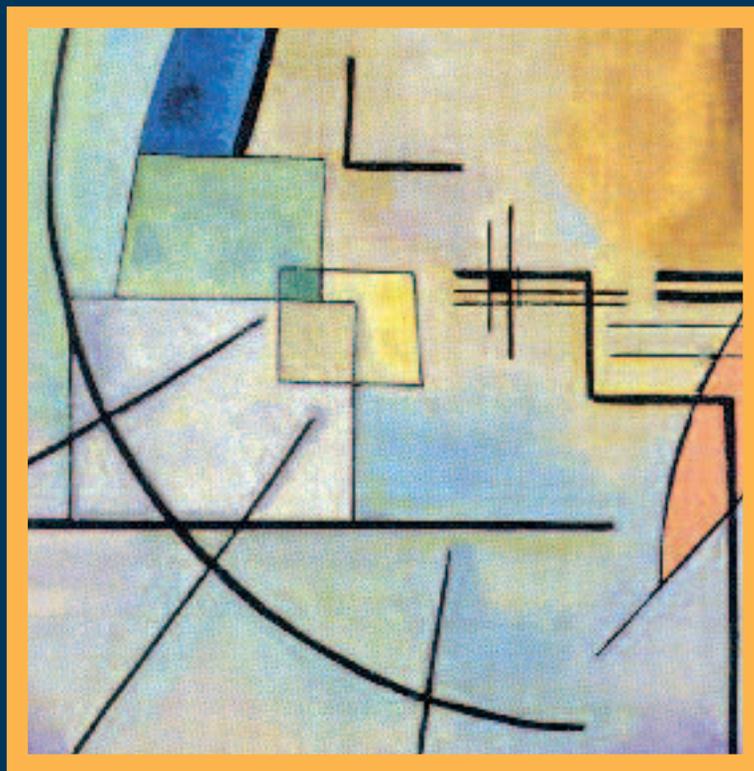


# GESTIONE INTEGRATA

## del diabete mellito di tipo 2 nell'adulto

*Documento di indirizzo*







# **GESTIONE INTEGRATA**

## del diabete mellito di tipo 2 nell'adulto

*Documento di indirizzo*



Prima edizione: gennaio 2008  
Il Pensiero Scientifico Editore  
Via Bradano 3/c, 00199 Roma  
Telefono: (+39) 06 862821 – Fax (+39) 06 86282250  
E-mail: [pensiero@pensiero.it](mailto:pensiero@pensiero.it) – Internet: [www.pensiero.it](http://www.pensiero.it)  
© 2007 Istituto Superiore di Sanità  
Tutti i diritti sono riservati per tutti i Paesi  
La riproduzione e la divulgazione dei contenuti  
del presente documento sono consentite fatti salvi  
la citazione della fonte ed il rispetto dell'integrità  
dei dati utilizzati. Il documento è disponibile consultando  
il sito web: **[www.epicentro.iss.it/igea](http://www.epicentro.iss.it/igea)**  
Stampato in Italia dalle Arti Grafiche Tris S.r.l.  
Via delle Case Rosse 23, 00131 Roma  
Copertina e progetto grafico: Studio Rosa Pantone s.n.c., Roma  
Illustrazione di copertina: Vasilij Kandinskij, *Giallo, rosso, blu*, 1925  
Coordinamento editoriale: Benedetta Ferrucci  
ISBN 978-88-490-0231-7

<b>Gruppo di lavoro</b>	VII
<b>Abbreviazioni</b>	IX
<b>Prefazione</b> , <i>Enrico Garaci, Donato Greco, Filippo Palumbo</i>	XI
<b>Sintesi operativa</b>	XIII
<b>Introduzione</b>	1
Scopi del documento	3
<b>Metodologia</b>	5
Definizione del problema, ricerca e valutazione delle prove di efficacia e sviluppo delle raccomandazioni (metodo GRADE)	5
<b>La gestione integrata del diabete mellito tipo 2</b>	7
Il modello assistenziale attuale	7
Possibili modelli di gestione integrata	8
La gestione integrata del diabete mellito: prove di efficacia	10
La gestione integrata del diabete mellito: requisiti minimi	11
La realizzazione di un percorso per la gestione integrata del diabete	13
Le funzioni di coordinamento per l'assistenza diabetologica	15
Raccomandazioni per la prevenzione delle complicanze del diabete	16
Nota sugli stili di vita	20
Bibliografia	21
<b>Appendici</b>	
Appendice 1. Metodologia	25
Appendice 2. Strategia di ricerca	31
Appendice 3. Evidenze e raccomandazioni - Tavole sinottiche	39
<b>Bibliografia generale</b>	87
<b>Glossario</b>	93



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

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

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

Alberto De Micheli, Luca Monge  
*Associazione Medici Diabetologi*

Giovanna Cecchetto, Anna Laura Fantuzzi  
*Associazione Nazionale Dietisti*

Gian Francesco Mureddu  
*Associazione Nazionale Medici Cardiologi  
Ospedalieri*

Maria Luisa Marcaccio  
*Confederazione Associazioni Regionali  
di Distretto*

Claudio Marengo  
*Federazione Associazioni Dirigenti  
Ospedalieri Internisti*

Vera Buondonno, Antonio Papaleo  
*Federazione Associazione Nazionale  
Diabetici*

