelle beta-cellule pancreatiche, inibire la secrezione di glucagone, lo svuotamento gastrico e la secrezione acida, e, pare, potrebbero ridurre anche l'introito alimentare.**

Nel **soggetto con diabete di tipo 2** sono presenti **ridotti livelli circolanti di GLP-1 dopo il pasto.**

I due approcci terapeutici riguardano: i mimetici dell'incrina, come **gli analoghi GLP-1 ed Exenatide** e **gli inibitori del DDP-IV**, che **inibiscono l'enzima responsabile della degradazione dell'incrina**.

L'exenatide è un peptide sintetico di 39 aminoacidi, derivato dalla exendin-4, **estratto dalla saliva di una grossa lucertola che vive in Arizona**, il **Gila Monster o Heloderma Suspectum** ed **efficace in somministrazione sottocutanea due volte al dì**.

La exenatide è **approvata dalla FDA come terapia aggiuntiva**, in pazienti **con Diabete di Tipo 2**.

L'indicazione è **registrata in Europa per il trattamento del diabete mellito di tipo 2**, associato a **metformina e/o a una sulfonilurea**, in pazienti che **non hanno raggiunto un adeguato controllo con la dose massima di queste terapie orali**.

L'exenatide, oltre a **potenziare la secrezione di insulina**, **rallenta lo svuotamento gastrico**, con possibile **comparsa di nausea e di vomito**, in **alcuni casi**.

La **FDA ha pubblicato recentemente** i dati riferiti al 2007, **riguardanti 6 casi di pancreatite emorragica o necrotizzante**, con **2 casi fatali** in pazienti trattati con exenatide. Se si **sospetta una pancreatite acuta** (nausea, vomito e violento dolore all'addome superiore), **in un paziente trattato con exenatide**, il **farmaco** dovrebbe essere **immediatamente sospeso** e **non dovrebbe essere ripreso**, neanche dopo la eventuale guarigione.

La Sitagliptina rappresenta **l'altra via per aumentare le concentrazioni di GLP-1**, ossia l'inibizione dell'azione dell'enzima DPP-IV; somministrata per os, **in genere alla dose di 100 mg**, a pazienti **con diabete di tipo 2** è in grado di **migliorare** significativamente il **controllo glicemico**, in **assenza di variazioni del peso corporeo**.

Insulina

Dal **Diabetes Control and Complication Trial (DCCT)** in poi, è universalmente **riconosciuto che, nel diabete di tipo 1, la terapia insulinica multi-iniettiva rappresenta l'approccio terapeutico di scelta per la riduzione del rischio di complicanze sia micro che macrovascolari**, sebbene **sempre a spese di un maggior rischio di crisi ipoglicemiche**.

Nel diabete di tipo 2, sono meno forti, ma **comunque presenti**, le **evidenze che il trattamento insulinico sia parimenti efficace**.

La **terapia insulinica** è una **delle terapie "intensive"** esaminata nello **Studio UKPDS** ed ha la **stessa efficacia delle altre terapie**, nel **prevenire le complicanze**, anche se **al costo di un numero maggior di ipoglicemie**.

Per **terapia insulinica "intensiva"**, oggi si intende la **terapia multi-iniettiva basal-bolus** o **mediante micro-infusore**, approntata **per simulare la secrezione endogena di insulina**.

Un **approccio precoce ed intensivo con insulina esogena**, è in grado di **conservare parte dell'insulina endogena**, suggerendo la **necessità di non aspettare valori di glicemia o di emoglobina glicosilata alti**, prima di **aggiungere o sostituire alla terapia orale, una adeguata terapia insulinica**.

Pertanto si comprende che **l'obiettivo primario** è rappresentato dal **raggiungimento e dal mantenimento di un buon controllo metabolico**.

Alcuni Studi hanno dimostrato che, un breve periodo di terapia insulinica intensiva all'esordio del diabete, ha permesso il successivo controllo metabolico con la sola dieta, anche per periodi prolungati, grazie alla rimozione della glucotossicità. Risulta difficile stabilire quale tipo di insulina sia in grado di garantire un buon controllo glicemico, con minor rischio ipoglicemico. Una recente metanalisi, tuttavia, ha dimostrato che l'insulina "glargine" riduce notevolmente il rischio di ipoglicemia nei confronti delle insuline ritardo, tipo NPH.

Come insulina basale, ma con durata di azione inferiore alle 24 ore, è stata commercializzata anche l'insulina "detemir", per la quale alcuni Studi dimostrano una riduzione del rischio ipoglicemico notturno, nei confronti delle insuline ritardo, tipo NPH.

Diversi Studi hanno, infine, dimostrato che l'uso degli analoghi rapidi dell'insulina, sia nel diabete di tipo 1 che in quello di tipo 2, danno un miglioramento dell'iperglicemia post-prandiale, senza tuttavia sensibili vantaggi del controllo sulla emoglobina glicosilata.

Non esistono differenze sostanziali fra i tre diversi analoghi rapidi, attualmente disponibili, ma l'approccio terapeutico basal-bolus resta comunque quello di scelta, almeno nel diabete di tipo 1, sia in termini economici che per la qualità della vita.

Microinfusori

La ricerca della terapia insulinica ideale, ha portato allo sviluppo di tecnologie che facilitano la somministrazione di insulina e, quindi, l'adesione del paziente al trattamento.

Le pompe per infusione (microinfusori), fornendo insulina in maniera continua e modulabile, simulano la normale secrezione fisiologica, favorendo una grande flessibilità nella gestione quotidiana della malattia.

L'impiego della pompa insulinica, se associato all'autocontrollo della glicemia, rende possibile il raggiungimento di una condizione di quasi normoglicemia.

Gli attuali microinfusori, dotati di microprocessore, sono in grado di erogare insulina nel sottocutaneo in modalità continua, programmabile ed in modalità intermittente, al momento dei pasti od in caso di correzione di eventuali iperglicemie (bolo insulinico), secondo diverse tipologie: singolo bolo rapido, bolo prolungato, combinazione di bolo rapido e bolo prolungato.

L'uso del microinfusore per la terapia insulinica intensiva, si è progressivamente diffuso grazie alla modernizzazione tecnologica degli strumenti, alla disponibilità di nuove insuline e all'esperienza acquisita dai Diabetologi. Tutto ciò contribuisce a svolgere un ruolo di primo piano sul controllo glicemico, utile nella prevenzione delle complicanze del diabete di tipo 1 e di tipo 2.

Diversi trial clinici controllati e studi osservazionali sulla terapia con microinfusore o Continuous Subcutaneous Insulin Infusion (CSII), ci permettono di valutare l'evidenza clinica disponibile, i vantaggi e gli svantaggi di questa modalità di trattamento del diabete, in particolare di tipo 1.

I potenziali vantaggi della CSII, riguardano soprattutto il controllo glicemico, le ipoglicemie e la qualità di vita.

Per quanto riguarda il **controllo glicemico**, il primo studio confirmatorio, che ha richiamato l'attenzione sui potenziali vantaggi della CSII, è stato **il DCCT**. Tale Studio ha **evidenziato valori di Emoglobina Glicata inferiori nei pazienti trattati con pompa (- 0,27)**, rispetto ai pazienti in **terapia multi-iniettiva Multiple Daily Insulin (MDI)**.

I numerosi trial clinici riguardanti i **pazienti con CSII**, sono stati **analizzati in diverse metanalisi** che hanno **confermato un vantaggio in termini di riduzione della HbA1c e del fabbisogno insulinico**, sia **in ambito di terapia dell'adulto che del bambino, soprattutto in questi ultimi anni**.

Osservando gli studi in **una prospettiva temporale** si nota come, verosimilmente, **gli aspetti citati** (progresso tecnico, nuove insuline, esperienza dei Diabetologi), **abbiano aumentato progressivamente il vantaggio della CSII**.

L'introduzione degli analoghi rapidi dell'insulina non ha, però, modificato questa valutazione.

E' invece ancora **aperto il confronto tra gli schemi di MDI con l'uso di analoghi a lunga durata d'azione (GLARGINE, DETEMIR) e la CSII**.

A detta degli esperti, **giocano a favore della terapia con microinfusore**, la **stabilità del fabbisogno insulinico** di alcuni pazienti, **i ritmi di vita e la capacità di utilizzo del microinfusore**. **L'ipoglicemia, fattore limitante** della **terapia insulinica intensiva**, rappresenta, nelle forme clinicamente rilevanti, sino alla **Disabling Hypoglycaemia**, la **migliore indicazione alla terapia insulinica con microinfusore**. **Diversi lavori hanno affrontato vari aspetti** riferibili alla **qualità della vita di chi utilizza microinfusori, le cui risposte** hanno evidenziato:

- **migliore qualità e maggiore flessibilità della vita**
- **intenzione a mantenere il microinfusore rispetto alla MDI, manifestata da molti pazienti**

Uno svantaggio nell'uso della CSII è il costo della terapia superiore a quello della terapia multi-iniettiva, sebbene una proiezione dei costi in termini di **Qualità-Adjusted Life Years (QALYs)**, predica un vantaggio, costo-efficacia, in pazienti con almeno due episodi di ipoglicemia maggiore nell'anno od almeno un ricovero per chetoacidosi.

L'aumento ponderale, citato in diversi Studi, **è caratteristica relativa al miglioramento del controllo glicemico comune a MDI e CSII**.

Sono elementi chiave, nel garantire la necessaria sicurezza., **l'educazione , l'addestramento dei pazienti ad un automonitoraggio attento ed a una corretta autogestione**.

Attualmente **negli Stati Uniti, circa il 20-25% dei diabetici di tipo 1, è in terapia con microinfusore**.

In Europa la diffusione è, in generale, **minore** e varia da Paese a Paese e, secondo i dati del Centro Diabetologico dell'Università di Padova , **in Italia la percentuale di diabetici, trattata con CSII, è intorno al 5%**.

Benchè l'utilizzo **in età pediatrica** sia in crescita, l'uso di microinfusori **nel diabete di tipo 2, resta ancora assai limitato**.

Sia negli studi di confronto meno recenti che in quelli più attuali, la terapia con microinfusore, risulta sicura ed almeno altrettanto efficace della MDI, nel raggiungimento del controllo glicemico, in corso di gravidanza ed anche nella fase di programmazione della gravidanza stessa, poiché, a parere

degli esperti, **la CSII ha un'ottima flessibilità ed è adattabile**, caso per caso, **nelle situazioni di estrema instabilità glicemica.**

Alcune Società scientifiche, hanno **pubblicato raccomandazioni** relative alla **selezione dei pazienti** da avviare **alla terapia con infusore per insulina**, in particolare **l'ADA (American Diabetes Association)** ed il **National Institute for Health and Clinical Excellence**, nello specifico **Technology Appraisal**, pubblicato nel 2003.

Nella tabella 4 sono presentate, in sintesi, le Indicazioni alla terapia con Microinfusori

Tab. 4. Indicazioni alla terapia con microinfusori

- **Controllo non ottimale della glicemia**
- **Iperglicemia all'alba (dawn phenomenon)**
- **Ipoglicemia: grave ripetuta, notturna, asintomatica**
- **Alta sensibilità all'insulina (fabbisogno < a 20 U/die)**
- **Gravidanza e/o pianificazione della gravidanza**
- **Abitudini di vita molto variabili, ingestibili con MDI**
- **Selezione dei pazienti dopo attenta valutazione dell'idoneità comportamentale e psicologica**

Complicazioni del Diabete

In più occasioni abbiamo segnalato che il diabete è una Patologia cronica con risvolti sociali estremamente importanti e dai costi molto elevati, per il Sistema Sanitario Nazionale.

Ciò, sia nel breve-medio termine, espressione della fase acuta della diagnosi, della terapia quotidiana e delle complicanze, sia a lungo termine, per complicazioni, che possono comunque manifestarsi al di là di un corretto management della malattia. Tra le complicazioni distinguiamo le croniche e le acute, che si presentano con manifestazioni cliniche caratterizzate da risvolti spesso drammatici e ben note agli Operatori Sanitari dei Pronto Soccorso e dei Reparti Medici, come:

- **Ipoglicemia**
- **Chetoacidosi Diabetica (DKA)**
- **Coma Iperosmolare Iperglicemico (HHS)**

Le forme croniche, che richiedono un grande impegno sotto il profilo diagnostico-terapeutico e della prevenzione, con i vari controlli Clinici, Strumentali e di Laboratorio, previsti da specifici Protocolli o da Linee Guida dedicate, sono distinte in Complicanze Macrovascolari o Macroangiopatiche e Complicanze Microvascolari o Microangiopatiche.

Complicanze Macrovascolari

Le Complicanze Macroangiopatiche sono rappresentate da:

- **Cardiopatìa Ischemica**
- **Vasculopatìa Cerebrale**
- **Vasculopatìa Periferica**

Prima di passare in rassegna le singole macroangiopatie, è utile dare alcuni **suggerimenti per il loro screening**, che si basa su:

- **Anamnesi:** comparsa di angor, sintomi di vasculopatia cerebrale e claudicatio intermittens
- **Esame Obiettivo:** valutazione dei polsi periferici e di soffi vascolari
- **Esami Strumentali:** ECG (a riposo e dopo sforzo), pressioni distali, esame Doppler o Ecocolordoppler dei vasi del collo e degli arti inferiori, RX diretta arti inferiori ed arteriografia.
- **Frequenza dei Controlli:** Anamnesi ed esame Obiettivo ad ogni visita; esami strumentali alla diagnosi o all'insorgenza del sospetto clinico ed inoltre, periodicamente, in base al grado di rischio del paziente.

Cardiopatía Ischemica

Le **malattie cardiovascolari rappresentano nei pazienti diabetici la principale causa di morbidità e, soprattutto di mortalità**, che in Italia è superiore del 30-40%, rispetto alla popolazione non diabetica.

Tale eccesso sembra ridursi, in presenza di **un'assistenza strutturata e specialistica**.

Il diabete di tipo 2, unitamente ad ipertensione e dislipidemia rappresenta un **fattore di rischio**, indipendente per le patologie cardiovascolari.

L'ipertensione arteriosa ($\geq 140/90$ mmHg) è una comune comorbidità nel diabete di tipo 2 e nel nostro Paese, sembra, **comporti un rischio cardiovascolare inferiore**, rispetto a quello di diabetici appartenenti a popolazioni nord-europee o statunitensi.

In assenza di reale evidenza scientifica, **il Documento IDF consiglia misurazione della pressione arteriosa con un manometro a mercurio o altro strumento validato con cuffia di adeguate dimensioni e registrazione dei livelli pressori rilevati, sul libretto sanitario del paziente.**

In caso di riscontro di valori pressori anomali, si sottolinea di considerare **le possibili cause secondarie di ipertensione arteriosa.**

La **raccomandazione riguardante la frequenza di monitoraggio**, durante la fase di aggiustamento della terapia, è suggerita dalle **Linee Guida Australiane** e si basa sui dati del **Perindopril Therapeutic Safety Study**.

Lo **Studio** ha dimostrato che, **dopo cambiamento di dosaggio, per il raggiungimento del massimo effetto antipertensivo, possono trascorrere anche 6 settimane**.

Le **LG australiane** sottolineano **l'utilità dell'esecuzione dell'Holter pressorio** in sottogruppi di **sogetti diabetici ipertesi**.

Infatti, **il monitoraggio dinamico della pressione arteriosa delle 24 ore**, consente di **escludere la presenza di ipertensione da "camice bianco"** e di **identificare** i soggetti **"non dippers"**, con aumentato rischio di complicanze micro e macrovascolari.

Studi clinici randomizzati hanno dimostrato, nei soggetti diabetici, gli effetti positivi come riduzione degli eventi coronarici, ictus e nefropatia, legati all'abbassamento dei valori pressori a <130 mmHg per la sistolica e <80 mmHg per la diastolica.

Una pressione sistolica di 132 mmHg, riduce la mortalità totale nello studio **ABCD-HT** e una **pressione sistolica di 128 mmHg**, riduce l'ictus nello studio **ABCD-NT**.

Sulla base di questi dati un obiettivo pressorio <130/80 mmHg sembra quindi ragionevole ed è raccomandato dalla maggior parte delle più recenti Linee Guida.

Terapia

L'obiettivo primario è il raggiungimento del target pressorio, indipendentemente dalla classe di farmaci utilizzata. Le **linee-guida australiane**, il **documento dell'IDF** e le recenti **linee-guida NICE-BHS** (National Institute for Health and Clinical Excellence-British Hypertension Society), sottolineano come, nella scelta del farmaco di prima linea, **sia importante valutare se il paziente abbia una comorbidità**, che rappresenti una specifica indicazione all'**utilizzo/esclusione di una particolare classe di farmaci antiipertensivi**.

I beta-bloccanti sono indicati nel paziente con angina, gli ACE-inibitori e beta-bloccanti nei pazienti con pregresso infarto del miocardio, gli ACE-inibitori e i diuretici nei pazienti con scompenso cardiaco, gli ACE-inibitori o gli inibitori del recettore dell'angiotensina (ARB), nei pazienti con nefropatia (riduzione del GFR stimato o presenza di micro/macroalbuminuria).

Al contrario **i beta-bloccanti sono controindicati nei pazienti con vasculopatia periferica o asma e gli ACE-inibitori/ARB nei soggetti con stenosi dell'arteria renale e nelle donne in gravidanza.**

Le **linee-guida australiane** e quelle **canadesi** raccomandano di **non utilizzare gli alfa-litici** come farmaci di **prima linea per il trattamento dell'ipertensione nel diabete**. Infatti, nello studio **ALLHAT** (Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial) il braccio dello studio con gli alfa-litici è stato interrotto precocemente, perché **il trattamento con doxazosina rispetto a quello con clortalidone, aumentava il rischio di ictus e scompenso cardiaco. È incerto se alcune classi di farmaci antiipertensivi siano superiori ad altre in termini di riduzione del rischio cardiovascolare** e vadano raccomandate come terapia di prima linea.

È noto che **nei pazienti ad elevato rischio cardiovascolare**, con o senza ipertensione, **gli ACE-inibitori riducono, rispetto al placebo, gli eventi cardiovascolari.**

Viceversa, nel recente studio **INVEST** (International Verapamil Study), comprendente **oltre 22.000 soggetti con coronaropatia e ipertensione arteriosa, il verapamil, calcioantagonista non diidropiridinico**, ha dimostrato **un'efficacia simile al beta-bloccante nel ridurre la mortalità cardiovascolare; il dato è stato confermato nel sottogruppo dei soggetti diabetici.**

Infine, il recente studio **ASCOT-BPLA** (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcome Trial-Blood Pressure Lowering Arm) ha dimostrato, **in pazienti ipertesi con moderato rischio cardiovascolare, la superiorità dell'amlodipina, eventualmente associata al perindopril, rispetto all'atenololo, eventualmente associato al diuretico, su mortalità ed eventi cardiovascolari complessivi, risultato confermato nel sottogruppo dei soggetti diabetici.**

Riguardo alla politerapia le **Linee Guida dell'ADA** suggeriscono di includere nello **schema terapeutico polifarmacologico del paziente diabetico**

iperteso un ACE-inibitore o un ARB e di evitare la combinazione tra diuretici tiazidici e beta-bloccanti, per il rischio di deterioramento del controllo metabolico.

Prima dell'inizio del trattamento, la pressione arteriosa deve essere rivalutata entro un mese, al fine di confermare la presenza d'ipertensione. Una pressione sistolica ≥ 140 mmHg o una pressione diastolica ≥ 90 mmHg richiede, in ogni caso, l'inizio del trattamento farmacologico.

Il controllo glicemico e la presenza di altri fattori di rischio cardiovascolare, come obesità, dislipidemia, fumo, presenza di microalbuminuria (determinata prima dell'inizio della terapia), dovrebbero essere attentamente valutati e trattati.

Donne in gravidanza

Per le donne diabetiche con ipertensione arteriosa cronica, in gravidanza è auspicabile il raggiungimento di un valore pressorio sistolico tra 110-129 mmHg e diastolico tra 65-79 mmHg, per il possibile effetto positivo a lungo termine sulla salute materna.

Valori pressori più bassi possono essere associati a ridotta crescita fetale. Il trattamento con ACE-inibitori e ARB è controindicato durante la gravidanza, poiché può causare danno fetale.

In gravidanza l'uso continuativo dei diuretici è stato associato a una riduzione del volume plasmatico materno, che potrebbe ridurre la perfusione uteroplacentare. Gli antipertensivi noti per essere efficaci e sicuri in gravidanza sono: metildopa, labetalolo, diltiazem, clonidina e prazosina.

Dislipidemia e suo trattamento

La malattia diabetica, con il corteo dei fattori di rischio cardiovascolare associato, sono responsabili dell'elevata morbilità e mortalità cardiovascolare. La malattia aterosclerotica presenta una prognosi peggiore nei diabetici ed una elevata mortalità. I fattori di rischio cardiovascolare sono analoghi a quelli presenti nella popolazione generale, ma il loro effetto è maggiore in presenza di malattia diabetica .

L'alterazione del quadro lipidico più comune è l'ipertrigliceridemia, che, verosimilmente, agisce da marker di alterazioni quali diminuzione del colesterolo HDL, presenza di lipoproteine LDL piccole e dense ed insulino-resistenza, patogeneticamente correlate all'aterosclerosi.

Recenti Studi indicano come il rapporto apoB/apoA1 possa rappresentare un indice più accurato di rischio cardiovascolare, soprattutto nel diabete mellito, in quanto direttamente correlato al numero di particelle lipoproteiche aterogene, piuttosto che al loro contenuto lipidico.

La disponibilità di standard internazionali dell'ApoA1 e dell'ApoB, rende ora applicabile l'utilizzo esteso di tali dosaggi nella pratica clinica.

Secondo gli Annali AMD 2006, nei Servizi di Diabetologia Italiani, è stata eseguita almeno una valutazione del profilo lipidico nell'ultimo anno nel 63% dei diabetici: di questi solo il 30% presenta valori di colesterolo LDL <100 mg.

Tra i diabetici in trattamento ipolipemizzante, inoltre, il 32% presenta valori di colesterolo LDL ≥ 130 mg.

Nella Tabella 5, sono indicati **gli obiettivi terapeutici per i soggetti diabetici**, proposti dalle principali Linee-Guida.

Tabella 5. Obiettivi Terapeutici

	American Diabetes Association	Third Joint Task Force Europea	EASD/ESC Guidelines 2007
Cholesterol	Normale	<175 mg/dl	<175 mg/dl
Colesterolo LDL	<100 mg/dl in soggetti a rischio particolarmente elevato <70 mg/dl	<100 mg/dl	<97 mg/dl <70 mg/dl in prevenzione secondaria
Colesterolo HDL	>40 mg/dl nel maschio >50 mg/dl nella femmina	>40 mg/dl	>40 mg/dl nel maschio >46 mg/dl nella femmina
Trigliceridi	<150 mg/dl	<150 mg/dl	<150 mg/dl

Dal punto di vista terapeutico, le **Linee-Guida concordano** nel considerare **le statine come farmaci di prima scelta**.

La **combinazione di statine con altri agenti ipolipemizzanti**, come l'**ezetimibe**, può consentire **il raggiungimento dell'obiettivo terapeutico**, utilizzando una **dose inferiore di statina**, ma non sono disponibili, al momento, **studi di intervento** che abbiano **dimostrato una superiorità di tale associazione nella prevenzione degli eventi cardiovascolari**.

Il trattamento dell'ipertrigliceridemia e dei bassi livelli di colesterolo HDL rappresenta un **ambito sul quale mancano solide evidenze**.

I fibrati vengono proposti come scelta terapeutica, quando i **livelli di trigliceridi sono elevati**, ma **non c'è concordanza sul livello in corrispondenza del quale iniziare il trattamento**, né sul fatto che sia preferibile la **monoterapia o l'associazione con le statine**.