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

Rosangela Ghidelli, Rosetta Nocciolini  
*Operatori Sanitari di Diabetologia Italiani*

Francesco Bandello  
*Società Italiana della Retina*

Graziella Bruno, Domenico Fedele  
*Società Italiana di Diabetologia*

Luigi Galvano, Gerardo Medea  
*Società Italiana di Medicina Generale*

Domenico Cucinotta  
*Società Italiana di Medicina Interna*

Marco Comaschi  
*Esperto in Management e Organizzazione  
Sanitaria*

## **Supporto organizzativo e editoriale**

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



ADI = assistenza domiciliare integrata  
ADP = assistenza domiciliare programmata  
ARI = incremento assoluto del rischio  
ARR = riduzione assoluta del rischio  
BMI = body mass index (indice di massa corporea)  
CD = centro diabetologico  
CPK = creatinfosfochinasi  
HbA1c = emoglobina glicata  
HDL = high density lipoprotein (lipoproteine ad alta densità)  
HR = hazard ratio  
IC = intervallo di confidenza

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



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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

**Enrico Garaci**

*Presidente dell'Istituto Superiore  
di Sanità, Roma*

**Donato Greco**

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

**Filippo Palumbo**

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

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

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

ri minimi per il monitoraggio del processo di cura.

Le raccomandazioni contenute nel presente documento sono state prodotte adottando il metodo GRADE, che ha lo scopo di rendere esplicito il processo di formulazione di raccomandazioni per l'attuazione di interventi sanitari attraverso una valutazione sistematica delle prove di efficacia ed un bilancio benefici/rischi di tali interventi. Un gruppo di lavoro multidisciplinare, individuato dall'ISS, ha definito formalmente gli aspetti prioritari dell'assistenza alla persona con diabete mellito e formulato le relative raccomandazioni sulla base di una revisione sistematica della letteratura.

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

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

La gestione integrata prevede l'adozione di un protocollo diagnostico-terapeutico condiviso da tutti i soggetti interessati (medici di medicina generale, specialisti del settore, spe-

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

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

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

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

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

• **Consenso informato alla gestione integrata.**

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

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

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

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

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

**LE FUNZIONI DI COORDINAMENTO PER L'ASSISTENZA DIABETOLOGICA**

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

## Modalità organizzative per la gestione integrata del diabete mellito tipo 2 nell'adulto

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

## Compiti del Centro Diabetologico

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

## Compiti del Medico di Medicina Generale

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

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

**TABELLA 1 – RACCOMANDAZIONI**

<b>NEGLI ADULTI CON: DIABETE MELLITO TIPO 2 È RACCOMANDATO</b>	<b>GRADING</b>		<b>PARAMETRI DI MONITORAGGIO</b>	<b>FREQUENZA DI RILEVAZIONE</b>
	<b>Forza</b>	<b>Qualità complessiva delle prove</b>		
Il trattamento intensivo mirato ad ottimizzare i valori di HbA1c	Raccomandazione forte	Bassa	Misurazione di HbA1c	Ogni 3-4 mesi (semestrale in presenza di un buon controllo)
			Misurazione della microalbuminuria	Annuale
La riduzione della colesterolemia	Raccomandazione forte	Moderata	Misurazione di: <ul style="list-style-type: none"> <li>• colesterolemia totale</li> <li>• colesterolo HDL</li> <li>• colesterolo LDL calcolato</li> <li>• trigliceridemia</li> </ul>	Annuale
La riduzione della pressione arteriosa	Raccomandazione forte	Moderata	Misurazione della pressione arteriosa	Ogni 3-4 mesi
La valutazione del piede e l'educazione del paziente	Raccomandazione forte	Molto bassa	Esame obiettivo del piede e stratificazione del rischio	Annuale
L'esame del fondo oculare	Raccomandazione forte	Molto bassa	Esame del fondo oculare	Alla diagnosi e almeno ogni due anni (più frequentemente in presenza di retinopatia)
La modifica degli stili di vita, adottare una alimentazione corretta, fare un regolare esercizio fisico	Raccomandazione forte	Molto bassa	Misurazione di: <ul style="list-style-type: none"> <li>• circonferenza vita</li> <li>• peso</li> </ul>	Semestrale

Nelle persone con diabete è consigliato, inoltre, un moderato apporto di alcol e la disassuefazione dal fumo

In Italia, così come in tutti i Paesi occidentali, cresce il dibattito sull'adeguatezza del sistema sanitario ad affrontare, nel futuro prossimo, una riorganizzazione del proprio modello assistenziale in funzione di una domanda sanitaria, diversa per quantità e qualità da quella attuale, per la quale è necessario adattare i servizi e le prestazioni offerte ai reali bisogni dei cittadini.

Tra le malattie in crescita, il diabete risulta una delle patologie croniche a più larga diffusione in tutto il mondo e, con le sue complicanze, rappresenta un problema sanitario per le persone di tutte le età e di tutte le aree geografiche, con un più grave coinvolgimento, peraltro, delle classi economicamente e socialmente svantaggiate. Nel 2003, fra le persone di età compresa tra 20 e 79 anni, si stimava una prevalenza mondiale del 5,1%, che si prevede aumenterà fino al 6,3% nel 2025, coinvolgendo 333 milioni di persone in tutto il mondo, con un incremento pari al 24% [Venkat Narayan 2006].

L'Organizzazione Mondiale della Sanità ha stimato che nel 2005 il 2% del totale delle morti nel mondo fosse da attribuire al diabete (circa 1.125.000), sottolineando come tale contributo alla mortalità generale fosse probabilmente sottostimato, dal momento che i decessi nei diabetici sono di solito attribuiti alle complicanze (cardiopatìa, malattia renale, ecc.) [WHO 2005]. Le malattie cardiovascolari, infatti, nei Paesi svilup-

pati causano fino al 65% di tutte le morti delle persone con diabete [Venkat Narayan 2006].

In Italia, per il 2005, l'ISTAT stima una prevalenza del diabete noto pari a 4,2% (4,4% nelle donne, 4,0% negli uomini). In base a questi dati le persone con diabete in Italia dovrebbero essere circa 2,5 milioni. La prevalenza è più bassa al Nord (3,9%) rispetto al Centro (4,1%) e al Sud Italia (4,6%). Indipendentemente dall'area geografica, la prevalenza aumenta con l'età, passando dal 2,5% nella classe d'età 45-54 anni al 16,3% nelle persone con età superiore a 75 anni [ISTAT 2005].

Per quanto riguarda la qualità dell'assistenza alle persone con diabete, lo studio QUADRI [Aprile 2007] ha mostrato che la situazione italiana è ancora lontana dall'aver raggiunto alti livelli di qualità. Per quanto concerne le complicanze del diabete, la maggioranza delle persone con diabete intervistate (76%) presenta almeno uno dei principali fattori di rischio (ipertensione, ipercolesterolemia e obesità) e il 42% ne ha almeno due. Circa una persona su cinque è stata ricoverata in ospedale nell'anno precedente l'intervista. Il 54% del campione sa di essere iperteso ma il 14% non è in terapia; il 44% ha riferito di avere il colesterolo alto ma il 26% non segue una terapia specifica. Inoltre, tra gli obesi, quasi tutti hanno ricevuto il consiglio di dimagrire ma poco più della metà sta facendo qualcosa per ridurre l'eccesso

di peso. Il 25% degli intervistati fuma, valore sorprendentemente simile alla media di fumatori rilevato nella popolazione generale italiana, e quasi 1 su 3 degli intervistati è sedentario. Meno della metà dei diabetici intervistati ha fatto almeno una visita approfondita dall'MMG o dal diabetologo nell'ultimo semestre. Solo due persone su tre hanno sentito parlare dell'emoglobina glicata (HbA1c) e, fra questi, solo il 66% ha eseguito questo esame negli ultimi 4 mesi.

Il diabete è un esempio paradigmatico di malattia cronica, correlata a stili di vita, più diffusa tra i gruppi socialmente sfavoriti. L'Alameda County Study [Berkman 1983] mostra prevalenze di diabete di tipo 2 del 4,5%, 2,5% e 1,6% tra chi ha, rispettivamente, bassa, media e alta istruzione. Il Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) e uno studio condotto nel 2000 nei Paesi Baschi (Spagna) [Robbins 2001, Larrañaga 2005] riportano un maggior rischio di diabete nei gruppi a basso reddito, con un'associazione più forte fra le donne; anche il rischio di morte per diabete sembra maggiore tra gli individui con minori risorse economiche.

Uno studio che ha analizzato i dati provenienti da indagini nazionali svolte in otto Paesi europei ha stimato un rischio di diabete nelle persone meno istruite mediamente superiore del 60%, con eccessi varianti dal 16% della Danimarca al 99% della Spagna. Anche in Italia le persone meno istruite (nessun titolo o licenza elementare) hanno maggiore probabilità di essere affette da diabete rispetto a chi possiede un'istruzione più elevata, con un eccesso di rischio stimato pari a circa il 60% [Dalstra 2005].

Sono inoltre riscontrabili diseguaglianze nella prognosi della malattia, a causa di problemi nella gestione della patologia e nell'accesso ai servizi sanitari [Brown 2004]. I diabetici con basso livello di istruzione risultano a maggior rischio di complicanze. I risultati di un recente studio condotto dalla Commissione regionale per l'assistenza diabetologica del Piemonte [Giorda 2006] mostrano come i diabetici con al più la licenza elementare abbiano un rischio di subire un ricovero in emergenza o non programmato superiore del 90% rispetto ai laureati (al netto di alcu-

ni fattori di rischio diversamente distribuiti tra i due gruppi).

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

In Italia già il Piano Sanitario Nazionale 2003-2005 ha individuato tra gli obiettivi strategici da perseguire nel triennio di riferimento: "la realizzazione di un processo di riordino che garantisca un elevato livello di integrazione tra i diversi servizi sanitari e sociali teso a fornire un coordinamento tra azioni di cura e riabilitazione unitamente al conseguente riequilibrio di risorse finanziarie ed organizzative a favore del territorio".