Farmaci antiaggreganti piastrinici

Alterazioni emostatiche sono presenti sia nel diabete sia nella sindrome da insulino-resistenza. In particolare, **i livelli plasmatici di fibrinogeno, PAI-1, fattore VII e fattore di von Willebrand**, predittivi di **cardiopatia ischemica nella popolazione generale**, sono risultati elevati nei **pazienti diabetici**.

Le **piastrine dei diabetici sono ipersensibili in vitro agli agenti proaggreganti**. Uno dei **meccanismi coinvolti è l'aumento della produzione e del rilascio di trombosano**, agente ad **azione vasocostrittrice e antiaggregante**.

L'acido acetilsalicilico blocca la sintesi di trombano e questo meccanismo è alla base delle indicazioni al trattamento con tale farmaco, per la **prevenzione primaria e secondaria degli eventi cardiovascolari**.

A fronte dei **presupposti fisiopatologici a favore dell'impiego dell'ASA** nella **popolazione diabetica**, i **trial di intervento** hanno prodotto **risultati di non univoca interpretazione**.

Il **Primary Prevention Project (PPP)** ha valutato l'efficacia della terapia con **ASA 100 mg** in **4495 soggetti senza patologie cardiovascolari**, ma con **almeno un fattore di rischio**.

Lo **Studio** ha mostrato una **riduzione significativa degli eventi nella popolazione generale**, con l'**impiego dell'ASA**: RR=0,69 (IC 95% 0,53-0,90) per gli eventi cardiovascolari e 0,32 (IC 95% 0,14-0,72) **per la mortalità cardiovascolare**.

Nell'**analisi del sottogruppo dei soggetti diabetici** (n=1031), invece, i **risultati, non sono stati significativi**, verosimilmente per la ridotta numerosità della coorte studiata: RR=0,89 (IC 95% 0,62-1,26) per gli eventi cardiovascolari e RR=1,23 (IC 95% 0,69-2,19) **per la mortalità cardiovascolare**.

Nonostante i dati della Letteratura non forniscano evidenze conclusive sull'efficacia della terapia con ASA nei pazienti diabetici, come ribadito in recenti editoriali, **quasi tutte le Linee Guida sostengono fortemente tale trattamento**, al quale è attribuita una **forza della raccomandazione elevata**.

La **terapia antiaggregante con acido acetilsalicilico** è indicata nei **diabetici con pregresso evento cardiovascolare, cerebrovascolare o con arteriopatia obliterante periferica**. (Livello della prova I, Forza della raccomandazione B)

La **terapia antiaggregante con acido acetilsalicilico** è indicata nei **diabetici di età superiore a 40 anni o con almeno un fattore di rischio cardiovascolare** (ipertensione, fumo di sigaretta, dislipidemia, familiarità per eventi cardiovascolari, microalbuminuria). (Livello della prova I, Forza della Raccomandazione B). In **presenza di sanguinamento gastrointestinale recente, ipertensione arteriosa non controllata, malattie epatiche in fase attiva, allergia al farmaco**, il trattamento con aspirina non è indicato. (Livello della prova I, Forza della Raccomandazione A)

In alternativa all'acido acetilsalicilico, nei **soggetti intolleranti o resistenti** può essere preso in **considerazione l'utilizzo del clopidogrel**. (Livello della prova II, Forza della raccomandazione B)

L'associazione acido acetilsalicilico + clopidogrel può essere **indicata nei diabetici a rischio molto elevato** (sottoposti a intervento di rivascolarizzazione, con pregressi eventi ischemici cerebrali o con interessamento vascolare multiplo). (Livello della prova II, Forza della raccomandazione B)

Mancano studi controllati sull'utilizzo dell'aspirina in diabetici di età inferiore a 30 anni e nei diabetici tipo 1. (Livello della prova VI, Forza della raccomandazione C)

Altri farmaci con azione antiaggregante

Nei **soggetti non diabetici** è stata **dimostrata la superiorità dell'associazione ticlopidina + aspirina vs aspirina e vs aspirina + warfarin nel prevenire le complicanze trombotiche**, dopo posizionamento di stent

coronarico. Non esistono, invece, al momento studi specificamente disegnati in soggetti diabetici trattati con la ticlopidina.

Il miglior profilo di sicurezza del clopidogrel (farmaco appartenente alla stessa famiglia e con analogo meccanismo d'azione della ticlopidina), **rispetto alla ticlopidina**, ha attirato l'attenzione dei ricercatori e dei clinici su tale farmaco. I dati disponibili tuttavia non sono conclusivi.

Cessazione del fumo

Il fumo induce vasospasmo e riduzione del flusso ematico, aumenta la viscosità ematica e la concentrazione dei fattori della coagulazione. Il suo coinvolgimento nel processo aterogeno è verosimilmente dovuto a un danno intimale, legato all'accumulo locale di carbosiemoglobina e di monossido di carbonio .

Il fumo è, inoltre, un potente inibitore della prostaciclina, che svolge un'azione vasodilatatrice e antiaggregante. I fumatori presentano un profilo lipidico più aterogeno, con aumento di colesterolo totale, trigliceridi e VLDL e diminuzione delle HDL .

Tra le alterazioni della coagulazione sono da segnalare: l'aumento dell'aggregazione piastrinica, del fattore di von Willebrand e del fibrinogeno, la diminuzione del plasminogeno e del suo attivatore tissutale .

Molti studi, in particolare il Framingham Study, hanno mostrato una relazione tra fumo e coronaropatia, claudicatio intermittens e arteriopatia obliterante.

Nei diabetici fumatori vi è un rischio aumentato di morbilità e di morte prematura, associate alle complicanze macroangiopatiche ed inoltre il fumo di sigaretta svolge anche un ruolo nella patogenesi delle complicanze microvascolari.

E' pertanto necessario smettere di fumare, anche se è un processo complesso e difficoltoso, data l'esistenza di una dipendenza fisica e psicologica.

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

Mentre, infatti, in presenza di dolore toracico l'ECG da sforzo presenta un grado di accuratezza comparabile nei diabetici e nei non diabetici, nei soggetti asintomatici gli studi sono ancora limitati. Nel loro insieme, i dati della letteratura suggeriscono che 1/3 dei diabetici asintomatici ad alto rischio, presenti malattia coronarica silente.

L'esame angiografico ha evidenziato una malattia coronarica nel 29% e, pertanto, il valore predittivo positivo dell'ECG da sforzo risulta pari al 79%.

L'ecostress è una procedura diagnostica che si è rivelata più accurata rispetto all'ECG da sforzo nella popolazione generale.

La scintigrafia miocardica da stress presenta una sensibilità dell'88% e una specificità del 74% nell'identificare la malattia coronarica nella popolazione generale, ed analogo risultato è stato documentato nella popolazione diabetica.

Tale esame è risultato particolarmente utile nella stratificazione del rischio in diabetici asintomatici ad alto rischio.

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

- **Sintomi cardiaci tipici o atipici**
- **ECG a riposo suggestivo di ischemia o infarto**
- **Arteriopatia periferica o carotidea**
- **Vita sedentaria, età > 35 anni con programma di iniziare un'attività fisica intensa**
- **Presenza di 2 o più fattori di rischio (dislipidemia, ipertensione arteriosa, fumo, familiarità per malattia cardiovascolare in età precoce, micro o macroalbuminuria)**

Le proposte dell'ADA sono sostanzialmente in accordo con le linee guida italiane, che sottolineano come, l'utilità di approfondimenti diagnostici nei pazienti diabetici ad alto rischio si basi su un consenso di esperti.

Raccomandazioni

Tutte le persone con diabete, indipendentemente dal livello di rischio, devono eseguire annualmente:

- **Esame dei polsi periferici e ricerca di soffi vascolari**
- **ECG basale**
- **Determinazione dell'indice di Winsor (se normale rivalutazione a distanza di 3-5 anni).(Livello della prova VI, Forza della Raccomandazione B)**

Nei diabetici con rischio cardiovascolare elevato, è utile eseguire anche i seguenti esami strumentali (da ripetersi ogni 1-3 anni, a seconda dei risultati ottenuti):

- **Ecocolordoppler carotideo**
- **Ecocolordoppler degli arti inferiori (se indice di Winsor <0,9 o arterie incompressibili)**
- **Test provocativi di ischemia (ECG da sforzo o scintigrafia/ecografia da stress) (Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B)**

Trattamento

I diabetici con malattia cardiovascolare in atto o con livelli elevati dei fattori di rischio, devono essere sottoposti a idoneo trattamento, fino al raggiungimento dei valori ottimali di tutti i parametri alterati. (Livello della prova I, Forza della raccomandazione A)

Nei diabetici con pregresso infarto miocardico o sottoposti a intervento di rivascolarizzazione coronarica, deve essere preso in considerazione il trattamento con un beta-bloccante, indipendentemente dai valori pressori. (Livello della prova I, Forza della raccomandazione A)

Nei diabetici di età superiore a 55 anni, con almeno un fattore di rischio cardiovascolare, deve essere preso in considerazione il trattamento con ACE-inibitori, indipendentemente dai valori pressori, al fine di prevenire gli eventi cardiovascolari. (Livello della prova I, Forza della raccomandazione A)

Nei diabetici con pregressi episodi di scompenso cardiaco congestizio, è controindicato l'impiego della metformina e dei tiazolidinedioni. (Livello della prova III, Forza della raccomandazione B)

Vasculopatia Cerebrale

La vasculopatia Cerebrale è strettamente correlata alla Malattia Aterosclerotica.

La **lesione aterosclerotica** è quindi preponderante, ma talora vi è una concomitante **alterazione del flusso distale**, dovuta ad una situazione di **iperviscosità**, di **turbe emodinamiche**, di **vasculopatia non aterosclerotica** e di **interferenze meccaniche**.

Nei diabetici di entrambi i sessi, la **vasculopatia cerebrale Aterosclerotica** è **più frequente**, **progredisce più rapidamente** ed **esordisce in età inferiore**, rispetto ai non diabetici.

Il coinvolgimento del Distretto Arterioso, è, nella popolazione di **razza bianca**, prettamente a carico dei **vasi extracranici** (in particolare a **livello della biforcazione carotidea**), mentre nella popolazione di **razza negra ed asiatica**, è a carico dei **vasi intracranici**.

Attualmente, **non esistono correlazioni significative**, tra **Diabete** (durata, glicemia a digiuno, valori di HbA1C) ed **Accidenti Cerebrovascolari**.

Comunque, **il rischio** di andare incontro ad un **evento ischemico cerebrale è maggiore**, di almeno **2-4 volte**, **nel diabetico rispetto all'individuo sano**. E' ormai accertato che, il 6-28 % dei pazienti che hanno avuto un **Attacco Ischemico Transitorio (TIA)**, risulta affetto da **Diabete Mellito**.

Secondo alcuni Autori, **il diabete mellito, è un fattore di rischio per Ictus non emorragico**, secondo per importanza solo all'**ipertensione arteriosa**.

L'incidenza di **Infarto Cerebrale Aterotrombotico**, secondo lo Studio di Framingham, è risultata da **2,5 a 3,5 volte maggiore nei soggetti diabetici di entrambi i sessi**, di età compresa fra i **45 e 74 anni**, confrontati con i **non diabetici**.

Un report statistico degli episodi di **Ictus Cerebrale**, nei soggetti diabetici, ha evidenziato un **Infarto Ischemico nell'88%**, una **Emorragia Subaracnoidea od Intracerebrale nell'8%**, una situazione non inquadrabile, dal punto di vista eziologico, **nel rimanente 14%**.

Se al diabete, si associano altri fattori noti di rischio, **la potenzialità di avere un Ictus cerebrale, aumenta a dismisura**.

La frequenza di **Emorragie Cerebrali non fatali**, secondo uno Studio **Autoptico**, è **identica nei pazienti diabetici e non diabetici**. E' più frequente, nei diabetici, il riscontro, di **Infarti Cerebrali non Fatali Sintomatici**, di **piccoli Infarti Cerebrali Asintomatici** e di **Infarti Multipli**.

Invece, una aumentata frequenza di **lesioni proliferative non complicate dei piccoli vasi intraparenchimali** ed un **interessamento tromboembolico delle arterie di diametro maggiore**, è stato riscontrato, dal punto di vista **istopatologico**.

La patogenesi dell'ictus cerebrale nei soggetti affetti da diabete mellito è presentata nella tabella 6.

Tab. 6. Patogenesi dell'Ictus Cerebrale nel diabetico

ATEROSCLEROSI CEREBROVASCOLARE
<ul style="list-style-type: none">• Trombosi e/o Embolia grosse arterie• Alterazioni emodinamiche
EMBOLIZZAZIONE CARDIACA
<ul style="list-style-type: none">• Cardiomiopatia diabetica• Infarto miocardico
ALTERAZIONI REOLOGICHE
<ul style="list-style-type: none">• Attività Fibrinolitica: ridotta• Deformabilità eritrocitaria: ridotta• Aggregabilità ed Adesività Piastrinica: aumentata• Fibrinogeno, Fattore V ed VIII: aumentati

La concomitante presenza, nei diabetici, di **cardiopatìa**, depone per un **fattore predittivo di mortalità secondaria ad ictus cerebrale**.

La **vasculopatìa cerebrale**, si estrinseca attraverso le seguenti forme:

- **Attacco Ischemico Transitorio (TIA)**
- **Stenosi Carotidea Asintomatica**
- **Soffio Carotideo Asintomatico**
- **Paralisi del III° Nervo Cranico(Oculomotore)**
- **Infarto Cerebrale**
- **Malattia Occlusiva dei Seni Venosi.**

Diagnostica nella Vasculopatìa Cerebrale

In genere, **la diagnostica, è la stessa sia nel paziente diabetico, che nel non diabetico e si basa su:**

- **Esame del Fondo Oculare**
- **Eco-colorDoppler dei Vasi Sovraortici**
- **Tomografia Computerizzata (TC) Cerebrale**
- **Risonanza Magnetica (RM)**, che individua, rispetto alla TC, le lesioni ischemiche di piccole dimensioni o di recente insorgenza, fornendo una migliore risoluzione.
- **Ecografia B-MODE**, che individua le lesioni aterosclerotiche iniziali, determinando lo spessore dell'intima-media della parete arteriosa.
- **Doppler-Trans-Cranico**, che definisce la situazione delle eventuali modificazioni emodinamiche a carico del Distretto Cerebrale, senza invasività.
- **Angiografia Cerebrale**, che può essere effettuata in casi particolarmente complicati.

Terapia della Vasculopatìa Cerebrale

Anche per quanto riguarda **l'approccio terapeutico, non esistono grandi differenze**, tra pazienti diabetici e non, e **la terapia**, può essere:

- **Medica**, con l'ausilio dei **farmaci antiaggreganti piastrinici**

- **Chirurgica**
- **Entrambe**

L'Aspirina, è in grado di ridurre il rischio di **ictus cerebrale non fatale del 30%**, ed il rischio di **morte del 15%**, se raffrontata **al placebo**, come evidenziato da **numerosi trials**.

La Ticlopidina Cloridrato, è un **potente inibitore dell'aggregazione piastrinica**, non agisce tramite il sistema della ciclo-ossigenasi, **ma risulta più efficace dell'aspirina, nel prolungare in misura maggiore il tempo di sanguinamento**.

Alcuni Trials Europei ed Americani, hanno evidenziato che l'intervento chirurgico di **disostruzione delle lesioni carotidee, è efficace** nei pazienti sintomatici che presentano tra il 70-99%, stenosi dell'arteria carotide interna.

L'Endoarteriectomia Carotidea, invece, non sembra particolarmente **utile** nei pazienti sintomatici, con **stenosi carotidee < al 30%**.

Vasculopatia Periferica

La vasculopatia periferica è sempre legata all'aterosclerosi, che colpisce **gli arti inferiori**. Nel diabetico rappresenta **la manifestazione più frequente tra le complicanze croniche, espressione di un cattivo controllo glicemico**, ma può osservarsi **anche in soggetti anziani di sesso maschile, non affetti da diabete mellito**.

Essa generalmente **esordisce**, in modo classico, con **una sintomatologia dolorosa localizzata al polpaccio e costringe il soggetto**, anche solo dopo qualche metro di cammino, ad una sosta forzata per la comparsa di crampi se tenta di riprendere la deambulazione. (**Claudicatio Intermittens**)

Questa condizione clinica, **se non trattata con terapie specifiche**, può rapidamente aggravarsi fino a rendere completamente impossibile il cammino e la deambulazione, giungendo, fortunatamente solo nell' 1% dei casi, a situazioni estreme come la gangrena, in cui si rende necessaria l'amputazione dell'arto colpito. La vasculopatia, all'esordio nel paziente affetto da diabete mellito, ha le seguenti caratteristiche:

- **Frequenza pressochè simile sia nei maschi che nelle femmine**
- **Rischio di amputazione sette volte più frequente**
- **Interessamento di tutte e due le gambe**
- **Riduzione del dolore, nelle fasi avanzate della malattia, per contemporanea coesistenza della neuropatia diabetica**
- **Localizzazione più frequente ai piedi con claudicatio intermittens, rispetto ai polpacci**

Sulla base di quanto descritto in precedenza, si impone **una attenta valutazione clinica della vasculopatia diabetica**, in quanto essa rappresenta l'epifenomeno di un interessamento aterosclerotico diffuso, con contemporanea estensione a carico delle arterie coronariche e cerebrali.

La sintomatologia della vasculopatia diabetica si manifesta attraverso i seguenti stadi:

- **Comparsa di sensazione di freddo alle estremità**, pallore delle dita o del dorso del piede
- **Insorgenza di dolore alle gambe**, dopo deambulazione di circa qualche centinaio di metri percorsi

- **Insorgenza di dolore alle gambe a riposo**, in particolare durante la notte, tanto da impedire il sonno e costringere il paziente ad assumere una posizione antalgica, con l'arto che penzola dal letto
- **Comparsa lungo il decorso dell'arto di ferite**, anche a seguito di **lievi traumatismi**, che possono evolvere verso la gangrena se non sono prontamente individuate e trattate

Generalmente **il paziente diabetico, durante la deambulazione, individua la sede del suo dolore nel polpaccio**, a prescindere anche da dolori riferiti in altre parti del corpo e **bisogna sempre effettuare una fine diagnosi differenziale** di questa patologia **con dolori di tipo tendineo o articolare**.

La patogenesi della vasculopatia è comunque di tipo multifattoriale e il trattamento e la prevenzione devono interessare tutti i possibili fattori di rischio, associati al diabete.

Le più importanti Linee Guida elaborate dalle Società Scientifiche, danno le seguenti direttive a scopo preventivo:

1. **Ogni anno** valutare anamnesticamente **la comparsa, nel diabetico, del dolore alla deambulazione**
2. **Cercare i segni di sofferenza circolatoria** o lesioni a livello della cute degli arti inferiori o delle estremità come **ulcerazioni, ferite che non guariscono o la comparsa di pallore**
3. **Consultare l'angiologo** per la valutazione della dinamica circolatoria degli arti inferiori attraverso **esami strumentali come Velocimetria Doppler, Ecocolordoppler, Arteriografia, Angio RM, in caso di positività per i punti 1 e 2**

Complicanze Microvascolari

Le Complicanze Microvascolari comprendono:

- **Retinopatia Diabetica**
- **Nefropatia Diabetica**
- **Neuropatia Diabetica**
- **Piede Diabetico**

Retinopatia Diabetica

Nei Paesi industrializzati la retinopatia diabetica è la principale causa di cecità nelle persone sotto i 60 anni di età e nei soggetti anziani.

La patologia può rimanere silente fino a uno stadio molto avanzato. Dopo 20 anni dall'insorgenza del diabete, più del 60% delle persone con diabete di tipo 2, svilupperà una retinopatia diabetica. Nei soggetti con diabete di tipo 2, **la maculopatia è la più importante causa di perdita di visus.** Dai dati epidemiologici esistenti emerge che **almeno il 30% della popolazione diabetica sia affetto da retinopatia e che annualmente l'1% viene colpito dalle forme gravi della stessa.**

Sia nei pazienti con diabete di tipo 1 che in quelli di tipo 2, i principali fattori di rischio associati alla comparsa precoce e ad un'evoluzione più rapida della retinopatia, sono la durata del diabete, lo scompenso glicemico e l'eventuale ipertensione arteriosa concomitante.

L'incidenza cumulativa di retinopatia in un periodo di osservazione di 4 anni **varia dal 34% al 59%**, a seconda che **si tratti rispettivamente di pazienti anziani** trattati con sola dieta o **di giovani insulino dipendenti**.

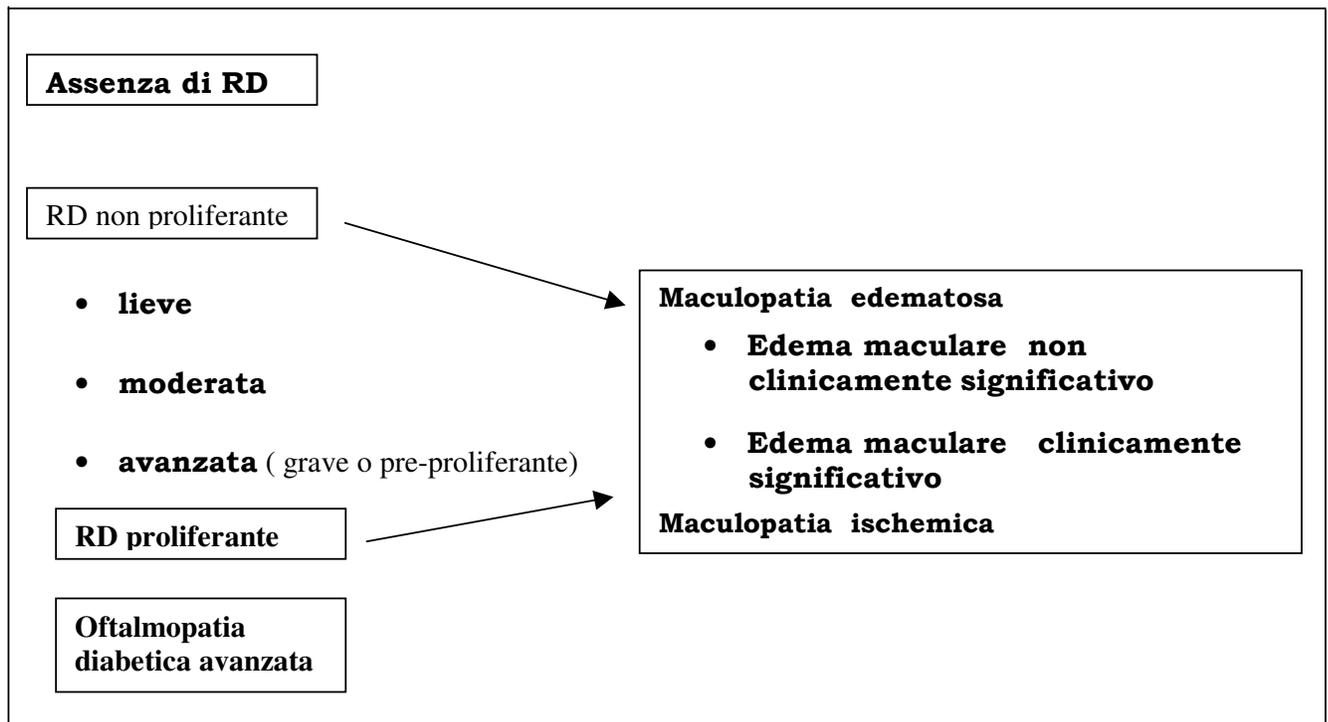
La **terapia** può essere **molto efficace**. L'**esecuzione tempestiva e corretta** della **fotocoagulazione laser**, **previene** la grave **riduzione visiva** nei pazienti con **retinopatia proliferante** e con **edema maculare** clinicamente significativo. La **chirurgia vitreo retinica**, può **evitare** il grave **deficit visivo in alcuni casi di oftalmopatia diabetica avanzata**.

Il controllo glicemico è il più importante dei fattori di rischio modificabili. E' stato chiaramente dimostrato, mediante studi di intervento, che **ottimizzare il controllo glicemico** (modificazione dello stile di vita con interventi di educazione sanitaria strutturata, intensificazione del trattamento farmacologico e supporto polispecialistico) **ritarda la comparsa e rallenta il peggioramento della retinopatia**, sia nei **pazienti con diabete tipo 1** che in **quelli tipo 2**, indipendentemente dal tipo di trattamento ipoglicemizzante seguito. **Anche il controllo intensificato dell'ipertensione** arteriosa permette di **ritardare l'insorgenza e rallentare l'evoluzione della retinopatia**.

La **retinopatia diabetica** viene distinta in due forme: **la non proliferante**, caratterizzata da **lesioni contenute nell'ambito del tessuto retinico** e la **proliferante**, con **lesioni che invadono il corpo vitreo**.

All'osservazione del fondo dell'occhio si **possono identificare: microaneurismi, emorragie, essudati duri, noduli cotonosi, anomalie microvascolari intraretiniche (IRMA), irregolarità del calibro venoso, edema retinico e proliferazione fibrovascolare**, la cui comparsa identifica la forma proliferante (**Tabelle 7 e 8**).

Tab. 7. Classificazione della retinopatia diabetica (RD)



Tab. 8. Identificazione della retinopatia diabetica in base alle lesioni oftalmoscopiche

Lesioni retiniche	Stadio clinico
Assenti	Non retinopatia
Microaneurismi e/o emorragie retiniche Essudati duri Noduli cotonosi non associati ad altre lesioni della retinopatia non proliferante grave (vedi sotto)	Non proliferante (lieve o moderata)
Emorragie retiniche numerose Noduli cotonosi numerosi IRMA (Anomalie Microvascolari Intra-retiniche) Irregolarità del calibro venoso; anse venose	Non proliferante grave (“preproliferante”)
Neovasi della papilla ottica o della retina Emorragie pre-retiniche Membrane fibro-gliali	Proliferante
Distacco di retina da trazione o lacerazione Rubeosi dell'iride Glaucoma neovascolare	Oftalmopatia diabetica avanzata

La retinopatia non proliferante viene **distinta** in **tre stadi di crescente gravità: lieve, moderata ed avanzata** (o grave o preproliferante), sulla base della **presenza e numerosità delle lesioni**.

La **forma lieve** è caratterizzata dalla **presenza di rari microaneurismi ed emorragie**; l'**incremento di tali lesioni, associato alla comparsa di essudati duri, definisce il quadro di modesta gravità**.

Lo **stadio non proliferante avanzato** è caratterizzato dalla **coesistenza di numerosi microaneurismi, noduli cotonosi, emorragie retiniche profonde, anomalie del calibro venoso ed IRMA**.

Questi reperti oftalmoscopici sono espressione indiretta di **fenomeni di danno anatomo-funzionale della parete vasale** e di **fenomeni di occlusione dei capillari retinici**, con conseguente **ridotta perfusione di aree retiniche più o meno estese** (aree ischemiche).

Queste **aree di ipoperfusione** causano la **liberazione di sostanze angiogene responsabili delle proliferazioni fibrovascolari**.

L'identificazione della **retinopatia non proliferante avanzata** è importante, in quanto **essa evolve, in retinopatia proliferante nel 40% dei casi, entro 12 mesi.**

La retinopatia proliferante è caratterizzata dallo **sviluppo di capillari neoformati** (neovasi o neovascolarizzazioni), **nel tentativo di supplire alla ridotta perfusione retinica.**

I **neovasi** presentano **una parete costituita da solo endotelio** e, pertanto, **essendo molto fragili, sanguinano facilmente, provocando emorragie pre-retiniche ed endovitreali.**

Le **neovascolarizzazioni** possono essere **localizzate sulla retina e/o sulla papilla ottica** e si **accompagnano ad un'impalcatura fibrosa che prende inserzione sul piano retinico ed all'interno della cavità vitreale.** La **contrazione di tale tessuto può essere causa di distacco retinico secondario.**

Viene definita ***retinopatia proliferante ad alto rischio***, la forma in cui le **neovascolarizzazioni hanno grandi dimensioni (>1/3 dell'area papillare)** o sono **associate a fenomeni di sanguinamento preretinico.**

Sulla base delle **caratteristiche cliniche è stato identificato un quadro a maggior rischio di danno visivo**, definito **edema maculare clinicamente significativo**, caratterizzato da:

- **ispessimento della retina entro 500 µm dal centro della macula**
- **essudati duri localizzati entro 500 µm dal centro della macula, associati ad ispessimento della retina**
- **aree di ispessimento retinico ampie almeno 1 diametro papillare a distanza pari o inferiore ad un diametro papillare dal centro della macula.**
- **L'edema maculare colpisce soprattutto i pazienti con diabete di tipo 2 e, poiché questi rappresentano il 90% della popolazione diabetica, esso costituisce quantitativamente la principale causa di handicap visivo secondario al diabete**

La mancanza di riduzione della capacità visiva non è indice di assenza di microangiopatia retinica diabetica, giacché la **sintomatologia soggettiva può non essere presente anche negli stadi avanzati della retinopatia non proliferante o proliferante**, se non vi è coinvolgimento maculare.

Screening della retinopatia diabetica

L'esecuzione dello screening della retinopatia diabetica è ampiamente giustificata dai seguenti motivi:

1. **affronta un problema sanitario importante**
2. **la storia naturale della retinopatia diabetica è ben nota, in particolare per quanto riguarda gli stadi nei quali è possibile intervenire più efficacemente**
3. **anche negli stadi avanzati di retinopatia proliferante, che possono causare grave riduzione visiva a breve termine, è frequente l'assenza di sintomatologia visiva**
4. **sono disponibili test di screening semplici, rapidi, economici, sensibili e specifici, non invasivi ed accettabili dai pazienti anche in occasioni ripetute**
5. **sono disponibili forme di trattamento (fotocoagulazione laser) altamente efficaci, soprattutto quando le lesioni sono iniziali e l'acuità visiva non è ancora compromessa**
6. **lo screening ed il trattamento della retinopatia diabetica costituiscono le procedure con il miglior rapporto costo-efficacia note in Medicina**

Metodologie di screening

Lo **screening** della retinopatia diabetica, **può essere eseguito mediante una o più delle seguenti metodiche:**

- **oftalmoscopia (diretta e/o indiretta)**
- **biomicroscopia con lenti sia a contatto che non**
- **fotografie a colori o in bianco e nero del fondo oculare**

La dilatazione farmacologica della pupilla è indispensabile per le prime due metodiche elencate e, in presenza di opacità dei mezzi diottrici, anche quando si utilizzi una **“non-mydriatic fundus camera”**.

Prima dell’instillazione del collirio ad effetto midriatico si consiglia:

- **di indagare se il paziente effettua una terapia antiglaucomatosa da cui si può evincere la presenza di un glaucoma ad angolo stretto**
- **di valutare la profondità della camera anteriore dell’occhio allo scopo di evitare, nei soggetti predisposti, l’insorgenza di un attacco di glaucoma acuto.**

Scopo dello Screening:

Lo **screening** ha l’obiettivo di **riconoscere tempestivamente:**

- **le lesioni che identificano la retinopatia ad alto rischio** di perdita della vista (retinopatia proliferante ed edema maculare clinicamente significativo)
- **le lesioni caratteristiche della retinopatia non proliferante grave.** (Nel 40% di questi casi, entro 12 mesi, compare la retinopatia proliferante).

In altri termini, **è fondamentale identificare i pazienti nei quali è indicato in tempi brevi un trattamento atto a prevenire la cecità.**

La caratterizzazione delle **forme lievi e moderate di retinopatia non è un obiettivo primario dello screening**, ma rappresenta **un utile strumento per individuare i pazienti a rischio non immediato**, che **richiedono un follow-up più attento.**

Periodicità e provvedimenti in corso di screening

Le lesioni da ricercare in corso di screening ed i provvedimenti da prendere nelle varie situazioni **sono elencati in Tabella 9.**

La periodicità con cui deve essere eseguito lo screening della retinopatia diabetica, è **schematizzata in Tabella 10.**

Per **la realizzazione di un efficace programma di screening** è altresì **consigliabile l'esame del fondo oculare, in tutti i pazienti diabetici ospedalizzati**, in caso di insufficienza renale e di malattie intercorrenti di una certa gravità.

Tab. 9. Screening della RD: classificazione delle lesioni

Sintomi e segni	Diagnosi presuntiva	Azione
<ul style="list-style-type: none"> Assenza di disturbi visivi Nessuna lesione 	assenza di retinopatia	rivedere in sede di screening a 12-24mesi
<ul style="list-style-type: none"> Assenza di disturbi visivi Emorragie isolate e/o microaneurismi e/o essudati duri isolati ed a più di un terzo di diametro papillare dal centro della macula noduli cotonosi non associati ad altri segni di retinopatia non proliferante grave 	retinopatia non proliferante lieve o moderata	rivedere in sede di screening a 6-12 mesi
assenza o presenza di disturbi visivi essudati duri a circinnata o a placca, all'interno delle arcate vascolari temporali qualsiasi altro reperto che l'osservatore non si senta in grado di interpretare con sicurezza segni di pregressa fotocoagulazione se il paziente non risulta seguito regolarmente da un oculista	retinopatia non proliferante lieve o moderata con edema maculare non clinicamente significativo	approfondire entro 6 mesi in ambiente specialistico
assenza o presenza di disturbi visivi irregolarità venose (a corona di rosario, formazione di anse, sdoppiamenti) e/o emorragie multiple e/o noduli cotonosi multipli e/o Anomalie microvascolari intraretiniche (IRMA)	retinopatia non proliferante grave	approfondire entro 3 mesi in ambiente specialistico
riduzione dell'acuità visiva non correggibile mediante foro stenopeico emorragie e/o essudati duri entro un terzo di diametro papillare dalla macula	edema maculare clinicamente significativo o maculopatia ischemica	approfondire con urgenza in ambiente specialistico
neovasi della papilla ottica e/o della retina emorragie preretiniche	retinopatia proliferante	approfondire con urgenza in ambiente specialistico
neovasi di grandi dimensioni (>1/3 dell'area papillare) o neovasi associati ad emorragie preretiniche	retinopatia proliferante ad alto rischio	approfondire con urgenza in ambiente specialistico
tessuto fibrovascolare retino-vitreale o papillo-vitreale distacco di retina rubeosi dell'iride	Oftalmopatia diabetica avanzata	approfondire con urgenza in ambiente specialistico

Tab. 10 - Periodicità dello screening e delle consulenze oculistiche

Pazienti con diabete tipo 1

- alla diagnosi, per fini educativi/dimostrativi
- dopo 5 anni dalla diagnosi o alla pubertà

- in assenza di retinopatia, almeno ogni 2 anni
- in presenza di retinopatia non proliferante lieve o moderata, ogni mese
- in presenza di retinopatia più avanzata, a giudizio dell'oculista

Pazienti con diabete tipo 2

- alla diagnosi, perché è già possibile riscontrare retinopatia a rischio
- in assenza di retinopatia, almeno ogni 2 anni
- in presenza di retinopatia non proliferante lieve o moderata, ogni 6 mesi
- in presenza di retinopatia più avanzata, a giudizio dell'oculista

In gravidanza

- in fase di programmazione, se possibile
- alla conferma della gravidanza
- in assenza di lesioni, almeno ogni 3 mesi fino al parto
- in presenza di retinopatia di qualsiasi gravità, a giudizio dell'oculista

Eseguire lo screening o ripeterlo più frequentemente in caso di

- ricoveri ospedalieri di pazienti diabetici, per qualsiasi patologia intercorrente di interesse medico o chirurgico
- insufficienza renale cronica
- pazienti operati recentemente di cataratta

Diagnostica della retinopatia diabetica

Quando, attraverso lo screening, siano stati individuati i pazienti che necessitano di approfondimento diagnostico oftalmologico, si rende necessaria l'esecuzione di visita oculistica completa, che deve comprendere:

- determinazione dell'acuità visiva, se necessario con correzione ottica
- esame della motilità oculare
- valutazione dei riflessi pupillari
- misurazione della pressione oculare
- esame biomicroscopico del segmento anteriore, con particolare attenzione all'eventuale presenza di neovasi a livello dell'iride (da valutare in miosi)
- esame in midriasi del segmento posteriore eseguito con oftalmoscopia diretta e/o indiretta e/o biomicroscopia
- qualora si voglia documentare obiettivamente le lesioni che caratterizzano la retinopatia, è indicata l'esecuzione di fotografie a colori o in bianco e nero del fondo oculare (retinografia)

La fluoroangiografia retinica, anche finalizzata al trattamento laser, è richiesta in tutti i casi in cui le lesioni necessitano di un'interpretazione patogenetica, impossibile sulla base del solo esame clinico ed ha i seguenti scopi:

- interpretazione patogenetica dell'edema maculare
- individuazione di neovascolarizzazioni dubbie
- esatta definizione delle zone retiniche ischemiche
- studio della macula nei casi di perdita visiva non giustificata

clinicamente

La fluorangiografia retinica non è indicata per lo screening e la diagnosi della retinopatia diabetica. In particolari situazioni cliniche, o per acquisire dati prognostici e/o terapeutici, ci si può avvalere dei seguenti ulteriori esami:

- ecografia oculare
- tomografia oculare a luce coerente (OCT)
- analisi computerizzata dello spessore retinico (RTA, HRT)
- microperimetria (SLO)
- elettroretinografia
- iridografia

Trattamento medico della retinopatia diabetica

- Controllo glicemico
- Controllo della pressione arteriosa sistemica
- Terapia fotocoagulativa della retinopatia diabetica
- Chirurgia vitreo-retinica
- Supporto agli ipovedenti

Raccomandazioni per lo screening della retinopatia

La responsabilità di coordinare lo screening è dei medici e delle strutture che seguono regolarmente i pazienti diabetici. Valgono al riguardo

1. il medico di famiglia deve definire le modalità di screening per quei pazienti che non vengono seguiti regolarmente in una struttura di diabetologia. Lo screening può essere organizzato all'interno dell'ambulatorio di medicina di base, meglio se in forma associazionistica, qualora sia disponibile la professionalità specifica, oppure il paziente può essere inviato a consulenza presso una struttura specialistica
2. le Strutture Complesse di diabetologia devono dotarsi delle procedure e/o strutture necessarie per eseguire o far eseguire lo screening dei pazienti ad essi afferenti e di quelli inviati dai medici di famiglia o dalle UU OO ospedaliere di ricovero e cura
3. in entrambi i casi è indispensabile agire in collaborazione con la struttura oculistica più vicina attrezzata per la diagnosi e la terapia della retinopatia diabetica a rischio, stabilendo adeguati canali di rapida presa in carico dei pazienti identificati durante lo screening;
4. è incoraggiata la creazione di strutture integrate per lo screening e la terapia della retinopatia diabetica (Centri Retinopatia Diabetica).

Conclusioni

Conclusioni

- La retinopatia diabetica rappresenta una causa comune e prevenibile di grave compromissione della vista e di cecità.
- Lo screening della retinopatia diabetica, in tutti i soggetti di età > a 12 anni, rappresenta l'unico mezzo per prevenire la perdita della vista
- Il trattamento della retinopatia diabetica deve essere rapidamente disponibile per tutti i pazienti che ne necessitano. Le strutture ed il personale qualificato per la laserterapia, devono essere disponibili in tutte le Aziende Sanitarie, mentre Centri Specializzati nella chirurgia vitreo-retinica devono essere presenti almeno a livello regionale.
- L'assistenza ai soggetti diabetici non vedenti o con compromissione

grave del visus, non è attualmente soddisfacente, ma esiste un ampio margine di miglioramento con un uso appropriato delle risorse esistenti.

- **Un programma completo di screening e di trattamento richiede la creazione di Registri per il diabete, che coprano tutti i soggetti di una specifica area (ASL, regione). Allo stato attuale questi registri non esistono in nessuna regione italiana e dovrebbero pertanto essere attivati senza ulteriori ritardi.**

Nefropatia Diabetica

L'incidenza annua per milione di abitanti di insufficienza renale terminale (ESRF) è in aumento in tutti i Paesi industrializzati: negli USA da 80-90 a oltre 250 pazienti e in Italia da 70-80 a oltre 120 . In questa popolazione, i diabetici costituiscono una coorte numerosa e in rapida crescita. Oltre il 40% dei nuovi pazienti in dialisi negli Stati Uniti ed il 17% in Europa, sono diabetici, per lo più con diabete di tipo 2.

In Italia, i **risultati dell'indagine "Terapia sostitutiva nella nefropatia diabetica terminale"**, hanno mostrato una **prevalenza del 12,2% di pazienti diabetici sul totale censito di 28791 pazienti dializzati al 30 giugno 1999**, in netto incremento rispetto **alla quota fornita dal Registro Italiano di Dialisi e Trapianto, relativa al 1997 (8%)**. Per ragioni non ancora del tutto note, **solo il 30-35% dei pazienti diabetici, presenta complicanze renali nel corso della malattia. Durante i primi 7-13 anni di malattia, non compaiono alterazioni ematiche ed urinarie, ma si sviluppano importanti anomalie della struttura e della funzione renale** come ipertrofia renale, iniziali lesioni morfologiche e aumento del filtrato glomerulare.

In questo stadio, comunque, circa il 10% dei pazienti con DM di tipo 2 presenta macroalbuminuria, alcuni sono proteinurici e circa il 50% sono affetti da ipertensione arteriosa, in assenza di microalbuminuria.

Dopo i 7-13 anni, nel DM di tipo 1 e 2, inizia lo "stadio della nefropatia incipiente", caratterizzato dalla **presenza di microalbuminuria** (escrezione di albumina compresa tra **20 e 200 microgrammi/min**), **normalità o aumento del filtrato glomerulare e presenza di evidenti alterazioni glomerulari.**

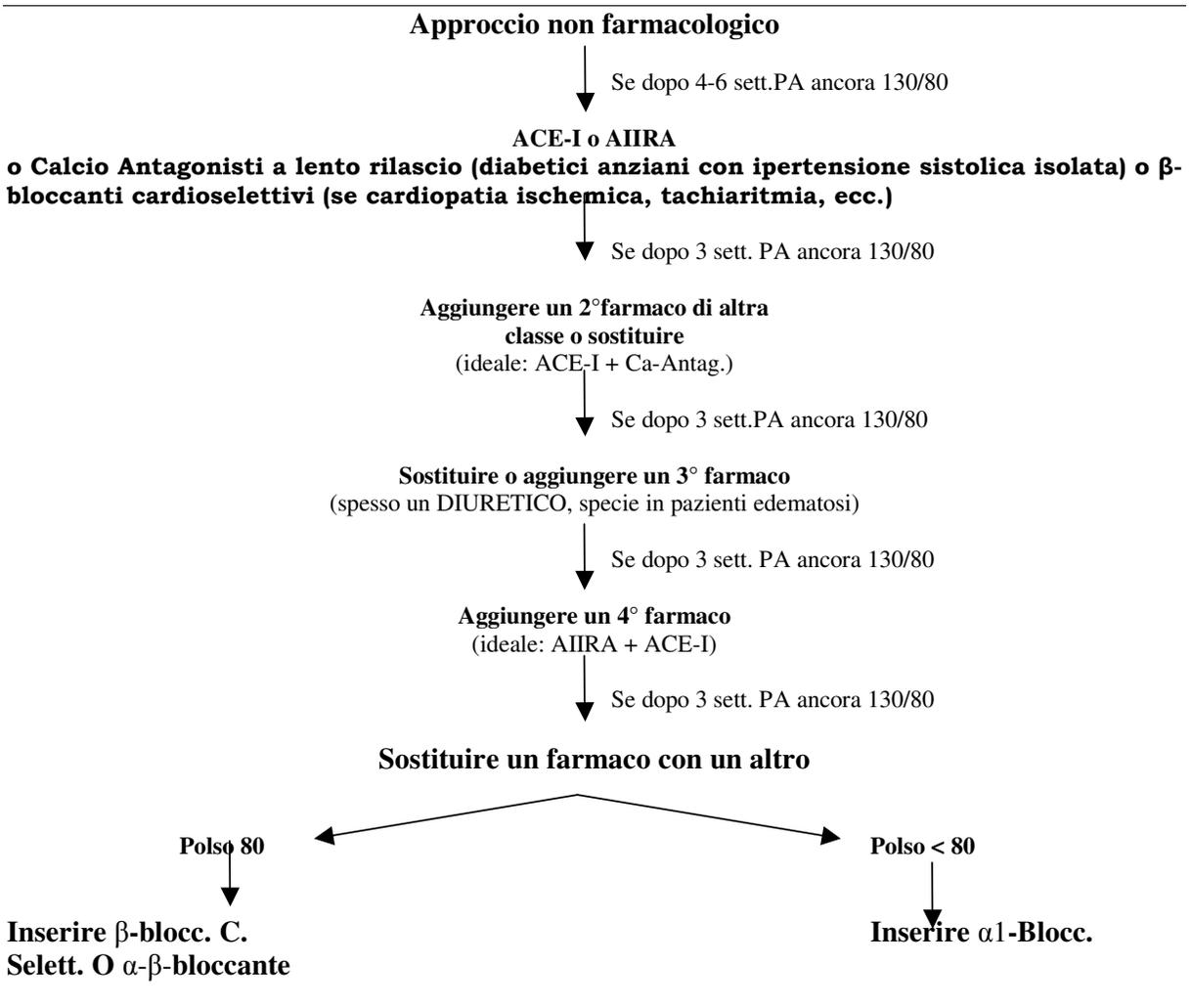
Il primo segno di nefropatia diabetica è, spesso, l' aumento dell'escrezione urinaria di albumina. L'esame delle urine standard è quindi il primo step diagnostico. Qualora l'esame standard risulti normale, l'eventuale presenza di nefropatia incipiente deve essere ricercata, misurando l'escrezione urinaria di albumina, non rilevabile all'esame routinario.

Il primo step diagnostico è costituito dall'esame standard delle urine, che qualora risulti normale, richiede una valutazione periodica dell'escrezione dell'albumina con metodi appropriati e quantitativi (rapporto A/C o AER). In presenza di proteinuria dosabile e/o di un rapporto proteinuria/creatinuria sulle urine del primo mattino superiore a 1 e/o di ematuria, è necessario procedere ad una estensiva valutazione nefrologica. Il FG deve essere valutato routinariamente almeno mediante creatininemia e calcolo del FG con la formula di Cockcroft e Gault e/o di Levey.

Definizione e terapia dell'ipertensione arteriosa

I **risultati di molti studi trasversali** hanno dimostrato che **nel diabete mellito di tipo 1 e di tipo 2, l'ipertensione arteriosa si associa frequentemente al danno renale.** Nella **tabella 11** sono presentate le raccomandazioni e la terapia dell'ipertensione arteriosa nel diabete.

Tab. 11. Raccomandazioni (B) per la terapia dell'ipertensione nel diabete



Se il primo farmaco risulta del tutto inefficace nell'arco di 3 settimane o in presenza di effetti indesiderati, è necessario sostituire il farmaco in atto con un altro tra quelli precedentemente menzionati. In caso non vengano raggiunti valori pressori inferiori a 130/80 nell'arco dello stesso periodo, orientativamente si dovrà associare al primo un secondo farmaco tra quelli sopra riportati.