Un ulteriore passo in avanti è stato definito con il Piano Nazionale di Prevenzione Attiva 2004-2006, nell'ambito di un accordo tra Ministero della Salute e Conferenza Stato-Regioni, siglato il 6 aprile 2004 a Cernobbio, e dal successivo Piano Nazionale di Prevenzione 2005-2007, allegato all'Intesa Stato-Regioni del 23 marzo 2005, che indica le strategie operative per promuovere programmi di prevenzione primaria, secondaria e terziaria su problemi di particolare rilevanza sanitaria quali il rischio cardiovascolare, le complicanze del diabete, i tumori prevenibili da screening e le malattie infettive prevenibili da vaccinazione. Nel caso del diabete, è stata prevista la realizzazione di progetti regionali, coordinati attraverso il Progetto IGEA (Integrazione Gestione e Assistenza per la malattia diabetica) finalizzati alla prevenzione delle complicanze tramite l'adozione di programmi di Gestione Integrata.

Nel Settembre del 2006, inoltre, l'Italia, insieme a tutti i Paesi membri dell'Ufficio Europeo dell'Organizzazione Mondiale della Sanità ed all'Unione Europea ha approvato una strategia complessiva contro le malattie non trasmissibili denominata "Gaining Health" (Guadagnare Salute) che, nell'ambito dell'assistenza alle malattie croniche incluso il diabete, punta al riorientamento dei servizi sanitari – grazie a modelli assistenziali adatti a prevenire le disabilità – alla deospedalizzazione, allo sviluppo delle cure primarie e all'aumento delle competenze delle persone per l'autogestione della propria malattia.

## Scopi del documento

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

- **Predisposizione di “pacchetti formativi” e di un piano di formazione** rivolto agli MMG e al personale dei centri diabetologici. L'acquisizione di nozioni, linguaggio e atteggiamenti comuni è, infatti, una condizione necessaria per applicare con successo la gestione per percorsi assistenziali. Il piano di formazione vuole essere uno strumento a disposizione delle Regioni per l'implementazione della gestione integrata, attraverso l'attivazione di momenti di riflessione e formazione comuni tra gli operatori dei vari servizi e i gruppi portatori di interessi, orientati alla condivisione e alla valutazione delle nuove strategie operative.
- **Progettazione di una campagna di informazione e comunicazione** sulla gestione integrata del diabete e sulla prevenzione delle complicanze che prevede la partecipazione attiva dei diversi interlocutori (pazienti giovani, adulti, operatori della rete dei servizi, associazioni di pazienti) per arrivare alla produzione di materiale informativo condiviso. A questo scopo si sta conducendo un'indagine qualitativa con focus group sui bisogni di informazione percepiti dai diversi gruppi coinvolti. L'indagine qualitativa si è posta l'obiettivo

di: descrivere i bisogni di informazione delle persone con diabete e delle loro famiglie rispetto alla gestione integrata del diabete (rete dei servizi) e alla prevenzione attiva delle complicanze (cosa fare e quando); identificare le persone, gli strumenti e le modalità di diffusione delle informazioni.

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

Gli obiettivi specifici di questo documento sono:

- definire le modalità organizzative per la gestione integrata del diabete mellito tipo 2 nell'adulto (vedi pag. 14);
- definire le raccomandazioni per migliorare la qualità della cura del diabete mellito tipo 2 nell'adulto e per prevenirne le complicanze (vedi pag. 16 e tabella 2);
- definire gli indicatori minimi per il monitoraggio del processo di cura (vedi pag. 16 e tabella 2).



Il presente documento di indirizzo è stato realizzato seguendo il metodo proposto dal gruppo GRADE (Grades of Recommendation, Assessment, Development and Evaluation Working Group) [Atkins 2004].

Le fasi metodologiche essenziali sono qui di seguito sintetizzate, rimandando all'Appendice 1 per una descrizione dettagliata.

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

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

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

La definizione del problema si è realizzata attraverso una libera discussione nel corso della quale il gruppo di lavoro multidisciplinare ha individuato, nell'ambito della gestione integrata del diabete mellito di tipo 2 nell'adulto, gli aspetti prioritari di cui era necessario valutare l'efficacia, espressi in forma di quesito:

1. Il controllo intensivo dell'emoglobina glicata (HbA1c) riduce l'incidenza delle complicanze micro- e macrovascolari negli adulti con diabete mellito tipo 2?
2. La riduzione della colesterolemia riduce l'incidenza di eventi cardiovascolari negli adulti con diabete mellito tipo 2?
3. La riduzione della pressione arteriosa riduce l'incidenza degli eventi cardiovascolari nel paziente adulto con diabete mellito tipo 2?
4. La valutazione periodica del piede diabetico e l'educazione del paziente riducono la frequenza delle amputazioni negli adulti con diabete mellito tipo 2?
5. La valutazione periodica del fondo oculare è efficace nel rallentare la progressione della retinopatia negli adulti con diabete mellito tipo 2?

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

Da un elenco di outcome potenzialmente rilevanti, il gruppo di lavoro multidisciplinare ha formalmente selezionato, attraverso votazione, quelli definiti come “critici” per valutare efficacia e danno degli interventi previsti dai quesiti. Le prove di efficacia (revisioni sistematiche, RCT, studi osservazionali; vedi in Appendice 2 la strategia di ricerca utilizzata) sono state reperite mediante una ricerca sistematica della letteratura. Tra tutti i lavori reperiti, sono stati selezionati quelli di argomento pertinente ai quesiti, in relazione agli outcome definiti come “critici” dal gruppo. Le prove sono quindi state sintetizzate in tabelle sinottiche che riassumono le caratteristiche della qualità metodologica e i risultati degli studi (Appendice 3).

La valutazione delle prove di efficacia prevede l'attribuzione ad ogni studio di un livello di qualità “alto”, “moderato”, “basso” o “molto basso”, esplicitamente definito considerando diversi aspetti metodologici (disegno dello studio, presenza/assenza di difetti di conduzione, eterogeneità, trasferibilità e precisione dei risultati, ecc.) (vedi tabella 1.2, Appendice 1). Il livello di qualità complessivo delle prove relative a ognuno dei sei quesiti viene assegnato considerando lo studio con livello qualitativo più basso.

La forza delle raccomandazioni relative ai sei interventi è stata espressa dal gruppo di lavoro multidisciplinare in sessione plenaria dopo valutazione delle prove di efficacia. Secondo il metodo GRADE, la forza con cui raccomandare o

non raccomandare un intervento deve tener conto:

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

Le raccomandazioni possono essere formulate come segue:

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

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

La revisione di questo documento è prevista per il 2010.

# La gestione integrata del diabete mellito tipo 2

## Il modello assistenziale attuale

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

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

### LA DIFFERENZIAZIONE PROFESSIONALE-ORGANIZZATIVA

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

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

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

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

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

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

### IL RUOLO DEL PAZIENTE

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

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

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

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

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

### Possibili modelli di gestione integrata

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

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

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

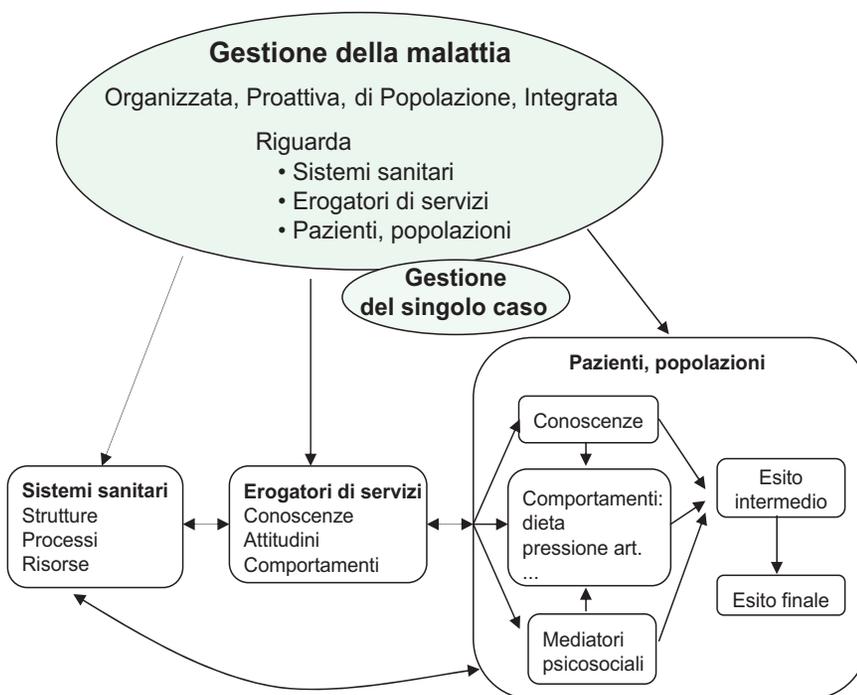
A queste problematiche dovrebbero rispondere modelli di riorganizzazione che genericamente prendono il nome, come si diceva, di "care management programs" ma che sono anche indicati come "disease management", "population management", "chronic care models"; in Italia lo sviluppo e l'attuazione dei percorsi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

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



**FIGURA 1**

Schema del Chronic care model [Adattato da Wagner 1998]



**FIGURA 2**

Schema del Disease Management [Adattato da Norris 2002]

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

I fondamenti su cui poggia un sistema di Gestione Integrata sono:

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

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

## La gestione integrata del diabete mellito: prove di efficacia

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

Il dato comune a entrambe le revisioni è che i programmi di *disease management* permettono di ottenere un controllo glicemico significativamente migliore, anche se di poco, rispetto a quello ottenibile nei pazienti dei gruppi di controllo, sottoposti a programmi convenzionali di cura. I valori di HbA1c, infatti, mostrano una riduzione di 0,5 punti percentuali, misurata sia come media (IC 95% 0,3-0,6%) [Knight 2005] sia come mediana [Norris 2002]. Un altro aspetto migliorativo associato alla gestione integrata del diabete si riscontra, in entrambe le revisioni, su indicatori di processo, quali la frequenza con cui i pazienti vengono sottoposti annualmente a determinazione dei valori glicemici (HbA1c) [Norris 2002]; i controlli sul fondo dell'occhio, volti a identificare precocemente la comparsa di retinopatia [Norris 2002, Knight 2005]; la frequenza dei controlli clinici sul piede, per la diagnosi precoce di eventuali lesioni cutanee [Norris 2002, Knight 2005]; e infine la frequenza delle determinazioni di alcuni esami di laboratorio (proteinuria e lipemia) [Norris 2002]. In questi casi, tuttavia, le differen-

ze non vengono numericamente quantificate perché non oggetto di metanalisi.