Prevenzione e terapia conservativa

Studi, sia nell'animale che nell'uomo, dimostrano il ruolo fondamentale dell'iperglicemia nello sviluppo della nefropatia diabetica.

Raccomandazioni A

Nei **pazienti normoalbuminurici** l'accurato controllo glicemico, rappresenta una **efficace prevenzione primaria**. L'emoglobina glicata deve essere **mantenuta al di sotto del 7,5%**.

Raccomandazioni B

Nei pazienti **normoalbuminurici con pressione arteriosa 130/80 mmHg**, è anche necessario **ridurre** l'eventuale **sovrappeso**, l'**apporto sodico** e di **alcool** ed **abolire il fumo**. In **caso di mancata risposta** è opportuno **iniziare terapia con farmaci anti-ipertensivi** (Vedi raccomandazioni per la terapia antipertensiva)

Prevenzione secondaria

Il **controllo glicemico** sembra anche avere un **ruolo** importante **sull'incidenza della proteinuria clinica nei pazienti microalbuminurici**. Studi prospettici suggeriscono **un'associazione tra l'incidenza cumulativa di proteinuria e livello di iperglicemia sia nel DM di tipo 1 che di tipo 2**.

Raccomandazione A

- **Accurato controllo glicemico con valori di HbA1c < 7,5%**
- **PA ottimale: 120/70-75 <50 anni e 125-130/80 => 50 anni**
- **ACE inibitori di scelta nel DM di tipo 1; nel tipo 2 anche AIIRA**
- **Altri anti-ipertensivi da sostituire ai suddetti farmaci se poco tollerati: ACE-1, AIIRA, Coantagonisti a lento rilascio**
- **Altri antipertensivi eventualmente da associare per raggiungere la PA ottimale: Coantagonisti, tiazidi, alfa-bloccanti e /o beta-bloccanti**
- **Dieta iposodica se PA 130/80 mmHg**
- **Controllo dislipidemia, riduzione del sovrappeso, abolizione del fumo e dell'apporto di alcool**
- **Dieta normoproteica (0,9-1,0 gr/Kg/die)**

Prevenzione terziaria

Si ritiene che la **terapia insulinica intensiva non influenzi** significativamente **la progressione della nefropatia nei suoi stadi finali**. Alcuni **studi non controllati** sembrano peraltro **suggerirne un ruolo favorevole**.

Raccomandazione A

- **Controllo glicemico (raccomandazione B)**
- **PA ottimale: 120/75 per età <50 anni e 125-130/80 per età >50 anni**
- **ACE inibitori di scelta nel DM di tipo 1 e, nel tipo 2, anche AIIRA**
- **Altri anti-ipertensivi da sostituire ai suddetti farmaci se poco tollerati: ACE-1, AIIRA, Coantagonisti a lento rilascio**
- **Altri farmaci utili per raggiungere la PA ottimale: Coantagonisti, diuretici, alfa-bloccanti, beta-bloccanti, clonidina ecc**
- **Dieta iposodica (5-6 gr/die)**
- **Controllo dislipidemia e sovrappeso, abolizione di fumo ed alcool**
- **Dieta lievemente ipoproteica(0,7-0,9 gr/Kg/die)**

- **Con FG >70 ml/min, riduzione dell'apporto di fosforo.**

Neuropatia Diabetica

La neuropatia **diabetica** è **caratterizzata da un anomalo funzionamento delle fibre nervose**, che hanno il compito di **trasmettere informazioni, sotto forma di impulsi elettrici, tra encefalo e tutti gli organi e tessuti del corpo.**

Le fibre nervose si distinguono in: Sensitive. Motorie e Autonome.

Le singole fibre nervose, ricoperte da una guaina isolante, si riuniscono in fasci, formando i nervi.

A causa di una glicemia mal controllata, nella neuropatia diabetica, i nervi possono andare incontro a lesioni o presentare alterazioni, sia a carico delle fibre sia a carico della guaina isolante.

Questo definisce la neuropatia diabetica, che è una complicanza tardiva del diabete e può essere prevenuta, con il mantenimento di un buon livello glicemico.

A seconda delle fibre nervose colpite, sia singolarmente che più spesso in associazione, si distinguono **la Neuropatia:**

- **Sensitiva.** A seconda del tipo di fibre compromesse si potrà avere una **riduzione o addirittura la scomparsa della percezione del dolore, del tatto, del calore o del freddo** in una parte del corpo o **possono anche comparire formicolii o parestesie o falsi segnali di dolore**, anche di elevata intensità, **provocati da stimoli assolutamente minimali**, e tutto ciò **prevalentemente a carico degli arti o delle estremità inferiori.**
- **Motoria.** E' evidente che **se la neuropatia colpisce le sole fibre motorie ed il quadro clinico dominante è costituito dalla paralisi del muscolo interessato**, si assisterà ad una conseguente **perdita di tono e di volume.** La **neuropatia motoria isolata**, generalmente, **interessa un emilato del corpo**, con **comparsa di ipotonia**, ma fortunatamente è **molto rara e, di norma, transitoria.**
- **Autonomica.** Può **manifestarsi in qualsiasi parte del corpo, in relazione al danno delle fibre nervose autonome dell' apparato o distretto colpito.**

Se è interessato il cuore, si possono avere **anomalie della frequenza cardiaca o bruschi cali di pressione**, passando velocemente **in posizione ortostatica.**

Qualora siano colpite le **fibre autonome dell'apparato digerente**, le manifestazioni cliniche sono rappresentate da **ridotta o aumentata motilità intestinale.**

Tra l'altro il **danno delle fibre nervose autonome** può **attenuare o eliminare la percezione dei primi sintomi dell'ipoglicemia**, rendendone così **difficile il riconoscimento.**

La neuropatia è già presente in circa l' 8-10% dei pazienti diabetici alla diagnosi ed in oltre il 50% nel corso della loro vita, e si manifesta nelle seguenti modalità: **Polineuropatia Simmetrica, Mononeuropatia e Neuropatia Autonoma.**

La sintomatologia comune a queste tre forme cliniche è caratterizzata da: **ipotensione ortostatica, tachicardia, ridotta portata cardiaca, gastroparesi, diarrea, disfunzione sessuale e ritenzione urinaria.**

Per l'individuazione della **Neuropatia Diabetica** è utile il seguente **screening**:

- **Anamnesi:** comparsa di parestesie, di dolori notturni agli arti inferiori, deficit della funzione erettile, disuria, sudorazioni anomale, ipotensione ortostatica, dispepsia, diarrea notturna ecc
- **Esame Obiettivo:** ispezione degli arti inferiori, controllo del trofismo muscolare
- **Esami Strumentali:** tests per la neuropatia autonoma, controllo dei riflessi osteo-tendinei, controllo della sensibilità vibratoria, Esame EMG
- **Frequenza dei Controlli:** anamnesi ed esame obiettivo ad ogni visita, esami strumentali alla diagnosi e, generalmente, ogni anno, EMG da valutare caso per caso.

Piede Diabetico

Il piede diabetico viene definito **dalla presenza di una ulcerazione o da distruzione dei tessuti profondi, che si associa ad anomalie neurologiche e a vari gradi di vasculopatia periferica.**

Rappresenta la prima causa di amputazione non traumatica degli arti ed è un frequente motivo di ricovero in ospedale per il paziente diabetico. Le amputazioni degli arti inferiori sono, quasi sempre, precedute nell'85% dei casi da un'ulcera, la cui prevalenza è pari allo 0,6-0,8%.

È stato stimato che la probabilità di un diabetico di incorrere in una lesione al piede, nell'arco della propria vita, sia pari al 15%.

Le evidenze scientifiche hanno dimostrato che lo screening per il piede diabetico, è in grado di ridurre il rischio di amputazioni maggiori.

Sono fattori di rischio per il piede diabetico le complicanze microangiopatiche, macroangiopatiche (vasculopatia periferica), le deformità a carico del piede e le pregresse ulcere o amputazioni.

Sono più frequentemente colpiti i soggetti di sesso maschile di basso livello socio-economico, con maggior durata della malattia e scarso compenso metabolico.

Il Gruppo di Studio intersocietario AMD e SID sul Piede Diabetico, per garantire una assistenza omogenea e capillare a tutti i pazienti con lesioni al piede, propone una organizzazione delle strutture diabetologiche, basata su tre livelli di complessità (Tabella 12).

Tabella 12. Livelli di complessità assistenziale per il piede diabetico

LIVELLO DI ASSISTENZA	ATTIVITA' GARANTITE DAL CENTRO	EQUIPE OPERANTE
I Livello	Attività di prevenzione e terapia educativa, attività di diagnosi del piede diabetico	Diabetologo, personale infermieristico dedicato, podologo e tecnico ortopedico
II Livello	Attività di prevenzione, diagnosi e cura della patologia acuta e cronica del piede diabetico: <ul style="list-style-type: none"> - medicazioni - piccola chirurgia - scarico delle lesioni neuropatiche plantari 	Diabetologo, personale infermieristico dedicato, podologo, tecnico ortopedico, chirurgo plastico o generale, ortopedico
III Livello	Procedure di rivascolarizzazione distali endoluminali e chirurgiche, interventi di chirurgia sia di urgenza che di elezione	Diabetologo, personale infermieristico dedicato, podologo, tecnico ortopedico, chirurgo vascolare, chirurgo plastico, ortopedico, radiologo interventista

Uno studio multicentrico caso-controllo, condotto su 348 pazienti diabetici, con complicanze agli arti inferiori, e su 1050 controlli, arruolati da 35 Centri Diabetologici Italiani e da 49 medici di medicina generale, ha dimostrato che i soggetti, che non avevano ricevuto nessun intervento educativo, avevano un rischio tre volte maggiore di sviluppare complicanze vasculopatiche e neuropatiche agli arti inferiori, rispetto a quelli che ricevevano regolarmente informazioni sull'argomento.

Deformità del piede

Numerosi studi hanno dimostrato l'importanza dell'appoggio plantare e della biomeccanica nella genesi dell'ulcera.

La comparsa di **deformità del piede** dipende da alterazioni della struttura dei tessuti dovute a diverse cause, fra le quali la **neuropatia** e la **glicosilazione non enzimatica delle proteine**, e determina **modificazione della pressione d'appoggio** plantare. Sono segni **clinici specifici**:

- un'area di **ipercheratosi**, che si forma **quando vi è un aumento della pressione d'appoggio del piede** e si associa a **un maggiore rischio di ulcerazione**. Inoltre, l'**ipercheratosi** stessa si comporta come un **corpo estraneo**, **aumentando** ulteriormente la **pressione plantare** in quella sede con un **ulteriore rischio per la formazione dell'ulcera**. Vi sono **chiare evidenze** che la **riduzione della pressione plantare è un presidio fondamentale** per la **prevenzione e il trattamento dell'ulcera**. Diverse misure si sono dimostrate efficaci nel ridurre le callosità, **in particolare l'utilizzo di metodiche di scarico della pressione plantare**, con **solette e**

scarpe adatte e la rimozione del callo. In Italia è prevista la prescrizione gratuita di un paio di scarpe protettive, ogni 12 mesi, e di un plantare su misura, ogni 6 mesi, per tutti gli individui con una invalidità civile riconosciuta di almeno il 34%.

- le deformità del piede, dovute alla neuropatia o alle pregresse amputazioni, sono un importante fattore di rischio per la formazione dell'ulcera e per una nuova amputazione, specie se ad esse si associa la vasculopatia periferica. La pregressa amputazione conferisce un altissimo rischio di mortalità (68% in 5 anni) e aumenta di 3 volte il rischio di una nuova ulcerazione.

Le severe deformità del piede diabetico neuropatico, che spesso si accompagnano ad una grave instabilità articolare, creano una condizione di elevato rischio di ulcerazioni recidivanti, che possono portare a processi infettivi dei tessuti profondi, con elevato rischio di amputazione maggiore.

La chirurgia correttiva delle deformità e la stabilizzazione articolare si sono dimostrate utili nel fermare il processo evolutivo della malattia, permettendo una corretta ortesizzazione del piede, con riduzione delle recidive ulcerative e delle amputazioni maggiori.

Ulcera

Un'ulcerazione del piede è presente nell'85% dei casi di amputazione e la pregressa amputazione predispone a una ulteriore amputazione. Fattori di rischio locali per l'ulcerazione sono le deformità del piede e le callosità, specie se associate alla neuropatia o alla vasculopatia periferica.

L'infezione dell'ulcera è una grave complicanza che aumenta notevolmente il rischio di amputazione. La diagnosi può essere posta clinicamente, mentre l'esame microbiologico può essere utile per impostare una terapia antibiotica mirata.

Una lesione si definisce infetta in presenza di:

- segni clinici di infezione
- secrezioni purulente
- due o più segni locali o sintomi di infiammazione.

È necessario considerare, tuttavia, la possibile riduzione dei segni dell'infezione nei soggetti diabetici.

Raccomandazioni

Al momento dello screening, devono essere individuati i fattori di rischio per il piede diabetico.

Il controllo successivo può essere programmato in base al rischio o alla presenza di lesioni (Tabella 13 e Tabella 14). (Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B)

Tabella 13. Livello di rischio per l'insorgenza di piede diabetico

Non a rischio	Conservazione della sensibilità, assenza di segni di vasculopatia periferica, assenza di altri fattori di rischio
A rischio	Presenza di neuropatia o di altri singoli fattori di rischio
Ad alto rischio	Diminuita sensibilità e deformità dei piedi o evidenza di vasculopatia periferica. Precedenti ulcerazioni o amputazioni
Piede ulcerato	Presenza di ulcera al piede

Tabella 14. Gestione del paziente con piede diabetico, in accordo con il livello di classificazione del rischio

Non a rischio	Concordare con ciascun paziente un programma di gestione che includa l'educazione alla cura del piede
A rischio	Organizzare regolari visite, approssimativamente ogni 6 mesi, con un team specializzato nella cura del piede diabetico A ciascuna visita: -ispezionare entrambi i piedi; garantire i presidi per la cura dei piedi esaminare le calzature; fornire adeguate raccomandazioni - rafforzare l'educazione alla cura dei piedi
Ad alto rischio	Organizzare frequenti visite, ogni 3-6 mesi, con un team specializzato nella cura del piede diabetico A ciascuna visita: - ispezionare entrambi i piedi; garantire presidi per la cura dei piedi - esaminare le calzature; fornire adeguate raccomandazioni, plantari specifici e calzature ortopediche, se vi è indicazione - considerare la necessità di una valutazione o di una presa in carico del paziente da parte dello specialista vascolare - verificare e rafforzare l'educazione alla cura dei piedi

A tutti i diabetici deve essere garantito un **programma educativo sul piede diabetico** (Tabella 15). (Livello della prova I, Forza della raccomandazione A)

Tab. 15. Programma educativo per la cura del piede diabetico

1° Livello	Discutere con ciascun paziente diabetico l'importanza di effettuare periodiche visite di controllo per la cura dei piedi, come facente parte di un programma educativo sulla cura del piede diabetico
2° Livello	Concordare con ciascun paziente diabetico un piano di cura del piede, basato sulle informazioni scaturite dalle visite annuali
3° Livello	Valutare e fornire un'adeguata educazione alla cura del piede tenendo conto delle necessità individuali e del rischio di ulcera e amputazione

Modalità della visita

- **L'esame del piede deve includere** la valutazione anamnestica di pregresse ulcere e amputazioni, l'ispezione, la palpazione, la valutazione della percezione della pressione (con il monofilamento di Semmes-Weinstein da 10 g) e della vibrazione (con diapason 128-Hz o con il biotesiometro). **(Livello della prova I, Forza della raccomandazione A)**
- Lo screening per l'arteriopatia periferica dovrebbe prevedere la valutazione della presenza di claudicatio, la rilevazione dei polsi pedii e la misurazione dell'indice caviglia/braccio (ABI). **(Livello della prova III, Forza della raccomandazione B)**

Trattamento

- Nei diabetici ad alto rischio, specie se con ulcere in atto o pregresse, è necessario un approccio multidisciplinare. **(Livello della prova I, Forza della raccomandazione A)**
- L'organizzazione dell'assistenza ai pazienti con una lesione del piede dovrebbe essere strutturata su tre livelli:
 1. **livello** (screening e diagnosi)
 2. **livello** (medicazioni, piccola chirurgia, scarico delle lesioni neuropatiche plantari)
 3. **livello** (procedure di rivascolarizzazione distali, chirurgiche ed endoluminali, interventi di chirurgia ortopedica, sia di urgenza che di elezione). **(Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B)**
- È indicato il **ricorso al ricovero ospedaliero** urgente in tutti i pazienti che presentino uno dei seguenti quadri clinici:
 1. **ischemia critica**
 2. **infezione grave**. **(Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B)**
- Entro 24 ore **dalla evidenza di ulcera o infezione a carico del piede**, è utile richiedere la consulenza di un team **multidisciplinare esperto nella cura del piede**, al fine di mettere in atto le seguenti azioni:
 1. **trattamento in urgenza** delle infezioni severe (flemmone, gangrena, fascite necrotizzante)
 2. **appropriata gestione dell'ulcera**, sbrigliamento, trattamento chirurgico dell'osteomielite, medicazione
 3. **avvio della terapia antibiotica** sistemica (spesso di lunga durata) per le celluliti o le infezioni ossee
 4. **scarico delle lesioni**
 5. **studio e trattamento** dell'insufficienza arteriosa;
 6. **studio radiologico** (tradizionale e RMN), eventuale biopsia ossea in caso di sospetta osteomielite,
 7. **ottimizzazione del compenso glicemico**. **(Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B)**
- Il paziente vasculopatico con ulcera deve essere indirizzato a procedure di rivascolarizzazione distali chirurgiche ed endoluminali, sia di urgenza, sia di elezione. **(Livello della prova III, Forza della raccomandazione B)**
- Nel trattamento dell'ulcera neuropatica plantare, in assenza di ischemia (TcPO₂ >30 mmHg), è indicato l'uso di un apparecchio deambulatorio di scarico in gesso o fibra di vetro. **(Livello della prova II, Forza della raccomandazione B)**

- Nella fase acuta del piede di Charcot, in attesa della sua risoluzione e al fine di evitare le deformità, è indicato l'impiego di un tutore rigido associato allo scarico assoluto del piede per un periodo variabile da tre a sei mesi. **(Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B)**
- Non ricorrere all'amputazione maggiore sino a che non sia stata effettuata una dettagliata valutazione vascolare e sia presente una o più delle seguenti condizioni:
 1. **un dolore ischemico a riposo** che non possa essere gestito con analgesici o ricorrendo alla rivascolarizzazione
 2. **un'infezione** che metta in pericolo di vita e che **non possa essere trattata** in altro modo
 3. **un'ulcera che non tenda a guarire** e che sia accompagnata da un disagio più grave di quello conseguente ad un'amputazione. **(Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B)**
- L'ossigenoterapia iperbarica sistemica è indicata per il salvataggio d'arto nel trattamento delle gravi infezioni. **(Livello della prova III, Forza della raccomandazione C)**
- La vacuum-assisted closure terapia **(VAC)** è indicata nel trattamento delle ulcere diabetiche non vascolari. **(Livello della prova II, Forza della raccomandazione B)**
- Gli innesti autologhi di colture cellulari riducono i tempi di guarigione delle ulcere neuropatiche, specie se localizzate in sede dorsale. **(Livello della prova II, Forza della raccomandazione B)**
- Nei pazienti con pregressa ulcera è indicata la prescrizione di ortesi (calzature idonee e plantari su misura) per la prevenzione delle recidive. **(Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B)**

Criteri per l'Appropriatezza Prescrittiva

Clinica

La diagnosi di diabete mellito, in assenza di sintomi caratteristici come polifagia, polidipsia, poliuria e dimagrimento, è basata sulla presenza, confermata da due diverse misurazioni, dei seguenti valori, ottenuti da plasma venoso:

- **Glicemia a digiuno => a 126mg/dl dopo almeno 8 ore di digiuno**
- **Glicemia casuale => 200mg/dl in qualsiasi ora della giornata**
- **Glicemia => 200mg/dl 2ore dopo carico orale di gr. 75 glucosio**

Le alterazioni glicemiche, non ancora diagnostiche per diabete mellito, sono:

- **IFG (Impaired Fasting Glucose) o alterata glicemia a digiuno**, con valori glicemici di **100-125mg/dl**
- **IGT (Impaired Glucose Tolerance) o alterata o ridotta tolleranza al glucosio**, con **valori glicemici dopo 2 ore dall'OGTT uguali o superiori a 140 e minori di 200mg/dl**

Terapia

La metformina è il farmaco di scelta quando l'intervento sullo stile di vita non si dimostra più efficace, **nei diabetici obesi ed in sovrappeso** (con indice di massa corporea, BMI, >25 Kg/mq), è **parimenti efficace anche in assenza di sovrappeso** ed, in questi pazienti, **può essere comunque utilizzata come prima scelta in alternativa ai secretagoghi.**

L'acarbosio è una **alternativa efficace nella terapia orale del diabete di tipo 2**, sebbene la **riduzione dell'HbA1C sia inferiore (0,6-0,7%)**, rispetto ad altri tipi di terapia farmacologica, **nella prevenzione del diabete nei pazienti a rischio** ed **ha probabili effetti anche sulla riduzione del rischio cardiovascolare.**

I tiazolidinedioni, come il **rosiglitazone** ed il **pioglitazone**, hanno **costi elevati, efficacia massima raggiunta in tempi più lunghi (4-6 settimane)** ed **un discreto rischio di sviluppare scompenso cardiaco**, che **ne controindica l'uso nei pazienti a rischio per tale complicanza.**

I Secretagoghi sono tutte molecole in grado di **ridurre l'emoglobina glicosilata di circa 1-1,5%** ed **il rischio di complicanze microvascolari e cardiovascolari.** Da alcuni anni sono inoltre disponibili la **repaglinide**, che ha **maggiore effetto sulla iperglicemia post-prandiale ed un minor rischio di ipoglicemia** e la **nateglinide con farmacodinamica più rapida**, in grado di **simulare la normale prima fase di secrezione insulinica.**

Gli Incretino-Mimetici possono **stimolare la biosintesi e la secrezione di insulina nelle beta-cellule pancreatiche, inibire la secrezione di glucagone, lo svuotamento gastrico e la secrezione acida, e, pare, potrebbero ridurre anche l'introito alimentare.**

La exenatide è approvata dalla FDA come terapia aggiuntiva, in pazienti con Diabete di Tipo 2.

La sitagliptina, somministrata per os, in genere alla dose di 100 mg, ai pazienti con diabete di tipo 2 è in grado di migliorare significativamente il controllo glicemico, in assenza di variazioni del peso corporeo.

L'Insulina in terapia multi-impriettiva, nel diabete di tipo 1, rappresenta l'approccio terapeutico di scelta per la **riduzione del rischio di complicanze sia micro che macrovascolari**, sebbene **sempre a spese di un maggior rischio di crisi ipoglicemiche.**

Nel diabete di tipo 2, sono meno forti, ma comunque presenti, le evidenze che il trattamento insulinico sia parimenti efficace.

Un approccio precoce ed intensivo con insulina esogena, è in grado di conservare parte dell'insulina endogena, suggerendo la necessità di non aspettare valori di glicemia o di emoglobina glicosilata alti, prima di aggiungere o sostituire alla terapia orale, una adeguata terapia insulinica.

L'obiettivo primario è rappresentato dal raggiungimento e dal mantenimento di un buon controllo metabolico, ma risulta difficile stabilire quale sia il tipo di insulina più efficace per raggiungere tale scopo, riducendo anche il rischio ipoglicemico.