Ciò che sorprende a un primo esame delle prove è l'esiguità della dimensione degli effetti e la scarsa precisione delle differenze osservate, la quale – più che far sospettare una scarsa efficacia della gestione integrata del diabete – deve far riflettere sulle limitazioni della ricerca in questo campo. Le revisioni sistematiche che hanno consentito un'analisi approfondita della letteratura mostrano infatti che – nonostante il consistente numero di pazienti inclusi nei numerosi studi disponibili – esiste una notevole eterogeneità su aspetti sostanziali del problema, quali: la definizione di *disease management* (non sempre univoca); la diversità nelle tipologie di intervento (frequentemente rappresentate da interventi articolati e multi-componente); la diversità degli outcome considerati (spesso rappresentati da indicatori di processo e non da esiti clinicamente rilevanti a lungo termine, come mortalità, tasso di ospedalizzazione, frequenza di eventi cardiovascolari, amputazioni, nefropatia, cecità da retinopatia, qualità della vita dei malati, ecc.).

A questi aspetti, in parte legati ad una oggettiva difficoltà di conduzione della ricerca in questo campo, si aggiungono altre limitazioni che rendono problematica l'analisi cumulativa dei risultati di singoli studi, come il sospetto di *bias di pubblicazione*, cioè che gli studi con risultati positivi abbiano una maggiore possibilità di venire pubblicati [Knight 2005]. La coesistenza di queste limitazioni non permette di misurare con precisione eventuali differenze tra Gestione Integrata e convenzionale nell'ambito di particolari sottopopolazioni di pazienti in relazione a esiti rilevanti, limitando la trasferibilità dei risultati della letteratura a specifici contesti assistenziali e consentendo di ricavare dati validi, e maggiormente generalizzabili, solamente riguardo all'esito più spesso ricorrente e meno soggetto a possibili confondimenti e distorsioni: il controllo glicemico espresso come valore di HbA1c.

### **La gestione integrata del diabete mellito: requisiti minimi**

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

A questo proposito dovrebbero essere tenute presenti le seguenti considerazioni:

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

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

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

• **Consenso informato alla gestione integrata.**

La gestione integrata prevede un cambiamento forte delle modalità di cura e di gestione del pa-

ziente. È indispensabile, quindi, che tutte le persone con diabete coinvolte nel programma siano adeguatamente informate sul percorso di cura che viene loro proposto ed esprimano il loro consenso alla partecipazione.

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

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

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

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

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

que, uno strumento essenziale del processo di cura da somministrare fin dall'inizio con verifiche periodiche sulla conoscenza, sulle modifiche comportamentali e sul raggiungimento degli obiettivi terapeutici.

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

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

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

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

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

- rendere disponibile un set di indicatori alle Re-

gioni che attualmente non dispongono di un set proprio;

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

I requisiti informativi per la gestione integrata del diabete e la definizioni degli indicatori clinici e di sistema sono oggetto di un apposito documento di indirizzo.

**La realizzazione di un percorso per la gestione integrata del diabete**

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

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

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

## Modalità organizzative per la gestione integrata del diabete mellito tipo 2 nell'adulto

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

## Compiti del Centro Diabetologico

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

## Compiti del Medico di Medicina Generale

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

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

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

### **Le funzioni di coordinamento per l'assistenza diabetologica**

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

#### **CASE MANAGEMENT**

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

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

I compiti del case manager sono:

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

#### **SUPERVISIONE DEL PROGRAMMA LOCALE**

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

Il supervisore dovrebbe:

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

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

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

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

## Raccomandazioni per la prevenzione delle complicanze del diabete

In questa sezione sono presentate le raccomandazioni prodotte dal panel relativamente alla ge-

stione integrata delle persone adulte con diabete mellito (tabella 2). Viene qui sintetizzata la letteratura considerata come base per formulare le raccomandazioni; per una descrizione analitica e quantitativa si rimanda all'Appendice 3.