L'insulina "glargine" riduce notevolmente il rischio di ipoglicemia nei confronti delle insuline ritardo, tipo NPH.

Come insulina basale, ma con durata di azione inferiore alle 24 ore, è stata commercializzata anche l'insulina "detemir", per la quale alcuni Studi dimostrano una riduzione del rischio ipoglicemico notturno, nei confronti delle insuline ritardo.

I Microinfusori

Sono capaci di infondere insulina in maniera continua e modulabile, simulando la normale secrezione fisiologica e favorendo una grande flessibilità nella gestione quotidiana della malattia.

Gli attuali microinfusori, dotati di microprocessore, sono capaci di erogare insulina nel sottocutaneo in modalità continua ed in modalità intermittente e contribuiscono a svolgere un ruolo di primo piano sul controllo glicemico, utile nella prevenzione delle complicanze del diabete di tipo 1 e di tipo 2.

Secondo gli esperti, giocano a favore della terapia con microinfusore, la stabilità del fabbisogno insulinico di alcuni pazienti, i ritmi di vita e la capacità di utilizzo del microinfusore.

Uno svantaggio nell'uso della CSII è rappresentato dal costo, superiore a quello della terapia multi-iniettiva.

Cardiopatía ischemica

Tutte le **persone con diabete, indipendentemente dal livello di rischio, devono eseguire annualmente:**

- **Esame dei polsi periferici e ricerca di soffi vascolari**
- **ECG basale**
- **Determinazione dell'indice di Winsor (se normale rivalutazione a distanza di 3-5 anni).(Livello della prova VI, Forza della Raccomandazione B)**

Nei **diabetici con rischio cardiovascolare elevato**, è utile eseguire anche i **seguenti esami strumentali** (da ripetersi ogni 1-3 anni, a seconda dei risultati ottenuti):

- **Ecocolordoppler carotideo**
- **Ecocolordoppler degli arti inferiori (se indice di Winsor <0,9 o arterie incompressibili)**
- **Test provocativi di ischemia (ECG da sforzo o scintigrafia/ecografia da stress) (Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B)**

Vasculopatia Cerebrale

Diagnostica nella Vasculopatia Cerebrale

In genere, **la diagnostica, è la stessa sia nel paziente diabetico, che nel non diabetico e si basa su:**

- **Esame del Fondo Oculare**
- **Eco-colorDoppler dei Vasi Sovraortici**
- **Tomografia Computerizzata (TC) Cerebrale**
- **Risonanza magnetica (RM) Cerebrale che**, rispetto alla TAC, individua le lesioni ischemiche di piccole dimensioni o di recente insorgenza, fornendo una migliore risoluzione.
- **Angiografia Cerebrale** può essere effettuata, in casi particolarmente complicati.

L' Ecografia B-MODE, individua le lesioni aterosclerotiche iniziali, determinando lo spessore dell'intima-media della parete arteriosa.

Il Doppler-Trans-Cranico, fornisce la situazione delle eventuali modificazioni emodinamiche a carico del Distretto Cerebrale, senza invasività.

La vasculopatia periferica

Si manifesta attraverso i seguenti stadi:

- **Comparsa di sensazione di freddo alle estremità**, pallore delle dita o del dorso del piede
- **Insorgenza di dolore alle gambe**, dopo deambulazione di poche centinaia di metri percorsi
- **Insorgenza di dolore alle gambe a riposo**, in particolare durante la notte, tanto da impedire il sonno e costringere il paziente ad assumere una posizione antalgica, con l'arto che penzola dal letto
- **Comparsa lungo il decorso dell'arto di ferite**, spesso conseguenza di **traumatismi anche lievi**, che possono evolvere verso la gangrena se non sono prontamente individuate e trattate

Le più importanti Linee Guida elaborate dalle Società Scientifiche, danno le seguenti direttive a scopo preventivo:

1. **Valutare ogni anno anamnesticamente la comparsa, nel diabetico, del dolore alla deambulazione**
2. **Cercare i segni di sofferenza circolatoria o lesioni a livello della cute degli arti inferiori o delle estremità come ulcerazioni, ferite che non guariscono o la comparsa di pallore**
3. **Consultare l'angiologo** per la valutazione della dinamica circolatoria degli arti inferiori attraverso **esami strumentali come Velocimetria Doppler, Ecocolordoppler, Arteriografia, Angio RM, in caso di positività per i punti 1 e 2**

Grande importanza educativa e preventiva, per il diabetico da sottoporre a diagnosi, **viene attribuita al quadro clinico che emerge dalle risposte**, date dal paziente, ad ogni singola voce del questionario di seguito presentato:

1. **Quando cammina accusa dolore o altro fastidio alla/e gamba/e ?**
2. **Il dolore inizia a volte quando è in piedi o seduto?**
3. **Avverte questo dolore al polpaccio o ai polpacci?**
4. **Lo accusa quando cammina in salita o a passo svelto?**
5. **Lo accusa quando cammina a passo normale?**
6. **Il dolore a volte scompare quando sta camminando?**
7. **Cosa fa se compare il dolore mentre sta camminando? Si ferma, rallenta, continua alla stessa velocità?**
8. **Cosa succede se si ferma? Di solito dura più di 10 minuti o scompare in 10 minuti o meno?**

Il paziente è affetto da vasculopatia se:

- **Ha risposto si** alle domande **1, 3, 4 e 5**
- **Ha risposto no** alle domande **2, 5 e 6**
- **Ha risposto "si ferma" o "rallenta"** alla domanda **7**
- **Ha risposto "di solito scompare in 10 minuti o meno"** alla domanda **8**

La presenza di claudicatio intermittens è caratterizzata dalle seguenti risposte:

- **Si alla domanda 1**

- **No alla domanda 2**
- **Si alla domanda 3**
- **“Di solito scompare in 10 minuti o meno” alla domanda 8.**

Retinopatia diabetica

Lo **screening** della retinopatia diabetica, **può essere eseguito mediante una o più delle seguenti metodiche:**

- **oftalmoscopia diretta e/o indiretta**
- **biomicroscopia con lenti sia a contatto che non**
- **fotografie a colori o in bianco e nero del fondo oculare**

Ha l’obiettivo di riconoscere e trattare tempestivamente:

- **le lesioni che identificano la retinopatia ad alto rischio** di perdita della vista (retinopatia proliferante ed edema maculare clinicamente significativo)
- **le lesioni caratteristiche della retinopatia non proliferante grave.** (Nel 40% di questi casi, entro 12 mesi, compare la retinopatia proliferante).

Per **la realizzazione di un efficace programma di screening** è altresì **consigliabile l’esame del fondo oculare, in tutti i pazienti diabetici ospedalizzati**, in caso di insufficienza renale e di malattie intercorrenti di una certa gravità.

Periodicità dello screening

Pazienti con diabete tipo 1

- **alla diagnosi, per fini educativi/dimostrativi**
- **dopo 5 anni dalla diagnosi o alla pubertà**
- **in assenza di retinopatia, almeno ogni 2 anni**
- **in presenza di retinopatia non proliferante lieve o moderata, ogni 6 mesi**
- **in presenza di retinopatia più avanzata, a giudizio dell’oculista**

Pazienti con diabete tipo 2

- **alla diagnosi, perché è già possibile riscontrare retinopatia a rischio**
- **in assenza di retinopatia, almeno ogni 2 anni**
- **in presenza di retinopatia non proliferante lieve o moderata, ogni 6 mesi**
- **in presenza di retinopatia più avanzata, a giudizio dell’oculista**

In gravidanza

- **in fase di programmazione, se possibile**
- **alla conferma della gravidanza**
- **in assenza di lesioni, almeno ogni 3 mesi fino al parto**
- **in presenza di retinopatia di qualsiasi gravità, a giudizio dell’oculista**

Eeguire lo screening o ripeterlo più frequentemente in caso di

- **ricoveri ospedalieri di pazienti diabetici, per qualsiasi patologia intercorrente di interesse medico o chirurgico**
- **insufficienza renale cronica**
- **pazienti operati recentemente di cataratta**

La fluoroangiografia retinica è necessaria in tutti i casi in cui le lesioni necessitano di un'interpretazione patogenetica, impossibile sulla base del solo esame clinico e non è indicata per lo screening e la diagnosi della retinopatia diabetica.

Nefropatia diabetica

Il primo segno di nefropatia diabetica è spesso un aumento dell'escrezione urinaria di albumina. L'esame delle urine standard è, quindi, il primo step diagnostico.

Qualora l'esame **urine standard risulti normale**, l'eventuale **presenza di nefropatia incipiente**, deve essere ricercata **misurando l'escrezione urinaria di albumina**, non rilevabile all'esame urine routinario.

A tal fine dovrà essere adottata una **determinazione quantitativa con metodo radioimmunologico, nefelometrico o immunoturbidimetrico.**

Con i metodi quantitativi si definisce Microalbuminurico un paziente con valori di AER di 20-200 µg/min (o 30-300 mg/die) e Macroalbuminurico un paziente con AER > 200 µg/min (o 300 mg/die).

Se la proteinuria è superiore a 1, è necessario procedere a una **valutazione nefrologica approfondita**, che può essere richiesta, **anche in caso di normalità di questi parametri**, sulla base del **riscontro di ematuria o di aumento della creatininemia.**

Una **micro o macroalbuminuria, in assenza di retinopatia diabetica, un'ipercreatininemia non associata a micro- o macroalbuminuria, una macroalbuminuria, non preceduta da microalbuminuria, impongono la ricerca di una possibile nefropatia non diabetica, eventualmente anche con il ricorso alla biopsia renale.**

Un dato **fondamentale per valutare l'entità della compromissione renale in corso di DM**, è la **stima del FG** ed il **metodo più diffuso è la misura della clearance della creatinina su urine delle 24 ore.**

Tale dato deve essere valutato almeno annualmente nei pazienti normoalbuminurici e più frequentemente in presenza di nefropatia incipiente o conclamata.

In occasione della prima diagnosi di micro-macroalbuminuria l'ecotomografia del rene e delle vie urinarie è utile a svelare possibili anomalie, potenzialmente in grado di influenzare la progressione del danno renale (malformazioni delle vie urinarie, rene "piccolo", cisti renali, litiasi, idronefrosi, ecc).

Questi accertamenti andranno ripetuti di norma almeno ogni 1-2 anni.

La diagnostica per immagini con mezzi di contrasto (coronarografia, arteriografia periferica o TC), richiede particolare cautela nei diabetici micro o macroalbuminurici, soprattutto in presenza di creatininemia superiore a 1.5 mg/dl per l'elevato rischio di insufficienza renale acuta.

È pertanto consigliabile ridurre al minimo la quantità di mezzo di contrasto e assicurare una adeguata idratazione (per esempio 1 ml/kg/ora nelle due ore precedenti l'esame e nelle 24 ore successive).

Neuropatia Diabetica

E' individuabile utilizzando il seguente screening:

- **Anamnesi:** comparsa di parestesie, di dolori notturni agli arti inferiori, deficit della funzione erettile, disuria, sudorazioni anomale, ipotensione ortostatica, dispepsia, diarrea notturna ecc
- **Esame Obiettivo:** ispezione degli arti inferiori, controllo del trofismo muscolare
- **Esami Strumentali:** tests per la neuropatia autonoma, controllo dei riflessi osteo-tendinei, controllo della sensibilità vibratoria, Esame EMG
- **Frequenza dei Controlli:** anamnesi ed esame obiettivo ad ogni visita, esami strumentali alla diagnosi e, generalmente, ogni anno, EMG da valutare caso per caso.

Piede diabetico

L'infezione dell'ulcera è una grave complicanza che aumenta notevolmente il rischio di amputazione. La diagnosi può essere posta clinicamente, mentre **l'esame microbiologico può essere utile per impostare una terapia antibiotica mirata.**

Una lesione si definisce **infetta in presenza di:**

- **segni clinici di infezione**
- **secrezioni purulente**
- **due o più segni locali o sintomi di infiammazione.**

Trattamento

- Nei diabetici ad alto rischio, specie se con ulcere in atto o pregresse, è necessario un approccio multidisciplinare. **(Livello della prova I, Forza della raccomandazione A)**
- L'organizzazione dell'assistenza ai pazienti con una lesione del piede dovrebbe essere strutturata su tre livelli:
 1. **livello** (screening e diagnosi)
 2. **livello**(medicazioni, piccola chirurgia, scarico delle lesioni neuropatiche plantari)
 3. **livello** (procedure di rivascolarizzazione distali, chirurgiche ed endoluminali, interventi di chirurgia ortopedica, sia di urgenza che di elezione). **(Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B)**

È indicato il **ricorso al ricovero ospedaliero** urgente in tutti i pazienti che presentino uno dei seguenti quadri clinici:

- **ischemia critica;**
- **infezione grave. (Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B)**

A questo punto **vengono presentati i compiti istituzionali, le procedure, l'appropriatezza prescrittiva terapeutica e della diagnostica strumentale, con la temporizzazione dei controlli, messi in atto dai Medici di Medicina Generale.**

Ampio spazio è riservato ai compiti dei Servizi di Diabetologia e, in particolare, alle competenze ed ai rapporti da instaurare, tra medici di Medicina Generale e Centri di Diabetologia. Ciò al fine di ottimizzare la gestione del paziente diabetico neodiagnosticato o già diagnosticato e scompensato e/o con danno d'organo o con particolari condizioni, come la donna in gravidanza o, semplicemente, per la prevenzione delle complicanze.

Compiti del MMG

- **Individuare i soggetti a rischio**
- **Porre tempestivamente la diagnosi di diabete mellito**
- **Valutazione clinica periodica adeguata del diabete NID**
- **Prescrivere la corretta terapia**
- **Formare il paziente, per un corretto autocontrollo e autogestione**
- **Correggere i comportamenti alimentari e gli stili di vita errati**
- **Sorvegliare la terapia (effetti collaterali e le interferenze)**
- **Assicurare un'adeguata assistenza domiciliare al paziente Diabetico non deambulante**

Vanno inviati al Centro Diabetologico i Pazienti per particolari situazioni che richiedano una competenza specialistica

Vanno trattati tutti i pazienti:

- Non insulino dipendenti
- Stabili metabolicamente
- Senza complicanze in fase acuta o rapidamente evolutiva

Temporizzazione dei controlli:

Ogni 3-4 mesi

- Glicemia a digiuno e post-prandiale
- Esame urine
- Valutazione dell'autocontrollo eseguito dal paziente
- Peso e P.A.

Ogni 6 mesi

- HbA1c
- Visita medica generale

Ogni anno

- Microalbuminuria
- Creatinina (meglio la clearance)
- Quadro lipidico
- Parametri epatici
- Elettroliti plasmatici
- Fibrinogeno
- Acido lattico
- Visita diabetologica

Compiti del servizio di diabetologia

- Prevenzione delle complicanze
- Terapia in situazioni particolari (gravidanza)
- Gestione del diabete Insulino-dipendente e del diabete scompensato

- Consulenza con divisioni e servizi ospedalieri durante il ricovero
- Collaborazione con le ASL per i problemi di politica sanitaria sul diabete

Dovrebbe essere consultato un team o uno specialista diabetologo in presenza di diabete:

- Neodiagnosticato
- Insulino-trattato
- Non in buon controllo
- Gestazionale o in gravidanza o in previsione di una gravidanza
- Con complicanze acute o croniche in evoluzione (**Livello della prova III, Forza della raccomandazione**)

È auspicabile un'adeguata informatizzazione delle Strutture direttamente coinvolte nell'assistenza al paziente diabetico, con modalità di archiviazione dei dati essenziali, al fine di consentire una maggior condivisione dei dati e la formulazione e l'utilizzo di indicatori clinici.

1) Gestione clinica diretta, in collaborazione con i MMG, dei pazienti diabetici, che presentino:

- Diabete tipo 1
- Grave instabilità metabolica
- Complicanze croniche in fase evolutiva
- Trattamento mediante infusori sottocutanei continui d'insulina.

2) Inquadramento dei pazienti diabetici neodiagnosticati, con formulazione del Piano di Cura personalizzato e condiviso

3) Valutazione periodica, secondo il Piano di Cura formulato, dei pazienti diabetici tipo 2 seguiti con il protocollo di gestione integrata, dai MMG.

4) Presa in carico, in collaborazione con i MMG, dei pazienti:

- Con diabete tipo 2 che presentano, per un qualunque motivo, un serio squilibrio metabolico
- In previsione di una futura gravidanza
- Con gravidanza in atto
- Con diabete gestazionale
- In previsione e preparazione d'interventi di chirurgia maggiore

5) Aggiornamento ai MMG per complicanze della Malattia Diabetica che necessitano di un approccio multispecialistico integrato, come per esempio:

- Disfunzione erettile
- Neuropatia autonoma
- Retinopatia grave
- Nefropatia

6) Impostazione della terapia nutrizionale

7) Terapia educativa

8) Coordinamento dell'attività clinica, formativa, epidemiologica gestionale nell'assistenza diabetologica

Compiti del MMG nell'assistenza al paziente diabetico, in sinergia o collaborazione con il Centro di Diabetologia, sono i seguenti:

1) Effettuazione dello screening della popolazione a rischio per individuare:

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

Stratificazione dei pazienti a seconda dell'intensità delle cure previste:

- **Paziente con Diabete mellito Tipo 1**, necessita di un costante e continuo controllo e di un intervento "intensivo" da parte del Team diabetologico. Sono indispensabili competenze e tecnologie specialistiche. In questa logica appare prevalente l'intervento della Struttura Specialistica Diabetologica, che dovrà comunque far costante riferimento al Medico di Famiglia.
- **Paziente diabetico senza complicanze: (Controllo)**
 1. Il paziente neo-diagnosticato dal Medico di Famiglia è inviato al Servizio di Diabetologia
 2. Successivamente il paziente è avviato ad un follow-up a lungo termine, integrato e condiviso tra i membri del Team integrato
 3. Il paziente si sottopone a visita presso la struttura diabetologica: con le scadenze concordate (almeno ogni due anni), in qualsiasi momento si presentino nuovi problemi e con maggiore frequenza (pur sempre in stretta collaborazione con il Medico di Famiglia) quando sono presenti complicanze o un controllo metabolico cattivo o instabile
- **Paziente diabetico ad alto rischio di complicanze:**
 1. Controllo presso il Servizio di Diabetologia entro 15 giorni (**Classe 2**)
 2. Diagnosi e tipizzazione di diabete all'esordio
 3. Nuova diagnosi di complicanza
 4. Controllo presso il Servizio di Diabetologia entro 30 giorni (**Classe 3**)
 5. Inizio della terapia insulinica
 6. HbA1c > 8% in almeno due determinazioni consecutive
- **Urgenza:**

1. Invio al Servizio di Diabetologia entro 48 ore (**Classe 1**)
2. Sintomatologia suggestiva di scompenso metabolico acuto
3. Ripetuti episodi d'ipoglicemia
4. Gravidanza in donna diabetica e diabete in gravidanza
5. Comparsa d'ulcera del piede o di severe lesioni ischemiche e/o infettive agli arti inferiori.

Team Diabetologico integrato e MMG

Il Medico di Famiglia segue il suo paziente diabetico, eseguendo i controlli previsti dal Protocollo, per il periodo concordato con il Servizio di Diabetologia. Alla scadenza stabilita (mediamente 1 anno) invia il Paziente al Servizio di Diabetologia per il **“Controllo Diabetologico Complesso Periodico”** per l'effettuazione di tutti i controlli necessari per l'ottimizzazione del compenso e la ricerca precoce delle complicanze. Il Servizio di Diabetologia rinvia il Paziente al Medico di Famiglia con una relazione complessa e le indicazioni utili al proseguo delle cure e del follow up.

Ruolo e compiti del MMG nell'assistenza al paziente diabetico tipo 2:

1. **Effettuare lo screening dei soggetti ad alto rischio per individuare:**
 - casi di diabete non diagnosticati
 - gravide a rischio per diabete mellito e casi di diabete gestazionale
 - casi di IGT
2. **Effettuare l'educazione sanitaria e il follow-up dei soggetti a rischio per diabete mellito**
3. **Diagnosticare la malattia diabetica**
4. **Effettuare l'educazione sanitaria ed il counseling del paziente diabetico e dei suoi familiari**
5. **Correggere i comportamenti alimentari errati dei pazienti diabetici e gestire la dieta prescritta dal Centro Diabetologico**
6. **Impostare la terapia farmacologica con ipoglicemizzanti orali**
7. **Sorvegliare sugli effetti collaterali e le interferenze della terapia ipoglicemizzante (ipoglicemizzanti orali ed insulina)**
8. **Gestire il follow-up del paziente diabetico, in collaborazione con il centro diabetologico e gli specialisti**
9. **Effettuare la visita medica periodica al paziente diabetico**
10. **Sospettare e diagnosticare precocemente le complicanze della malattia Diabetica**
11. **Attivare il servizio di diabetologia per:**
 - Inquadramento dei diabetici neodiagnosticati
 - Visite di controllo periodiche, in diabetici ben compensati e senza complicanze acute e/o rapidamente evolutive
 - Situazioni che, a giudizio del medico di medicina generale lo richiedono, per consulenze specialistiche, esami strumentali che necessitano di avanzata tecnologia, situazioni cliniche di particolare impegno
12. **Collaborare con servizio di diabetologia** nella gestione dei pazienti:
 - Diabetici di tipo 1
 - Con gravi patologie concomitanti in fase acuta o di scompenso
 - Con gravi complicanze rapidamente evolutive

- Con un serio squilibrio metabolico
- In caso di malattie intercorrenti che possono causare uno squilibrio metabolico
- In previsione di interventi di chirurgia maggiore

13. Organizzare, ove possibile, il proprio studio (accessi, attrezzature, personale) per una gestione ottimale dei pazienti diabetici

14. Raccogliere i dati clinici dei pazienti diabetici in maniera omogenea con il Centro Diabetologico di riferimento, mediante apposite cartelle cliniche cartacee o computerizzate

15. Collaborare con i centri specialistici per la ricerca diabetologica.

La Scheda del Medico di Famiglia deve riportare:

- Cognome e Nome paziente, con data di nascita
- Epoca insorgenza del Diabete
- Terapia in corso (diabetologica e non)
- Altri esami rilevanti eseguiti
- Problemi aperti
- Dati del Medico di Famiglia con: Indirizzo, numero di telefono, orario di reperibilità ed eventualmente indirizzo e-mail
- Consenso informato

Quadro di temporizzazione dei controlli :

Ogni 3-4 mesi

- Glicemia a digiuno e post-prandiale
- Esame urine
- Valutazione dell'autocontrollo eseguito dal paziente
- Peso, Pressione Arteriosa e Circonferenza vita

Ogni 6 mesi

- HbA1c
- Visita medica generale
- Calcolo del rischio Cardiovascolare

Ogni anno

- Microalbuminuria
- Creatinina (meglio la clearance)
- Quadro lipidico
- Parametri epatici
- Elettroliti plasmatici
- Fibrinogeno
- Acido lattico
- Visita diabetologica

Diabetes Risk Score

Punteggio:

1. Et  <45 anni 0 p.
 45-54 anni..... 2 p.
 55-64 anni..... 3 p.
 >64 anni 4 p. _____
2. BMI (Body Mass index) <25 kg/m²..... 0 p.
 Se non conosce il Suo BMI chiedi al suo medico 25-30 kg/m²
 1 p.
 di aiutarLa >30 kg/m²..... 3 p. _____
3. Circonferenza vita Uomini Donne
 <94 cm <80 cm..... 0 p.
 94-102 cm 80-88 cm 3 p.
 >102 cm >88 cm..... 4 p. _____
4. Svolge attivit  fisica durante il tempo libero o lavori
 fisicamente impegnativi per almeno 30 minuti quasi
 SI..... 0 p.
 ogni giorno? NO 2 p. _____
5. Con quale frequenza mangia vegetali e frutta? Tutti i
 giorni..... 0 p.
 Non tutti i giorni 1 p. _____
6. Ha mai usato farmaci per la pressione alta? NO
 0 p.
 SI..... 2 p. _____
7. Le   mai stato detto da qualche dottore che Lei
 ha gli zuccheri nel sangue (glicemia) troppo alti
 (es. durante una visita medica di controllo o in NO
 0 p.
 occasione di una malattia o di una gravidanza)?
 SI..... 5 p. _____
8. Nella Sua famiglia c'  qualche parente con il NO
 0 p.
 diabete? SI: nonni, zii o cugini 3 p.
 SI: padre o madre biologici,
 fratelli o figli..... 5 p. _____

Punteggio totale del Diabetes Risk Score

(sommare i punteggi di tutte le domande, 1-8) _____

Il suo rischio di sviluppare il diabete nei prossimi 10 anni  : **Punteggio Rischio**

<7 **Basso**: 1 su 100

7-11 **Leggermente elevato**: 1 su 25

12-14 **Moderato**: 1 su 6

15-20 **Alto**: 1 su 3

>20 **Molto alto**: 1 su 2

Conclusioni

Il Testo presentato   ricco di **informazioni anche sulle complicanze e sul danno d'organo** come il **piede diabetico**, la **nefropatia** e la **retinopatia** che

sono ampiamente trattati, **sia sotto l'aspetto diagnostico-terapeutico che preventivo.**

Non mancano indicazioni per l'appropriatezza terapeutica e per la diagnostica strumentale, alla quale sono dedicati ampi spazi per la tipologia ed il timing dei controlli da effettuare.

Il Percorso elaborato vuole essere una sorta di vademecum per i professionisti che si occupano di diabete mellito e non è vincolante, così come può esserlo un Protocollo Clinico; ha però il pregio di contenere suggerimenti in grado di evitare, al paziente, esami inutili, ripetitivi o richiesti in modo intempestivo.

L'osservanza di queste semplici norme può incidere positivamente sulla gestione di questa importante malattia cronica, altamente invalidante e dagli elevati costi socio-sanitari.

Bibliografia Consultata

- ADM-SID: "Standard Italiani per la cura del Diabete- Linee Guida e Raccomandazioni". Società Italiana di Diabetologia. 2007
- Knowler WC et al.: "Reduction in the incidence of type 2 DM with lifestyle interventions or metformin." NEJM 346:393-403, 2002.
- **La qualità dell'assistenza ai diabetici nelle Regioni Italiane . Lo studio Qu ADRI nel Lazio. 2005**
- **Linee Guida Clinico-Organizzative per il management del diabete mellito.** Regione Emilia Romagna. **Agosto 2003**
- Tuomilehto J et al.: "Preventions of type 2 DM". NEJM 344:1343-1350, 2001.
- Pan XR et al.: "Effects of diet and exercise in preventing NIDDM in people with IGT: the Da Qing IGT and Diabetes Study". Diabetes Care 20:537-544, 1997.
- ADA: "Type 2 Diabetes mellitus in childrens and adolescents (Consensus Statement)". Diabetes Care 23:381-389, 2000.
- ADA: "Gestational diabetes mellitus (Position Statement)". Diabetes Care 27 (Suppl. 1) : s88-s90, 2004.
- Haffner SM, Lehto S, Ronnema T, Pyorala K, Laakso M. **Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes And in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. N Engl J Med ;339:229-34. 1998**
- Bruno G, Merletti F, Boffetta P, Cavallo-Perin P, Barger G, Gallone G, Pagano G. **Impact of glycaemic control, hypertension and insulin treatment on general and cause-specific mortality: an Italian population-based cohort of type II (non-insulin-dependent) diabetes mellitus. Diabetologia;42:297-301. 1999**
- Bruno E, Nelson RG, Bennett PH, Imperatore G, Zoppini G, Verlato G, Muggeo M **Verona Diabetes Study. Diabetes duration and cause-specific mortality in the Verona Diabetes Study. Diabetes Care;23:1119-23. 2000**
- Muggeo M, Verlato G, Bonora E, Bressan F, Giroto S, Corbellini M, Gemma ML, Moghetti P, Zenere M, Cacciatori V, et al. **The Verona diabetes study: a population-based survey on known diabetes mellitus prevalence and 5-year all-cause mortality. Diabetologia; 38: 318-25. 1995**
- Gaede P, Vedel P, Parving HH, Pedersen O. **Intensified multi - factorial intervention in patients with type 2 diabetes mellitus and microalbuminuria: the Steno type 2 randomised study. Lancet ; 353:617-22. 1999**
- Reboldi GP, Quintiliani G, Buetti A: **Nefropatia ed ipertensione nel diabete di tipo 2. Il Diabete Mellito in Italia: Complicanze (II). Il Diabete;16:348-58. 2004**
- Pellegrini F, Belfiglio M, De Berardis G, Franciosi M, Di Nardo B, Greenfield S, Kaplan SH, Sacco M, Tognoni G, Valentini M, Corrado D, D'Ettore A, Nicolucci A; **QuED Study Group. Role of organizational factors in poor blood pressure control in patients with type 2 diabetes: the QuED**

- Study Group—quality of care and outcomes in type 2 diabetes.** *Arch Intern Med*;163:473-80. **2003**
- Stumpe KO, Overlack A: **A new trial of the efficacy, tolerability, and safety of angiotensin-converting enzyme inhibition in mild systemic hypertension with concomitant diseases and therapies.** Perindopril Therapeutic Safety Study Group (PUTS). *Am J Cardiol*; 171:32E-37E. **1993**
 - Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr, Jones DW, Materson BJ, Oparil S, Wright JT Jr, Roccella EJ: **The seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report.** *JAMA*;289:2560-2572. **2003**
 - UK Prospective Diabetes Study Group: **Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38.** *BMJ* 317:703-713. **1998**
 - Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, Dahlof B, Elmfeldt D, Julius S, Menard J, Rahn KH, Wedel H, Westerling S, HOT Study Group: **Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial.** *Lancet*;351:1755-1762. **1998**
 - Adler AI, Stratton IM, Neil HA, Yudkin JS, Matthews DR, Cull CA, Wright AD, Turner RC, Holman RR: **Association of systolic blood pressure with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 36): prospective observational study.** *BMJ*;321:412-419. **2000**
 - Orchard TJ, Forrest KY, Kuller LH, Becker DJ; **Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications Study: Lipid and blood pressure treatment goals for type 1 diabetes: 10-year incidence data from the Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications Study.** *Diabetes Care* 24:1053-9. **2001**
 - Estacio RO, Schrier RW: **Antihypertensive therapy in type 2 diabetes: implications of the appropriate blood pressure control in diabetes (ABCD) trial.** *Am J Cardiol* 82:9R-14R. **1998**
 - Schrier RW, Estacio RO, Esler A, Mehler P: **Effects of aggressive blood pressure control in normotensive type 2 diabetic patients on albuminuria, retinopathy and strokes.** *Kidney Int*; 61:1086-97. **2002**
 - Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R: **Age specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies.** *Lancet*;360:1903-1913. **2002**
 - Stamler J, Vaccaro O, Neaton JD, Wentworth D: **Diabetes, other risk factors, and 12-yr cardiovascular mortality for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial.** *Diabetes Care*;16:434-444. **1993**

- Sacks FM, Svetkey LP, Vollmer WM, Appel LJ, Bray GA, Harsha D, Obarzanek E, Conlin PR, Miller ER 3rd, Simons-Morton DG, Karanja N, Lin PH; **DASH-Sodium Collaborative Research Group: Effects on blood pressure of reduced dietary sodium and the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) diet.** *N Engl J Med*;344:3-10. **2001**
- **ALLHAT Collaborative Research Group: Major cardiovascular events in hypertensive patients randomized to doxazosin vs chlorthalidone: the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT).** *JAMA*; 283:1967-1975. **2000**
- **Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators: Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICROHOPE substudy.** *Lancet*;355:253-259. **2000**
- **PROGRESS Collaborative Group: Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6,105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack.** *Lancet*;358:1033-1041. **2001**
- **ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group: Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT).** *JAMA* 288:2981-2997. **2002**
- **Lindholm LH, Ibsen H, Dahlof B, Devereux RB, Beevers G, de Faire U, Fyhrquist F, Julius S, Kjeldsen SE, Kristiansson K, Lederballe-Pedersen O, Nieminen MS, Omvik P, Oparil S, Wedel H, Aurup P, Edelman J, Snapinn S: Cardiovascular morbidity and mortality in patients with diabetes in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomized trial against atenolol.** *Lancet*;359:1004-1010. **2002**
- **Tatti P, Pahor M, Byington RP, Di Mauro P, Guarisco R, Strollo G, Strollo F: Outcome results of the Fosinopril Versus Amlodipine Cardiovascular Events Randomized Trial (FACET) in patients with hypertension and NIDDM.** *Diabetes Care*;21: 597-603. **1998**
- **Estacio RO, Jeffers BW, Hiatt WR, Biggerstaff SL, Gifford N, Schrier RW: The effect of nisoldipine as compared with enalapril on cardiovascular outcomes in patients with non-insulin-dependent diabetes and hypertension.** *N Engl J Med*;338:645-652. **1998**
- **Berl T, Hunsicker LG, Lewis JB, Pfeffer MA, Porush JG, Rouleau JL, Drury PL, Esmatjes E, Hricik D, Parikh CR, Raz I, Vanhille P, Wiegmann TB, Wolfe BM, Locatelli F, Goldhaber SZ, Lewis EJ: Cardiovascular outcomes in the Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial of patients with type 2 diabetes and overt nephropathy.** *Ann Intern Med*;138:542-549. **2003**

- **Pepine CJ, Handberg EM, Cooper-DeHoff RM, Marks RG, Kowey P, Messerli FH, Mancia G, Cangiano JL, Garcia-Barreto D, Keltai M, Erdine S, Bristol HA, Kolb HR, Bakris GL, Cohen JD, Parmley WW: A calcium antagonist vs**

a non-calcium antagonist hypertension treatment strategy for patients with coronary artery disease: the International Verapamil-Trandolapril study (INVEST): a randomized controlled trial. JAMA ;290:2805-2816. **2003**

- Dahlof B, Sever PS, Poulter NR, Wedel H, Beevers DG, Caulfield M, Collins R, Kjeldsen SE, Kristinsson A, McInnes GT, Mehlsen J, Nieminen M, O'Brien E, Ostergren J; **ASCOT Investigators: Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial.** Lancet;366:895-906. **2005**
- Lindholm LH, Carlberg B, Samuelsson O: **Should beta blockers remain first choice in the treatment of primary hypertension? A meta-analysis.** Lancet;366:1545-53. **2005**
- **PRODIGY Guidance. Diabetes Type 1 and Type 2 - hypertension** http://www.prodigy.nhs.uk/diabetes_type_1_and_2_hypertension (vistato il 09/03/2007).
- **Grundey SM. Hypertriglyceridemia, insulin resistance and metabolic syndrome.** Am J Cardiol;83:25F-29F. **1999**
- Haffner SM. **Management of dyslipidemia in adults with diabetes (American Diabetes Association position statement).** Diabetes Care;21:160-78. **1998**
- Stamler J, Vaccaro O, Neaton J, Wentworth D. **Diabetes, other risk factors and 12-yr mortality for man screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial.** Diabetes Care;16:434-44. **1993**
- Taskinen MR. **Qualitative and quantitative lipoprotein abnormalities in diabetes mellitus.** Diabetes;41(suppl 2):12-17. **1992**
- Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, McQueen M, Budaj A, Pais P, Varigos J, Lisheng L. INTERHEART STUDY Investigators. **Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the Interheart Study): case-control study.** Lancet;364:937-52. **2004**
- Sniderman AD, Junger T, Holme I, Aastveit A, Walldius G. **Errors that results from using Tc/HDLc ratio rather than the apo B/apo A1 ratio to identify the lipoprotein-related risk of cardiovascular disease.** J Intern Med;259:455-61. **2006**
- Bruno G, Merletti F, Biggeri A, Bargero G, Prina-Cerai S, Pagano G, Cavallo-Perin P. **Effect of age on the association of non high density lipoprotein cholesterol and apo B with cardiovascular mortality in a Mediterranean population with type 2 diabetes. The Casale Monferrato Study.** Diabetologia;49: 937-44. **2006**
- Giorda C, Maggini M, Alegiani SS, Turco S, Raschetti R. **Diabetes Care Units Study Secondary prevention of coronary artery disease in high risk diabetic patients.** Nutr Metab Cardiovascular Dis;13:238-43. **2003**
- Bruno G, Merletti F, Bargirl G, Melis D, Mace I, Dianne A, Novelli G, Pagano G, Cavallo-Perin P. **Changes over time in the prevalence and quality of care of type 2 diabetes in Italy: the Casale Monferrato Surveys, 1988**

- and 2000.** Nutr Metab Cardiovasc Dis [Epub ahead of print] (visitato il 13/03/2007). **2007**
- Costa J, et al. **Efficacy of lipid lowering drug treatment for diabetic and non-diabetic patients: meta-analysis of randomized controlled trials.** BMJ;doi.10.1136/bmj. 38793.468449.AE. **2006**
 - Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, Hitman GA, Neli HA, Livingstone SJ, Thomason Mj, Mackness MI, Charlton-Menys V, Fuller JH. CARD Investigator. **Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial.** Lancet;364:685-96. **2004**
 - **Second Joint Task Force of European and other Societies: Prevention of coronary heart disease in clinical practice. Recommendation of the Second Joint Task Force of European and other Societies on Coronary Prevention.** Eur Heart J 19: 1434-1503. **1998;**
 - Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN, Brewer HB Jr, Clark LT, Hunninghake DB, Pasternak RC, Smith SC Jr, Stone JN. **Coordinating Committee of the National Cholesterol Education Program. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Guidelines.** J Am Coll Cardiol;44:720-32. **2004**
 - **Canadian Diabetes Association Clinical Practice Guidelines Expert Committee. Canadian Diabetes Association 2003 Clinical Practice Guidelines for Prevention and Management of Diabetes in Canada.** Canadian Journal of Diabetes;27(suppl 2): S58-S65. **2003**
 - EASD/ESC. **Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases: executive summary: The Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for the Study of Diabetes.** Eur Heart J;28:88-136. **2007**
 - Keech A, Simes RJ, Barter P Best J, Scott R, Taskinen MR, Forder P, Pillai A, Davis T, Glasziou P, Drury P, Kesaniemi YA, Sullivan D, Hunt D, Colman P, D'Emden M, Whiting M, Ehnholm C, Laasko M. The FIELD Study investigators. **Effect of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD Study).** Lancet; 366:1849-61. **2006**
 - Grundy SM, Vega GL, Yuan Z, Battisti WP, Brady WE, Palmisano J. **Effectiveness and tolerability of simvastatin plus fenofibrate for combined hyperlipidemia (the SAFARI trial).** Am J Cardiol;95:462-68. **2005**
 - Pyorala K, Laasko M, Uusitupa M. **Diabetes and atherosclerosis: an epidemiologic view.** Diabetes Metab Rev;3:463-524. **1987**
 - Van Gaal L, Steijaert M, Rillaerts E, et al. **The plurimetabolic syndrome and hemocoagulation system in Diabetes, Obesity and Hypertriglyceridemia Crepaldi V, Tiengo A, Manzato E.** Ed. Excerpta., Medica;229-37. **1993**
 - Juhan-Vague I, Alessi MC, Vague P. **Thrombogenic and fibrinolytic factors and cardiovascular risk in non insulin dependent diabetes mellitus.** Ann Med;28:371-80. **1996**

- Bruno G, Merletti F, Biggeri A, Bargero G, Ferrero S, Pagano G, Cavallo-Perin P. **Fibrinogen and albumin excretion rate are major independent predictors of 11-yr cardiovascular mortality in type 2 diabetes: the Casale Monferrato Study.** *Diabetologia*;48:427-34. **2005**
- Sagel J, Colwell A, Crook L, Laimins M. **Increased platelet aggregation in early diabetes mellitus.** *Ann Intern Med*;82:733-38. **1975**
- Halushka PV, Rogers RC, Loadholdt CB, Colwell JA. **Increased platelet thromboxane synthesis in diabetes mellitus.** *J Lab Clin Med*;97:87-96. **1981**
- Davi G, Catalano I, Averna M, Notarbartolo A, Strano A, Ciabattini G, Patrono C. **Thromboxane biosynthesis and platelet function in type II diabetes mellitus.** *N Engl J Med*;322:1769-74. **1990**
- Cimminiello C. **Is aspirin effective in diabetic patients?** *No. J. Thromb and Haemost*;3:2615-16. **2005**
- Colwell JA. **Is aspirin effective in diabetic patients? Yes.** *J. Thromb and Haemost*;3:2612-14. **2005**
- De Gaetano G. Collaborative Group of the Primary Prevention Project. **Low dose of aspirin and vitamin E in people at cardiovascular risk: a randomised trial in general practice. Collaborative Group of the Primary Prevention Project.** *Lancet*;357: 89-95. **2001**
- Sacco M, Pellegrini F, Roncaglioni MC, Avanzini F, Tognoni G, Nicolucci A. PPP Collaborative Group. **Primary prevention of cardiovascular events with low dose of aspirin and vitamin E in type 2 diabetes patients: results of the Primary Prevention Project (PPP) trial.** *Diabetes Care*;26:3264-72. **2003**
- ETDRS Investigators. **Aspirin effects on mortality and morbidity in patients with diabetes mellitus. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study report 14.** *JAMA*;268:1292-1300. **1992**
- Antithrombotic Trialists' Collaboration. **Collaborative metaanalysis of randomised trials of ant platelet therapy for prevention of death, myocardial infarction and stroke in high risk patients.** *BMJ* 324:71-86. **2002;**
- Colwell JA, Bingham SF, Abaira C, Anderson JW, Comstock JP, Kwaan HC, Nuttall F. **Veterans Administration Cooperative Study on ant platelet agents in diabetic patients after amputation for gangrene: II. Effects of aspirin and dipyridamole on athero - sclerotic vascular disease rates.** *Diabetes Care*;9:140-48. **1986**
- **Steering Committee of the Physicians Health Study Research Group: "Final Report on the aspirin component of ongoing Physicians Health Study"** *N Engl J Med*;321:129-35. **1989**
- Fateh-Moghadam S, Plockinger U, Cabeza N, Htun P, Reuter T, Ersel S, Gawhz M, Dietz R, Bocksch W. **Prevalence of aspirin resistance in patients with type 2 diabetes.** *Acta Diabetol* 42:99-103. **2005;**
- Mehta SS, Silver RJ, Aaronson A, Abrahamson M, Goldfine AB. **Comparison of aspirin resistance in type 1 versus type 2 diabetes.** *Am J Cardiol* 97:567-70. **2006;**
- Schomig A, Neumann FJ, Kastrati A, Schuhlen H, Blazini R, Hadmitzky M, Walter H, Zitmann-Roth EM, Richardt G, Alt E, Schmitt C, Ulm K. **A**

- randomized comparison of antiplatelet and anticoagulant therapy after the placement of coronary artery stent.** N Engl J Med;334:1084-89. **1996**
- Leon M, Baim DS, Pompa JJ, Gordon PC, Cutlip DE, Ho KK, Giambartolomei A, Driver DJ, Lasorda DM, William DO, Pocock SJ, Kuntz Re. **A clinical trial comparing three antithrombotic drug regimens after coronary-artery stenting.** N Engl J Med;339:1665-71. **1998**
 - Urban P, MacKay C, Rupprecht HJ, Kiemenmeij F, Emmannuelsson H, Fontanelli A, Pieper M, Weaseling T, Soguard L. For MATTIS Investigators. **Randomized evaluation of anticoagulant versus antiplatelet therapy after coronary stent implantation in highrisk patients.** Circulation;98:2126-32. **1998**
 - Bertrand ME, Legrand V, Boland J, Fleck E, Bonnier J, Emmannuelsson H, Vralix M, Missault L, Chierchia S, Casaccia M, Niccoli L, Oto A, Wentz C, Webb-Peploe M, Van Belle E, McFadden EP. **Randomized multicenter comparison of conventional anticoagulation versus antiplatelet therapy in unplanned and elective coronary stenting. The Full ANTicoagulation versus Aspirin and Ticlopidine (FANTASTIC) study.** Circulation;98: 1597-603. **1998**
 - Bhatt DL, Marso SP, Hirsch AT, Ringleb PA, Hacke W, Topol EJ. **Amplified benefit of clopidogrel versus aspirin in patients with diabetes mellitus.** Am J Cardiol;90:625-28. **2002**
 - Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, Chrolavicius S, Tognoni G, Fox KK. **The Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events Trial Investigators. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with coronary syndromes without ST-segment elevation.** N Engl J Med;345:494-502. **2001**
 - Diener HC, Bogousslavsky J, Brass LM, Cimminiello C, Csiba L, Kaste M, Leys D, Matias-Guiu J, Rupprecht HJ. MATCH Investigators. **Aspirin and clopidogrel compared with clopidogrel alone after recent ischemic stroke or transient ischemic attack in high risk patients: randomised, double-blind, placebo controlled trial.** Lancet;364:331-37. **2004**
 - Hirsh J, Deepak L, Bhatt MD. **Comparative benefit of clopidogrel and aspirin in high-risk patients: lessons from CAPRIE and CURE studies.** Arch Intern Med;164:2006-10. **2004**
 - Bhatt DL, Topol EJ, **the CHARISMA Executive Committee: Clopidogrel added to aspirin versus aspirin alone in secondary prevention and high-risk primary prevention: rationale and design of the Clopidogrel for High Atherothrombotic Risk and Ischemic Stabilization, Management, and Avoidance (CHARISMA) trial.** Am Heart J;148:263-68. **2004**
 - Sigal R, Malcolm J, Meggison H. **Prevention of cardiovascular events in diabetes.** Clin Evid;11:777-06. **2004**
- **Scottish Intercollegiate Guidelines Network. SIGN 55. Management of Diabetes 2001.**

- **Canadian Diabetes Association Clinical Practice Guidelines Expert Committee. Canadian Diabetes Association 2003 Clinical Practice Guidelines for Prevention and Management of Diabetes in Canada.** Canadian Journal of Diabetes;27(suppl 2): S58-S65. **2003**
- Best J, Colagiuri S, Chen M. **Evidence Based Guidelines for Type 2 Diabetes: Prevention and detection of Macrovascular Disease.** Canberra: Diabetes Australia & NHMRC,2004
- **Ministry of Health - New Zealand Guidelines Group Management of Type 2 Diabetes. Best Practice Evidence-based Guideline. March 2003.**
- **American Diabetes Association. Position Statement 2005.** Diabetes Care,28(suppl 1):S4-S36. **2005**
- **AHA Scientific Statement. AHA guidelines for primary prevention of cardiovascular disease and stroke: 2002 up date.** Circulation;136:161-72. **2002**
- **The Task Force on the Use of Antiplatelet Agents in Patients with Atherosclerotic Cardiovascular Disease of the European Society of Cardiology. Expert consensus document on the use of antiplatelet agents.** Eur Heart J 25:166-81. **2004**
- Wald N, Howard S, Smith PG, Kjeldsen K. **Association between atherosclerotic disease and carboxy-hemoglobin level in tobacco smokers.** Br Med J;1:761-65. **1973**
- Nadler JL, Velasco JS, Horton R. **Cigarette smoking inhibits prostacyclin formation.** Lancet;1:1248-50. **1983**
- Brischetto CS, Connor WE, Connor SL, Matarazzo JD. **Plasma lipid and lipoprotein profile of cigarette smokers from randomly selected family: enhancement of hyperlipidemia and depression of high density lipoprotein.** Am J Cardiol;52:675-80. **1983**
- Belch JJ, McArdle BM, Burns P, Lowe GD, Forbes CD. **The effects of acute smoking on platelet behaviour, fibrinolysis and haemorheology in habitual smokers.** Thromb Haemostas;51,6-8. **1984**
- Levin PH. **An acute effect of cigarette smoking on platelet function: a possible link between smoking and arterial thrombosis.** Circulation;48:619-23. **1973**
- Maggini M, Spila Alegiani S, Raschetti R. **Complicanze macroangiopatiche nei pazienti diabetici di tipo 2 afferenti ai servizi di Diabetologia italiani.** Ann Ist Sup Sanità;39:165-71. **2003**
- Kannel WB, McGee DL. **Diabetes and cardiovascular risk factors: the Framingham study.** Circulation;59:8-13. **1979**
- Kannel WB, McGee DL. **Diabetes and disease: the Framingham study.** JAMA; 241: 2035-38. **1979**
- **American Diabetes Association: smoking and diabetes (Position Statement).** Diabetes Care;27(suppl 1),S74-S75. **2004**
- Haire-Joshu D, Glasgow RE, Tibbs TL. **Smoking and diabetes.** Diabetes Care;22:1887-98. **2004**
- Canga N, De Irala J, Vera E, Duaso Mj, Ferrer A, Martinez-Gonzalez MA. **Intervention study for smoking cessation in diabetic patients: a randomized controlled trial in both clinical and primary care settings.** Diabetes Care;23:1455-60. **2000**