**TABELLA 2 – RACCOMANDAZIONI PER LA GESTIONE INTEGRATA DEGLI ADULTI CON DIABETE MELLITO TIPO 2**

NEGLI ADULTI CON: DIABETE MELLITO TIPO 2 È RACCOMANDATO	GRADING*		PARAMETRI DI MONITORAGGIO	FREQUENZA DI RILEVAZIONE
	Forza	Qualità complessiva delle prove		
Il trattamento intensivo mirato ad ottimizzare i valori di HbA1c	Raccomandazione forte	Bassa	Misurazione di HbA1c	Ogni 3-4 mesi (semestrale in presenza di un buon controllo)
			Misurazione della microalbuminuria	Annuale
La riduzione della colesterolemia	Raccomandazione forte	Moderata	Misurazione di: <ul style="list-style-type: none"> <li>• colesterolemia totale</li> <li>• colesterolo HDL</li> <li>• colesterolo LDL calcolato</li> <li>• trigliceridemia</li> </ul>	Annuale
La riduzione della pressione arteriosa	Raccomandazione forte	Moderata	Misurazione della pressione arteriosa	Ogni 3-4 mesi
La valutazione del piede e l'educazione del paziente	Raccomandazione forte	Molto bassa	Esame obiettivo del piede e stratificazione del rischio	Annuale
L'esame del fondo oculare	Raccomandazione forte	Molto bassa	Esame del fondo oculare	Alla diagnosi e almeno ogni due anni (più frequentemente in presenza di retinopatia)
La modifica degli stili di vita, adottare una alimentazione corretta, fare un regolare esercizio fisico	Raccomandazione forte	Molto bassa	Misurazione di: <ul style="list-style-type: none"> <li>• circonferenza vita</li> <li>• peso</li> </ul>	Semestrale

Nelle persone con diabete è consigliato, inoltre, un moderato apporto di alcol e la disassuefazione dal fumo

\*Atkins 2004

**Raccomandazione 1**

Il trattamento intensivo mirato ad ottimizzare i valori di HbA1c è raccomandato negli adulti con diabete mellito tipo 2.

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

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

\* Indicatore di danno d'organo e di rischio di complicanze micro e macrovascolari utilizzato come outcome negli studi analizzati.

Un'ampia letteratura, comprendente RCT, studi osservazionali e metanalisi, mostra che un trattamento intensivo mirato a un controllo glicemico ottenuto ottimizzando i valori di HbA1c è più efficace di un trattamento convenzionale nel ridurre l'incidenza di outcome clinicamente rilevanti, quali le complicanze microvascolari e macrovascolari.

Gli studi con maggiore numerosità campionaria mostrano differenze significative a favore di un approccio intensivo, quando vengano considerate complessivamente tutte le complicanze microvascolari. Analizzando invece le singole complicanze legate a patologia del microcircolo (retinopatia, nefropatia, neuropatia, microalbuminuria), i risultati più robusti a favore di un approccio intensivo si osservano negli studi di qualità più alta e con maggiore numerosità campionaria che considerano come outcome la retinopatia, la microalbuminuria e la neuropatia periferica.

L'impatto di una gestione intensiva della glicemia sull'incidenza delle complicanze macrovascolari (infarto miocardico, mortalità cardiovascolare) è meno chiaro: le metanalisi disponibili,

di qualità medio-bassa, mostrano una eterogeneità dei risultati tra i singoli studi. Gli studi non controllati e una loro metanalisi mostrano un effetto dose-risposta tra riduzione dei valori di HbA1c e mortalità cardiovascolare. È possibile, come rilevato da un RCT e da uno studio osservazionale, che l'effetto di un intervento intensivo sulla mortalità cardiovascolare sia più evidente nella sottopopolazione di pazienti precedentemente affetti da patologie cardiovascolari.

L'ipoglicemia – considerabile come il principale effetto avverso associato a un management intensivo del controllo glicemico – ha mostrato una frequenza bassa, tanto da non permettere di rilevare differenze statisticamente significative, anche in studi di grosse dimensioni che hanno confrontato un approccio intensivo con uno convenzionale.

La raccomandazione – pur se sostenuta da prove di qualità metodologica *bassa* – è *forte* in quanto considera un bilancio a vantaggio dell'intervento intensivo (che mostra un effetto rilevante sugli esiti microvascolari e apparentemente minore sugli esiti macrovascolari) rispetto al rischio (raro nella peggiore delle ipotesi) di effetti avversi gravi.

**NOTA METODOLOGICA**

Tra gli studi reperiti figurano un RCT con gravi limitazioni metodologiche e alcuni studi osservazionali con qualche incertezza nella trasferibilità dei risultati alla nostra popolazione di persone diabetiche. Secondo il metodo GRADE tali caratteristiche portano a definire una qualità metodologica “bassa” e, nella valutazione complessiva della qualità degli studi, va considerato il livello peggiore (vedi Appendice 1). Per queste ragioni la qualità degli studi a supporto della raccomandazione viene definita come “bassa”, nonostante alcuni dei risultati presentati provenga da trial di alta qualità, come ad esempio gli UKPDS 33 e 34 [UKPDS 33 1998, UKPDS 34 1998].

**Raccomandazione 2**

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

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

INDICATORE	FREQUENZA MINIMA CONSIGLIATA DEI CONTROLLI
Misurazione di: <ul style="list-style-type: none"> <li>• colesterolemia totale</li> <li>• colesterolo HDL</li> <li>• colesterolo LDL calcolato</li> <li>• trigliceridemia</li> </ul>	Annuale

L'efficacia di una riduzione della colesterolemia sulla frequenza dell'insieme degli eventi cardiovascolari (infarto miocardico, ictus ischemico, rivascolarizzazione, mortalità vascolare) nelle persone con diabete è ben documentata da ampi studi controllati e da una recente metanalisi, che dimostra differenze a favore di un trattamento intensivo, in prevenzione sia primaria sia secondaria. Tali differenze si osservano anche considerando singoli outcome cardiovascolari, quali infarto miocardico e ictus ischemico.