- Silagy C, Stead LF. **Physician advice for smoking cessation (Cochrane Review)**. Cochrane Database Syst Rev;(2): CD000165. **2001**
- Kottke TE, Battista RN, De Friese GH. **Attributes of successful smoking cessation interventions in medical practice: metaanalysis of 39 controlled trials**. JAMA;259:2883-89. **1998**
- Law M, Tang JL. **An analysis of effectiveness of interventions intended to help people stop smoking**. Arch Int Med;155:1933-341. **1995**
- Silagy C, Lancaster T, Stead LF, Mant D, Fowler G. **Nicotine replacement therapy for smoking cessation**. (Cochrane Review). Cochrane Database Syst Rev;(3):CD000146. **2001**
- Hughes JR, Stead LF, Lancaster T. **Anxiolytics and antidepressants for smoking cessation**. (Cochrane Review). Cochrane Database Syst Rev;(4):CD000031. **2000**
- Gourlay SG, Stead LF, Benowitz NL. **Clonidine for smoking cessation**. (Cochrane Review). Cochrane Database Syst Rev;(2): CD000058. **2000**
- White AR, Rampes H, Ernst E. **Acupuncture and related interventions for smoking cessation**. (Cochrane Review). Cochrane Database Syst Rev Jan 25;(1):CD000009. **2006**
- Blondal T, Gudmundsson LJ, Olafsdattir I, Gustavsson G, Westin A. **Nicotine nasal spray with nicotine patch for smoking cessation: a randomized trial with six years follow-up**. BMJ;318:285-89. **1999**
- Clavel-Chapelon F, Paoletti C, Benhamou S. **Smoking cessation rates 4 year after treatment by nicotine gum and acupuncture**. Prev Med;26:25-28. **1997**
- **Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus**. Diabetes Care 20, 1183-1197, **1997**.
- King H., Aubert RE, Herman WH. **Global burden of diabetes, 1995-2025: prevalence, numerical estimates, and projections**. Diabetes Care 21, 1414-1431, **1998**.
- WHO/IDF Europe. **Diabetes Care and Research in Europe: The Saint-Vincent Declaration**. Diabetic Medicine 7, 360-364, **1990**.
- Porta M, Tomalino MG, Santoro F, Ghigo LD, Cairo M, Aimone M, Pietragalla GB, Passera P, Montanaro M, Molinatti GM. **Diabetic retinopathy as a cause of blindness in the province of Turin, North-West Italy, in 1967-1991**. Diabetic Medicine 12, 355-361, **1995**. 5
- Rosenberg T, Flemming K. **Current trends in newly registered blindness in Denmark**. Acta Ophthalmol Scand 74:395-398. **1996**
- Krumpaszky HG, Ludtke R, Mickler A, Klauss V, Selbmann HK. **Blindness incidence in Germany. A population-based study from Wurttemberg-Hohenzollern**. Ophthalmologica 213; 176- 182. **1998**
- Trautner C, Haastert B, Giani G, Berger M. **Incidence of blindness in southern Germany between 1990 and 1998**. Diabetologia 44:147-150, **2001**.
- **American Diabetes Association. Position Statement. Diabetic Retinopathy**. Diabetes Care 24, S73-S76, **2001**
- Klein R, Klein BEK, Moss SE, Davis MD, DeMets DL. **The Wisconsin Epidemiologic Study of diabetic retinopathy II Prevalence and risk of**

- diabetic retinopathy when age at diagnosis is less than 30 years.** Arch Ophthalmol; 102: 520-526. **1984**
- Klein R, Klein BEK, Moss SE, Davis MD, DeMets DL. **The Wisconsin Epidemiologic Study of diabetic retinopathy III Prevalence and risk of diabetic retinopathy when age at diagnosis is 30 or more years.** Arch Ophthalmol 102: 527-533. **1984**;
 - Segato T, Midena E, Grigoletto F, Zucchetto M, Fedele D, Piermarocchi S, Crepaldi G, Veneto Group for Diabetic Retinopathy. **The epidemiology and diabetic retinoprevalence of dathy in the Veneto region of North-West Italy.** Diabetic Medicine 8, S11-S16, **1991**
 - Klein R, Klein BEK, Moss SE, Davis MD, DeMets DL. **The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy. IX. Four-year incidence and progression of diabetic retinopathy when age at diagnosis is less than 30 years.** Arch Ophthalmol 107, 237-243, **1989**.
 - Klein R, Klein BEK, Moss SE, Davis MD, DeMets DL. **The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy. X. Four-year incidence and progression of diabetic retinopathy when age at diagnosis is 30 years or more.** Arch Ophthalmol 107, 244-249, **1989**.
 - **The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus.** N Engl J Med; 329: 977-986. **1993**
 - UK Prospective Diabetes Study Group. **Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33).** Lancet 352: 837-853, **1998**
 - UK Prospective Diabetes Study Group. **Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38.** Br Med J 317, 703-713, **1998**.
 - **Early Treatment of Diabetic Retinopathy Study Research Group. Early photocoagulation for diabetic retinopathy.** ETDRS Report No. 9. Ophthalmology 98, 766-785, **1991**.
 - **The Diabetic Retinopathy Research Group. Photocoagulation treatment of proliferative diabetic retinopathy.** Ophthalmology 85, 82-106, **1978**.
 - Javitt JC, Aiello LP. **Cost-effectiveness of detecting and treating diabetic retinopathy.** Ann Int Med; 124: 164-169. **1996**
 - Kristinsson JK, Stefansson E, Jonasson F, Gislason I, Bjornsson S. **Systematic screening for diabetic eye disease in insulin dependent diabetes.** Acta Ophthalmologica;72: 72-78. **1994**
 - **Linee-guida retinopatia diabetica - 2621. 04/12/02**
 - Kristinsson JK, Stefansson E, Jonasson F, Gislason I, Bjornsson S. **Screening for eye disease in type 2 diabetes mellitus.** Acta Ophthalmologica; 72: 341-346. **1994**
 - Agardh E, Agardh C-D, Hansson-Lundblad C. **The five-year incidence of blindness after introducing a screening programme for early detection of treatable diabetic retinopathy.** Diabetic Med 10: 555-559. **1993**

- Backlund LB, Algvare PV, Rosenqvist U. **New blindness in diabetes reduced by more than onethird in Stockholm County.** Diabetic Med; 14: 732-740. **1997**
- Lauritzen T, Larsen HW, Frost-Larsen K, Deckert T, The Steno Study Group. **Effects of one year of near-normal blood glucose levels on retinopathy in insulin-dependent diabetics.** Lancet I, 200-204, **1983.**
- **The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. Early worsening of diabetic retinopathy in the Diabetes Control and Complications Trial.** Arch. Ophthalmol. 116, 874-886, **1998**
- Tovi J, Ingemansson SO, Engfeldt P. **Insulin treatment of elderly type 2 diabetic patients: effects on retinopathy.** Diabetes Metab 24, 442-447, **1998**
- WHO/ISH Committee. World Health Organization-International Society of Hypertension. **Guidelines for the Management of Hypertension.** J Hypertens. 17, 151-183, **1999.**
- Bandello F, Brancato R, Trabucchi G, Lattanzio R, Malegori A. **Diode versus argon-green laser panretinal photocoagulation in proliferative diabetic retinopathy: a randomized study in 44 eyes with a long follow-up time.** Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol; 231:491-494. **1993**
- Bandello F, Brancato R, Lattanzio R, Trabucchi G, Azzolini C, Malegori A. **Double-Frequency Nd:YAG laser vs. Argon-green laser in the treatment of proliferative diabetic retinopathy: randomized study with long-term follow-up.** Lasers Surg Med; 19:173-176. **1996**
- **Diabetic Retinopathy Vitrectomy Study research Group. Early vitrectomy for severe proliferative diabetic retinopathy in eyes with useful vision. Results of a randomized trial.** DRVS Report number 3. Ophthalmology 95, 1307-1320, **1988.**
- **US Department of Health and Human Services, Public Health Service, Agency for Health Care Policy and Research. Acute pain management: operative or medical procedures and trauma.** Agency for Health Care Policy and Research Publications, Rockville, MD. (AHCPR Pub No. 92-0038). **1992**
- **Excerpts from the USRDS 2000 Annual Data Report: International comparisons.** Am J Kidney Dis; 30: S177-82. **2000**
- **Excerpts from the USRDS 1997 Annual Data Report: Incidence and prevalence of ESRD.** Am J Kidney Dis; 30: S40-53. **2000**
- D'Amico G. **Comparability of the different registries on renal replacement therapy.** Am J Kidney Dis; 25: 113-8. **1999**
- Marcelli D, Spotti D, Conte F, et al. **Prognosis in diabetic patients on dialysis: analysis of Lombardy Registry data.** Nephrol Dial Transplant 10: 1895-900. **1999**
- Triolo G, Salomone M, Piccoli GB, et al. **Diabetes mellitus is currently one of the most frequent causes or associated causes of uremia. Data from Piedmont Registry of dialysis and transplantation.** Minerva Urol Nefrol; 48: 31-6. **1996**
- Friedlander MA, Hricik DE. **Optimizing end-stage renal disease therapy for the patient with diabetes mellitus.** Semin Nephrol; 17: 331-45. **1997**

- Viberti GC, Walker JD, Pinto J. **Diabetic nephropathy**. In: Alberti KGMM, DeFronzo RA, Keen H and Zimmet P, eds. **International Textbook of Diabetes Mellitus**. John Wiley & Sons Ltd, 1267-328. **1992**
- Parving HH, Osterby R, Anderson PW, Hsueh WA. **Diabetic Nephropathy**. In: Brenner BM, W.B. Saunders PA. *The Kidney*, Philadelphia,; 1864-92. **1996**
- Catalano C, Pastorino M, Kelly PJ, et al. **Diabetes mellitus and renal replacement therapy in Italy: prevalence, main characteristics and complications**. *Nephrol Dial Transplant*; 5: 788-96. **1990**
- Viberti GC, Morgens CE, Possa P, et al. St. Vincent Declaration 1994: **Guidelines for the prevention of diabetical renal failure**. In: **Mogensen CE ed. The kidney and hypertension in diabetes mellitus**. Norwenn, MA: Kluwer Academic Publisher, 515-27. **1994**
- 11. Fioretto P, Mauer M, Brocco E, et al. **Patterns of renal injury in NIDDM patients with microalbuminuria**. *Diabetologia*; 39: 1569-76. **1996**
- Guidelines Subcommittee World Health Organisation/International Society of Hypertension (WHO/ISH). **Guidelines for the management of hypertension**. *J Hypertens* 17: 151-83. **1999**
- **The Sixth Report of the Joint National Committee on prevention, detection, evaluation and treatment of high blood pressure**. *Arch Intern Med* 157: 2413-46. **1997**
- Feldman RD. **The 1999 Canadian Recommendations for the Management of Hypertension. On behalf of the Task Force for the Development of the 1999 Canadian Recommendations for the Management of Hypertension**. *Can J Cardiol* 15 (suppl G): 57G-64. **1999**;
- Bakris GL, Williams M, Dworkin L, et al. For the National Kidney Foundation Hypertension and Diabetes Executive Committees Working Group. **Preserving renal function in adults with hypertension and diabetes: A consensus approach**. *Am J Kidney Dis* 36: 646-61. **2000**
- Mogensen CE, Christensen CK, Vittinghus E. **The stages in diabetic renal disease. With emphasis on the stage of incipient diabetic nephropathy**. *Diabetes* 32: 64-78. **1983**
- Mogensen CE. **Prediction of clinical diabetic nephropathy in IDDM patients**. *Diabetes* 39: 761-7. **1990**
- Mogensen CE. **Microalbuminuria predicts clinical proteinuria and early mortality in maturity-onset diabetes**. *N Engl J Med* 310: 356-60. **1984**
- Haneda M, Kikkawa R, Togawa M, et al. **High blood pressure is a risk factor for the development of microalbuminuria in Japanese subjects with non-insulin-dependent diabetes mellitus**. *J Diab Comp* 6: 181-5. **1992**
- Ballard DJ, Humphrey LL, Melton LJ, et al. **Epidemiology of persistent proteinuria in type II diabetes mellitus**. *Diabetes* 37: 405-12. **1988**
- Schmitz A, Vaeth M. **Microalbuminuria: a major risk factor in non-insulin-dependent diabetes. A 10-year follow-up study of 503 patients**. *Diabet Med* 5: 126-34. **1988**

- Humphrey LL, Ballard DJ, Frohnert PP, et al. **Chronic renal failure in non-insulin-dependent diabetes mellitus.** Ann Intern Med 111: 788-96. **1989**
- Hasslacher C, Ritz E, Wahl P, Michael C. **Similar risks of nephropathy in patients with type 1 or type 2 diabetes mellitus.** Nephrol Dial Transplant 4: 859-63. **1989**
- Ravid M, Savin H, Jutrin I, et al. **Long-term stabilizing effect of angiotensin-converting enzyme inhibition on plasma creatinine and on proteinuria in normotensive type II diabetic patients.** Ann Intern Med 118: 577-81. **1993**
- Saffioti S, Cheli V, Pontremoli R, et al. **Prevalence of microalbuminuria in non insulin-dependent diabetes mellitus in Genoa, Italy.** Kidney Int 43: 762A. 25. **1993**
- Gall M, Nielsen FS, Smidt UM, Parving HH. **The course of kidney function in type 2 (non-insulin-dependent) diabetic patients with diabetic nephropathy.** Diabetologia 36: 1071-8. **1993**
- Nielsen S, Schmitz A, Rehling M, Mogensen CE. **Systolic blood pressure relates to the rate of decline of glomerular filtration rate in type II diabetes.** Diabetes Care 16: 1427-32. **1993**
- Lebovitz HE, Wiegmann TB, Cnaan A, et al. **Renal protective effects of enalapril in hypertensive NIDDM: role of baseline albuminuria.** Kidney Int 45 (suppl): S150-5. **1994**
- Viberti GC, Hill RD, Jarrett RJ, et al. **Microalbuminuria as a predictor of clinical nephropathy in insulin-dependent diabetes mellitus.** Lancet I: 1430-2. **1982**
- Mogensen CE and Christensen CK. **Predicting diabetic nephropathy in insulin dependent diabetes.** N Engl J Med 311: 89-93. **1984**
- Parving HH, Oxenboll B, Svendsen PA, et al. **Early detection of patients at risk of developing diabetic nephropathy. A longitudinal study of urinary albumin excretion.** Acta Endocrinol 100: 550-5. **1982**
- DeFronzo R. **Diabetic nephropathy: etiologic and therapeutic considerations.** Diabetes Rev 3: 510-64. **1995**
- Fujisawa T, Ikegami H, Kawaguchi Y, et al. **Meta-analysis of association of insertion/deletion polymorphism of angiotensin I-converting enzyme gene with diabetic nephropathy and retinopathy.** Diabetologia 41: 47-52. **1998**
- Staessen JA, Wang JG, Ginocchio G, et al. **The deletion/insertion polymorphism of the angiotensin converting enzyme gene and cardiovascular-renal risk.** J Hypertens 15: 1579-85. **1997;**
- Ismail N, Becker B, Strzelczyk, E, Ritz. **Renal disease and hypertension in non-insulin-dependent diabetes mellitus.** Kidney Int 55: 1-28. **1999**
- Mangili R, Deferrari G, Di Mario U, et al. **Prevalence of hypertension and microalbuminuria in adult IDDM patients without renal failure in Italy: validation of screening techniques to detect microalbuminuria.** Acta Diabetol 29: 156-66. **1992**
- Cockcroft D, Gault MK. **Prediction of creatinine clearance from serum creatinine.** Nephron 16: 31-41. **1976**

- Levey AS, Bosch JP, Levin JB, et al. **For the Modification of Diet in Renal Disease Study Group: A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation.** Ann Intern Med 130: 461-70. **1999**
- Hakim R, Levin N. **Malnutrition in hemodialysis patients.** Am J Kidney Dis 21: 125-37. **1993**
- Mangili R, Deferrari G, Di Mario U, et al. Arterial hypertension and microalbuminuria in IDDM: The Italian microalbuminuria study. Diabetologia 37: 1015-24. **1994**
- De Ferrari G, Cheli V, Robaudo C. **Treatment of diabetic nephropathy in its early stages.** Diabetes/Metab Rev 13: 51- 61. **1997**;
- Tuomilehto J, Rastenyte D, Birkenhager WH, et al. **Effects of calcium-channel blockade in older patients with diabetes and systolic hypertension.** N Engl J Med 340: 677-84. **1999**
- Estacio RO, Jeffers BW, Hiatt WR, et al. **The effect of nisoldipine as compared with enalapril on cardiovascular outcomes in patients with non-insulin-dependent diabetes and hypertension.** N Engl J Med 338: 645-52. **1998**
- Tatti T, Pahor N, Byington RP, et al. **Outcome results of the fosinopril versus amlodipine cardiovascular events randomized trial (FACET) in patients with hypertension and NIDDM.** Diabetes Care 21: 597. **1998**
- Lindholm LH, Hansson L, Ekblom T, et al. **Comparison of antihypertensive treatments in preventing cardiovascular events in elderly diabetic patients with hypertension-2.** J Hypertens 18: 1671-5. **2000**
- Brown MJ, Palmer CR, Castaigne A, et al. **Morbidity and mortality in patients randomised to double-blind treatment with a long-acting calcium-channel blocker or diuretic in the International Nifedipine GITS Study: Intervention as a Goal in Hypertension Treatment (INSIGHT).** Lancet 359: 366- 72. **2000**
- Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, et al. **Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial HOT Study Group.** Lancet; 351: 1755-62. **1998**
- Crepaldi G, Carta Q, Deferrari G, et al. **(The Italian Microalbuminuria Study Group in IDDM). Effects of lisinopril and nifedipine on the progression to overt albuminuria in IDDM patients with incipient nephropathy and normal blood pressure.** Diabetes Care 21: 104-10. **1998**
- Hostetter TH. **Diabetic nephropathy: metabolic versus hemodynamic considerations.** Diabetes Care 15: 1205-15. **1992**
- **Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus.** N Engl J Med 329: 977-86. **1993**

- **Retinopathy and nephropathy in patients with type 1 diabetes four years after a trial of intensive therapy. The Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group.** N Engl J Med 342: 381-9. **2000**
- **UK Prospective Study Group (UKPDS): Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33).** Lancet 352: 837-53. **1998**
- 52. 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; S23 (suppl 2): B21-9. **2000**
- Guan Y, Breyer MD. **Peroxisome proliferator-activated receptors (PPARs): novel therapeutic targets in renal disease.** Kidney Int; 60: 14-30. **2001**
- Nakamura T, Ushiyama C, Suzuki S, et al. **Effect of troglitazone on urinary albumin excretion and serum type IV collagen concentrations in Type 2 diabetic patients with microalbuminuria or macroalbuminuria.** Diabet Med; 18: 308-13. **2001**
- Ravid M, Brosh D, Levi Z, et al. **Use of enalapril to attenuate decline in renal function in normotensive, normoalbuminuric patients with type II diabetes mellitus. A randomized controlled trial.** Ann Intern Med; 128: 982-8. **1998**
- The EUCLID Study Group: **Randomised placebo-controlled trial of lisinopril in normotensive patients with insulin-dependent diabetes and normoalbuminuria or microalbuminuria.** Lancet; 349: 1787-92. **1997**
- Lacourciere Y, Nadeau A, Poirier L, Tancrede G. **Captopril or conventional therapy in hypertensive type II diabetics. Threeyear analysis.** Hypertension; 21: 786-94. **1993**
- **Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38.** UK Prospective Diabetes Study Group. BMJ; 317: 703- 13. **1998**
- **Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators.** Lancet; 355: 253-9. **2000**
- Estacio RO, Jeffers BW, Gifford N, Schrier RW. **Effect of blood pressure control on diabetic microvascular complications in patients with hypertension and type 2 diabetes.** Diabetes Care; 23 (suppl 2): B54-64. **2000**
- Chan JC, Ko GT, Leung DH, et al. **Long-term effects of angiotensin-converting enzyme inhibition and metabolic control in hypertensive type 2 diabetic patients.** Kidney Int; 57: 590- 600. **2000**
- Krolewski AS, Warram JH, Christlieb AR, et al. **The changing natural history of nephropathy in type I diabetes.** Am J Med; 78: 785-94. **1985**
- **Diabetes Control and Complications Trial Research Group: Effect of intensive therapy on the development and progression of diabetic nephropathy in the Diabetes Control and Complications Trial.** Kidney Int; 47: 1703-20. **1995**

- Feldt-Rasmussen B, Mathiesen ER, Jensen T, et al. **Effect of improved metabolic control on loss of kidney function in type I (insulin-dependent) diabetic patients: an update of the Steno studies.** Diabetologia; 34: 164-70. **1991**
- **Microalbuminuria Collaborative Study Group, United Kingdom. Intensive therapy and progression to clinical albuminuria in patients with insulin dependent diabetes mellitus and microalbuminuria.** Br Med J; 311: 973-7. **1995**
- Bojestig M, Arnqvist HJ, Karlberg BE, Ludvigsson J. **Glycemic control and prognosis in type I diabetic patients with microalbuminuria.** Diabetes Care; 19: 313-7. **1996**
- Bangstad HJ, Osterby R, Dahl-Jorgenson K, et al. **Improvement of blood glucose control in IDDM patients retards the progression of morphological changes in early diabetic nephropathy.** Diabetologia; 37: 483-90. **1994**
- Derby L, Warram JH, Laffel LMB, Krolewski AS. **Elevated blood pressure predicts the development of persistent proteinuria in the presence of poor glycemic control, in patients with type I diabetes.** Diab Metab; 15: 320-6. **1989**
- Kunzelman CL, Knowler WC, Pettitt DJ, Bennett PH. **Incidence of proteinuria in type 2 diabetes mellitus in the Pima Indians.** Kidney Int; 35: 681-7. **1989**
- **The Microalbuminuria Captopril Study Group: Captopril reduces the risk of nephropathy in IDDM patients with microalbuminuria.** Diabetologia; 39: 587-93. **1996**
- The ATLANTIS Study Group. **Low-dose ramipril reduces microalbuminuria in type 1 diabetic patients without hypertension.** Diabetes Care; 23: 1823-9. **2000**
- Mathiesen ER, Hommel E, Hansen HP, Smidt UM, Parving HH. **Randomised controlled trial of long term efficacy of captopril on preservation of kidney function in normotensive patients with insulin dependent diabetes and microalbuminuria.** BMJ; 319: 24-5. **1999**
- Ahmad J, Siddiqui MA, Ahmad H. **Effective postponement of diabetic nephropathy with enalapril in normotensive type 2 diabetic patients with microalbuminuria.** Diabetes Care; 20: 1576-81. **1997**
- Sano T, Hotta N, Kawamura T, et al. **Effects of long-term enalapril treatment on persistent microalbuminuria in normotensive type 2 diabetic patients: results of a 4-year,prospective, randomized study.** Diabet Med;13:120-4. **1996**
- Parving HH, Lehnert H, Mortensen JB, et al. **The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes.** N Engl J Med; 345: 870-8. **2001**
- **The ACE-inhibitors in Diabetic Nephropathy Trialist Group. Should all patients with type 1 diabetes mellitus and microalbuminuria receive angiotensin-converting enzyme inhibitors?** Ann Intern Med; 143: 370-9. **2001**

- **American Diabetes Association: Consensus development conference on the diagnosis and management of nephropathy in patients with diabetes mellitus.** Diabetes Care; 17: 1357- 61. **1994**
- Bennett PH, Jaffner S, Kasiske BL, et al. **Screening and management of microalbuminuria in patients with diabetes mellitus: recommendations to the scientific advisory board of the NKF from an *ad hoc* committee of the council on diabetes mellitus of the NKF.** Am J Kidney Dis; 25: 107-12. **1995**
- Mogensen CE, Keane WF, Bennett PH, et al. **Prevention of diabetic renal disease with special reference to microalbuminuria. (Consensus report).** Lancet; 346: 1080-4. **1995**
- **American Diabetes Association: Clinical Practice Recommendations 1998: Diabetic Nephropathy.** Diabetes Care; 21: S7-12. **1998**
- Parving HH, Rossing P, Hommel E, Smidt UM. **Angiotensin-converting enzyme inhibition in diabetic nephropathy: Ten years' experience.** Am J Kidney Dis; 26: 99-107. **1995**
- Nyberg G, Blohme G, Norden G. **Impact of metabolic control in progression of clinical diabetic nephropathy.** Diabetologia;30: 82-6. **1987**
- Dailey GE, Boden GH, Creech RH, et al. **Effects of pulsatile intravenous insulin therapy on the progression of diabetic nephropathy.** Metabolism; 49: 1491-5. **2000**
- Fioretto P, Steffes MW, Sutherland DER, et al. **Reversal of lesions of diabetic nephropathy after pancreas transplantation.** N Engl J Med; 339: 69-75. **1998**
- Rossing P, Hommel E, Smidt UM, Parving HH. **Impact of arterial blood pressure and albuminuria on the progression of diabetic nephropathy in IDDM patients.** Diabetes; 42: 715-9. **1993**
- Parving HH, Smidt UM, Hommel E, et al. **Effective antihypertensive treatment postpones renal insufficiency in diabetic nephropathy.** Am J Kidney Dis; 22: 188-95. **1993**
- Rossing P, Hommel E, Smidt UM, Parving HH. **Reduction in albuminuria predicts diminished progression in diabetic nephropathy.** Kidney Int; 45 (suppl): S145-49. **1994**
- Parving HH, Hommel E, Smidt UM. **Protection of kidney function and decrease in albuminuria by captopril in insulin dependent diabetics with nephropathy.** Br Med J; 297: 1086-91. **1988**
- Bjork S, Mulec H, Johnsen SA, et al. **Renal protective effect of enalapril in diabetic nephropathy.** Br Med J; 304: 339-43. **1992**
- Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP, and Rohde RD. **The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy.** N Engl J Med; 329: 1456-62. **1993**
- Elving LD, Wetzels JFM, van Lier HJJ, et al. **Captopril and atenolol are equally effective in retarding progression of diabetic nephropathy.** Diabetologia; 37: 604-9. **1994**
- Tarnow L, Rossing P, Jensen C. et al. **Long-term renoprotective effect of nisoldipine and lisinopril in type 1 diabetic patients with diabetic nephropathy.** Diabetes Care; 23: 1725-30. **2000**

- Parving HH, Hommel E, Jensen BR, et al. **Long-term beneficial effect of ACE inhibition on diabetic nephropathy in normotensive type 1 diabetic patients.** *Kidney Int*; 60: 228-34. **2001**
- Hovind P, Rossing P, Tarnow L, et al. **Progression of diabetic nephropathy.** *Kidney Int*; 59: 702-9. **2001**
- Nielsen FS, Rossing P, Gall MA, et al. **Long term effects of lisinopril and atenolol on kidney function in hypertensive noninsulin- dependent diabetic subjects with diabetic nephropathy.** *Diabetes*; 46: 1182-8. **1997**
- Bakris GL, Copley JB, Vicknair N, et al. **Calcium channel blockers versus other antihypertensive therapies on progression of NIDDM associated nephropathy.** *Kidney Int*; 50: 1641- 50. **1996**
- Fogari R, Zoppi A, Corradi L, et al. **Long-term effects of ramipril and nitrendipine on albuminuria in hypertensive patients with type II diabetes and impaired renal function.** *J Hum Hypertens*; 13: 47-53. **1999**
- Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, et al. **Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes.** *N Engl J Med*; 345: 851-60. **2001**
- Brenner BM, Cooper ME, De Zeeuw D, et al. **Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy.** *N Engl J Med* 345: 861-9. **2001**;
- Bakris GL, Mangrum A, Copley JB, et al. **Effects of calcium channel or beta-blockade on the progression of diabetic nephropathy in African Americans.** *Hypertension* 29: 744-50. **1997**;
- Parving HH, Jacobsen P, Rossing K, et al. **Benefits of long-term antihypertensive treatment on prognosis in diabetic nephropathy.** *Kidney Int* 49: 1778-82. **1996**;
- Sawiki PT, Mühlhauser I, Didjurgeit U, et al. **Mortality and morbidity in treated hypertensive type 2 diabetic patients with micro- or macroproteinuria.** *Diabetic Medicine* 12: 893-8. **1995**;
- Mulec H, Johnsen SA, Wiklund O, Björck S. in **Cholesterol: a renal risk factor in diabetic nephropathy?** *Am J Kidney Dis* 22: 196-201. **1993**;
- Ravid M, Neumann L, Lishner M. **Plasma lipids and the progression of nephropathy in diabetes mellitus type II: effects of ACE inhibitors.** *Kidney Int* 47: 907-10. **1995**;
- Krolewski AS, Warram JH, Christlieb AR. **Hypercholesterolemia: A determinant of renal function loss and deaths in IDDM patients with nephropathy.** *Kidney Int* 1994; 45: S125-31.
- Lam KSL, Cheng IKP, Janus ED, Pang RWC. **Cholesterol-lowering therapy may retard the progression of diabetic nephropathy.** *Diabetologia* 38: 604-9. **1995**;
- Chase HP, Garg SK, Marshall G, et al. **Cigarette smoking increases the risk of albuminuria among subjects with type I diabetes.** *JAMA* 265: 614-7. **1991**;
- Biesenbach G, Grafinger P, Janko O, Zazgornik J. **Influence of cigarette-smoking on the progression of clinical diabetic nephropathy in type 2 diabetic patients.** *Clin Nephrol* 48: 146- 50. **1997**;

- Mitch WE, Walser M. **Nutritional therapy for the uremic patient.** In: Brenner BM, Ed. *The Kidney* Philadelphia: Saunders, 2382-423. **1996**;
- Klahr S. **The effects of dietary protein restriction and blood pressure control on the progression of chronic renal disease.** *N Engl J Med* 329: 1459. **1993**
- Pedrini MT, Levey AS, Lau J, et al. **The effect of dietary protein restriction on the progression of diabetic and nondiabetic renal disease: meta-analysis.** *Ann Intern Med* 124: 627-32. **1996**
- Wu MS, Yu CC, Yang CW, et al. **Poor pre-dialysis glycaemic control is a predictor of mortality in type II diabetic patients on maintenance haemodialysis.** *Nephrol Dial Transplant* 12: 2105-10. **1997**
- Morioka T, Emoto M, Tabata T, et al. **Glycemic control is a predictor of survival for diabetic patients on hemodialysis.** *Diabetes Care* 24: 909-13. **2001**
- Rosansky SJ. **Treatment of hypertension in renal failure patients: when do we overtreat? When do we undertreat?** *Blood Purif* 14: 315-20. **1996**
- Rottembourg J, Issad B, Allouache M, Baumelou A, Deray G, Jacobs C. **Clinical aspects of continuous ambulatory and continuous cyclic peritoneal dialysis in diabetic patients.** *Perit Dial Int* 9: 289-94. **1989**
- Koch M, Thomas B, Tschöpe W, Ritz E. **Survival and predictors of death in dialysed diabetic patients.** *Diabetologia* 36: 1113-7. **1993**
- Segoloni GP, Mangiarotti G, Pacitti A. **La chirurgia degli accessi vascolari per emodialisi.** In: Andreucci V, ed. *Aspetti Tecnici in Nefrologia.* Genova: Forum Service Editore 34. **1998**
- Catalano C. **Discontinuation of treatment among Italian diabetic patients treated by renal replacement therapy.** *Nephrol Dial Transplant* 10: 1142-4. **1995**
- Mallick NP, Jones E, Selwood N. **The European (European Dialysis and Transplantation Association-European Renal Association) Registry.** *Am J Kidney Dis* 25: 176-87. **1995**
- Nelson CB, Port FK, Wolfe RA, Guire KE. **Comparison of continuous ambulatory peritoneal dialysis and hemodialysis patients survival with evaluation of trends during the 1980s.** *J Am Soc Nephrol* 3: 1147-55. **1992**
- Held PJ, Port FK, Turenne MN, et al. **Continuous ambulatory peritoneal dialysis and hemodialysis: comparison of patients mortality with adjustment for comorbid conditions.** *Kidney Int* 45: 1163-9. **1994**
- Bloembergen WE, Port FK, Mauger EA, Wolfe RA. **A comparison of mortality between patients treated with hemodialysis and peritoneal dialysis.** *J Am Soc Nephrol* 6: 177-83. **1995**
- Keshaviah P, Ma J, Thorpe K, Churchill D, Collins A. **Comparison of 2 years survival in hemodialysis and peritoneal dialysis with a dose of dialysis matched using the peak concentration hypothesis.** *J Am Soc Nephrol* 6: 540. **1995**
- Churchill DN, Taylor DW, Keshaviah PR, et al. **Adequacy of dialysis and nutrition in continuous peritoneal dialysis: association with clinical outcome.** Canada-USA (CANUSA) Peritoneal Dialysis Group. *J Am Soc Nephrol* 7 (2): 198-207. **1996**

- Locatelli F, Marcelli D, Conte F, et al. **Survival and development of cardiovascular diseases by modality of treatment in patients with end-stage renal disease.** J Am Soc Nephrol 12: 2411-7. **2001**
- Pacitti A, Salomone M, Segoloni GP, Vercellone A. **Long-term results of high-tolerance extracorporeal methods in the light of the new high-efficiency treatments.** [Article in Italian] Minerva Urol Nefrol 42: 17-22. **1990**
- Quellhorst E, Hildebrand U, Solf A. **Long-term morbidity: hemofiltration vs. hemodialysis.** Contrib Nephrol 113: 110-9. **1995**
- Selgas R, Diez JJ, Munoz J, Moranda B, de Alvaro F, Rodriguez JC. **Comparative study of two different routes for insuline administration in CAPD diabetic patients: A multicenter study.** Adv Perit Dial 5: 181-4. **1989**
- Khanna R e Leibel B. **The Toronto Western Hospital Protocol.** Perit Dial Bull 1: 101. **1981**
- Arfeen S, Goodship TH, Kirkwood A, Channon S, Ward MK. **1% amino acid peritoneal dialysate: single-cycle study in diabetic patients with end-stage renal disease.** Am J Kidney Dis 23: 86-90. **1994;**
- Segoloni GP, Pacitti A, Squicciarro G, et al. **Hemofiltration in diabetic uremic patients.** Int J Artif Organs 6: 15-9. **1983**
- Berzetti G, Navino C, Bolzani R, Galli G, Panzetta G. **Acetatefree biofiltration versus bicarbonate haemodialysis in the treatment of patients with diabetic nephropathy: a cross-over multicentric study.** Nephrol Dial Transplant 13: 955-61. **1998**
- Hricik DE. **Combined kidney-pancreas transplantation.** Kidney Int 53: 1091-102. **1998**
- Groth CG, Tyden G, Brattstrom C, Bohman SO, Ostman J. **Pancreatic transplantation for diabetes mellitus: The Stockholm Experience.** Transplant Proc 1 (suppl 1): S862-5. **1988**
- Cheung AH, Sutherland DE, Gillingham KG, et al. **Simultaneous pancreas-kidney transplant versus kidney transplant alone in diabetic patients.** Kidney Int 41 (4): 924-9. **1992**
- Allen RDM, Al-Harbi IS, Morris JGL, et al. **Diabetic neuropathy after pancreas transplantation: determinant of recovery.** Transplantation 63: 830-8. **1997**
- Landgraf R. **Impact of pancreas transplantation on diabetic secondary complications and quality of life.** Diabetologia 39: 1415-24. **1996;**
- Manske CL, Wang Y, Thomas W. **Mortality of cadaveric kidney transplantation versus combined kidney-pancreas transplantation in diabetic patients.** Lancet 346: 1658-62. **1995**
- Morrissey PE, Shaffer D, Madras PN. **Progression of peripheral vascular disease after combined kidney-pancreas transplantation in diabetic patients with end-stage renal failure.** Transplant Proc 29: 662-3. **1997**
- Sells RA, Taylor JD, Brown MW. **Selection for low cardiovascular risk markedly improves patient and graft survival in pancreaticorenal transplant recipients.**

- **Documento di Consenso Internazionale sul Piede Diabetico. Seconda Edizione Italiana. A cura del Gruppo di studio Interassociativo "Piede Diabetico" della Società Italiana di Diabetologia e della Associazione Medici Diabetologi.** <http://www.aemmedi.it/linee-guida-e-raccomandazioni/index.asp>?2005
- **American Diabetes Association: Consensus Development Conference on Diabetic Foot Wound Care.** *Diabetes Care* 22:1354-1360. **1999**
- **Canadian Diabetes Association: Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Management of Diabetes in Canada.** *Can J Diabetes*;27(suppl 2):S21-S23. **2003**
- **American Diabetes Association: Standards of Medical Care in Diabetes.** *Diabetes Care* 29(suppl 1): S4-42S. **2006**
- De Berardis G, Pellegrini F, Franciosi M, Belfiglio M, Di Nardo B, Greenfield S, Kaplan SH, Rossi MC, Sacco M, Tognoni G, Valentini M, Nicolucci A. **QuED Study Group-Quality of Care and Outcomes in Type 2 Diabetes. Are Type 2 diabetic patients offered adequate foot care? The role of physician and patient characteristics.** *J Diabetes Complications* 19:319-27. **2005**
- El-Shazly M, Abdel-Fattah M, Scorpiglione N, Benedetti MM, Capani F, Carinci F, Carta Q, Cavaliere D, De Feo EM, Taboga C, Tognoni G, Nicolucci A. **Risk factors for lower limb complications in diabetic patients. The Italian Study Group for the Implementation of the St. Vincent Declaration.** *J Diabetes Complications*;12:10-17. **1998**
- Vaccaro O, Lodato S, Mariniello P, De Feo E. **Diabetes-related lower extremity amputations in the community: a study based on hospital discharge diagnoses.** *Nutr Metab Cardiovasc Dis*;12:331-36. **2002**
- Faglia E, Caravaggi C, Marchetti R, Mingardi R, Morabito A, Piaggese A, Uccioli L, Ceriello A. SCAR (Screening for Arteriopathy) Study Group. **Screening for peripheral arterial disease by means of the ankle-brachial index in newly diagnosed Type 2 diabetic patients.** *Diabet Med* 22:1310-14. **2005**
- Boulton AJ, Vinik AI, Arezzo JC, Bril V, Feldman EL, Freeman R, Malik RA, Maser RE, Sosenko JM, Ziegler D. **Diabetic neuropathies: a statement by the American Diabetes Association.** *Diabetes Care*;28:956-62. **2005**
- **Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33).** UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet* 352:837-53. **1998**
- Kamei N, Yamane K, Nakanishi S, Yamashita Y, Tamura T, Ohshita K, Watanabe H, Fujikawa R, Okubo M, Kohno N. **Effectiveness of Semmes-Weinstein monofilament examination for diabetic peripheral neuropathy screening.** *J Diabetes Complications* 19:47-53. **2005**
- American Diabetes Association. **Peripheral Arterial Disease in People With Diabetes.** *Diabetes Care*;26:3333-40. **2003**
- **Scottish Intercollegiate Guidelines Network. SIGN 55: Management of Diabetes..** <http://www.sign.ac.uk/guidelines/fulltext/55/index.html> Edinburgh **2001**

- **Diabetes Australia: Evidence Based Guidelines for the Management of Type 2 Diabetes Mellitus:** http://www.diabetesaustralia.com.au/_lib/doc_pdf/NEBG/foot/foot-part-6.pdf; http://www.diabetesaustralia.com.au/_lib/doc_pdf/NEBG/foot/footproblems-search-strategy-table.pdf. **2001**
- Faglia E, Dalla Paola L, Clerici G, Clerissi J, Graziani L, Fusaro M, Gabrielli L, Losa S, Stella A, Gargiulo M, Mantero M, Caminiti M, Ninkovic S, Curci V, Morabito A. **Peripheral angioplasty as the first-choice revascularization procedure in diabetic patients with critical limb ischemia: prospective study of 993 consecutive patients hospitalized and followed between 1999 and 2003.** Eur J Vasc Endovasc Surg 29:620-27. **2005**
- Faglia E, Mantero M, Caminiti M, Caravaggi C, De Giglio R, Pritelli C, Clerici G, Fratino P, De Cata P, Dalla Paola L, Mariani G, Poli M, Settembrini PG, Sciangula L, Morabito A, Graziani L. **Extensive use of peripheral angioplasty, particularly infrapopliteal, in the treatment of ischaemic diabetic foot ulcers: clinical results of a multicentric study of 221 consecutive diabetic subjects.** J Intern Med;252:225-32. **2002**
- Adam DJ, Beard JD, Cleveland T, Bell J, Bradbury AW, Forbes JF, Fowkes FG, Gillepsie I, Ruckley CV, Raab G, Storkey H. **BASIL trial participants: Bypass versus angioplasty in severe ischaemia of the leg (BASIL): multicentre, randomised controlled trial.** Lancet;366:1925-34. **2005**
- van Schie CH. **A Review of the Biomechanics of the Diabetic Foot.** Int J Low Extrem Wounds;4:160-70. **2005**
- Adler AI, Bokio EJ, Ahroni JH, Smith DG. **Lower-extremity amputation in diabetes. The independent effects of peripheral vascular disease, sensory neuropathy, and foot ulcers.** Diabetes Care 22:1019-22. **1999**
- Armstrong DG, Lavery LA, Vazquez JR, Short B, Kimbriel HR, Nixon BP, Boulton AJ. **Clinical efficacy of the first meta-tarsophalangeal joint arthroplasty as a curative procedure for hallux interphalangeal joint wounds in patients with diabetes.** Diabetes Care 26:3284-7. **2003**
- Malufa K S, Mueller M J. **Tendon Achilles next term lengthening for the treatment of neuropathic ulcers causes a temporary reduction in forefoot pressure associated with changes in plantar flexor power rather than ankle motion during gait.** Journal of Biomechanics 37:897-906. **2004**
- Piaggese A, Schipani E, Campi F, Romanelli M, Baccetti F, Arvia C, Navalesi R. **Conservative surgical approach versus nonsurgical management for diabetic neuropathic foot ulcers: a randomized trial.** Diabet Med;15:412-417. **1998**
- Caravaggi C, Cimmino M, Caruso S, Dalla Noce S. **Intra medullary compressive nail fixation for the treatment of severe charcot deformity of the ankle and rear foot.** J Foot Ankle Surg;45:20-24. **2006**
- Reiber GE. **Diabetic foot care. Financial implications and practice guidelines.** Diabetes Care 15:29-31. **1992**

- Caravaggi C, Faglia E, De Giglio R, Mantero M, Quarantiello A, Sommariva E, Gino M, Pritelli C, Morabito A. **Effectiveness and safety of a nonremovable fiberglass off-bearing cast versus a therapeutic shoe in the** Diabetes Care 23:1746-51. treatment of neuropathic foot ulcers: a randomized study. **2000**
- Armstrong DG, Nguyen HC, Lavery LA, van Schie CH, Boulton AJ, Harkless LB. **Off-loading the diabetic foot wound: a randomized clinical trial.** Diabetes Care;24:1019-22. **2001**
- Falanga V. Wound healing and its impairment in the diabetic foot. Lancet 366:1736-43. **2005**
- Faglia E, Favales F, Aldeghi A, Calia P, Quarantiello A, Oriani G, Michael M, Campagnoli P, Morabito A. **Adjunctive systemic hyperbaric oxygen therapy in treatment of severe prevalently ischemic diabetic foot ulcer. A randomized study.** Diabetes Care 19: 1338-43. **1996**
- Kranke P, Bennett M, Roeckl-Wiedmann I, Debus S. **Hyperbaric oxygen therapy for chronic wounds.** Cochrane Database Syst Rev;(2):CD004123. **2004**
- Kessler L, Bilbault P, Ortega F, Grasso C, Passemar R, Stephan D, Pinget M, Schneider F. **Hyperbaric oxygenation accelerates the healing rate of nonischemic chronic diabetic foot ulcers: a prospective randomized study.** Diabetes Care 26:2378-82. **2003**
- Armstrong DG, Lavery LA. **Negative pressure wound therapy after partial diabetic foot amputation: a multicentre, randomised controlled trial.** Lancet 366:1704-10. **2005**
- Caravaggi C, De Giglio R, Tritelli C, Sommariva M, Dalla Noce S, Faglia E, Mantero M, Clerici G, Fratino P, Dalla Paola L, Mariani G, Mingardi R, Morabito A. **Hyaff 11-Based Autologous Dermal and Epidermal Grafts in the Treatment of Noninfected Diabetic Plantar and Dorsal Foot Ulcers.** Diabetes Care 26:2853-59. **2003**
- De Berardis G, Pellegrini F, Franciosi M, Belfiglio M, Di Nardo B, Greenfield S, Kaplan SH, Rossi MC, Sacco M, Tognoni G, Valentini M, Nicolucci A. **QuED Study. Quality of care and outcomes in type 2 diabetic patients: a comparison between general practice and diabetes clinics.** Diabetes Care 27:398-406. **2004**
- **Linee-guida per la prevenzione cardiovascolare nel paziente diabetico. A cura di AMD, SID, FAND, SIIA, FIC, SIMG, Forum per la prevenzione delle Malattie Cardiovascolari, SISA, Gruppo Cochrane Collaboration Italia. 2002.**
http://www.siditalia.it/Download/Gruppi_di_Studio/Pubblicazioni/linee%20guida%20aterosclerosi.
- AMD, SIMG, SID.
L'assistenza al paziente diabetico: raccomandazioni cliniche ed organizzative di AMDSID-SIMG. 2001.
http://www.ccm.ministerosalute.it/imgs/C_17_ccm_speciali_7_listaFile_itemName_1_file.
- **Evidenze ed elementi per una efficace campagna informativa sul buon compenso del diabete. Simg Springer Editore 2008**