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

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

A fronte di numerosi dati disponibili sulla sicurezza degli agenti ipolipemizzanti in casistiche non selezionate, scarse sono le stime di eventi avversi riferite alla popolazione delle persone con diabete. Ciò rende impossibile quantificare eventuali differenze nella frequenza di effetti avversi associate a un management intensivo rispetto a uno tradi-

zionale. È lecito comunque pensare che gli effetti avversi riscontrati nella popolazione generale (innalzamenti dei livelli plasmatici di transaminasi, mialgie, miopatie, rabdomiolisi) siano trasferibili anche ai diabetici, e che quindi in queste persone vadano adottate le medesime precauzioni (evitare l'associazione di fibrati e statine e monitorare periodicamente gli indici di funzionalità epatica e le CPK prima e durante il trattamento).

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

**Raccomandazione 3**

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

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

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

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

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

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

#### Raccomandazione 4

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

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

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

L'efficacia della valutazione periodica e dell'educazione delle persone con diabete mellito tipo 2 nel ridurre la frequenza di ulcerazioni e amputazioni è stata valutata in un numero sorprendentemente scarso di studi. Una revisione sistematica ha incluso 9 RCT che valutavano l'utilità dell'educazione del paziente, solo 4 dei quali consideravano outcome rilevanti, come ulcere o amputazioni, e tra questi uno solo specificava che i pazienti inclusi erano affetti da diabete mellito tipo 2. I risultati mostrano che l'educazione del pa-

ziente è utile nell'evitare amputazioni o ulcere nei pazienti ad alto rischio. Un solo RCT ha valutato l'efficacia di un programma di screening e prevenzione nel ridurre la frequenza di amputazioni. I risultati mostrano che i programmi di screening sono utili a evitare amputazioni nella popolazione generale dei diabetici.

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

#### Raccomandazione 5

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

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

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

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

indicazioni utili a individuare una frequenza minima consigliabile dei controlli.

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

### Raccomandazione 6

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

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

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

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

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

te negli studi clinici, e quindi il mancato riscontro di differenze significative potrebbe dipendere dalla scarsità di studi disponibili. L'impatto di programmi di esercizio fisico sui valori di pressione arteriosa non è chiaro.

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

### Nota sugli stili di vita

Nelle persone con diabete è consigliata un'alimentazione ricca di verdura fresca e fibre, povera di grassi saturi e trans, una restrizione del sodio alimentare, un moderato apporto di alcol, la disassuefazione dal fumo ed una regolare attività fisica.

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

Gli interventi sullo stile di vita sono di per sé difficilmente misurabili e in letteratura sono pochi gli studi di intervento sulla popolazione diabetica dotati di buona qualità metodologica e con risultati facilmente trasferibili alla pratica clinica usuale (vedi p. 78). Nel presente documento non sono state analizzate le evidenze a favore o contro specifiche strategie dietetiche o di aumento dell'esercizio fisico: la scelta dipenderà dalle risorse localmente disponibili.

La dieta nelle persone con diabete (definita negli USA Medical Nutrition Therapy, cioè terapia medica nutrizionale) ha l'obiettivo di ridurre il rischio di complicanze del diabete e di malattie cardiovascolari attraverso il mantenimento di valori di glucosio e lipidi plasmatici e dei livelli della pressione arteriosa il più possibile vicini alla normalità.

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

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

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

In tema di dieta va infine ricordato lo studio caso-controllo INTERHEART [Yusuf 2004], effettuato in 52 diversi paesi del mondo con lo scopo di analizzare il ruolo di diversi fattori di rischio sull'incidenza di infarto miocardico. Anche se non focalizzato su pazienti diabetici (18,45% dei casi e 7,52% dei controlli), lo studio mostra che una dieta che include un consumo regolare di frutta e verdura fresca produce un effetto protettivo statisticamente significativo (OR 0,60 IC99% 0,51-0,71) sul rischio di infarto.

Il calo ponderale è raccomandato per tutte le persone adulte affette da diabete in sovrappeso (BMI 25,0-29,9 kg/m<sup>2</sup>) o obese (≥30,0 kg/m<sup>2</sup>). Nella maggior parte dei casi, la modifi-

cazione dello stile di vita è l'approccio principale per ottenere il calo ponderale, modificazione che include una riduzione dell'apporto calorico e un aumento dell'attività fisica. L'attività fisica raccomandata all'inizio del programma dovrebbe essere modesta, basata sulla propensione e sulle capacità del paziente, per poi essere aumentata gradualmente in durata e frequenza.

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

## Bibliografia

- Aprile V, Baldissera S, D'Argenzio A, Lopresti S, Mingozzi O et al. Risultati nazionali dello studio QUADRI (QUAlità dell'Assistenza alle persone con Diabete nelle Regioni Italiane). Roma: Istituto Superiore di Sanità, 2007 (Rapporti ISTISAN 07/10).
- Atkins D, Best D, Briss PA, Eccles M, Falck-Ytter Y, Flottorp S et al. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 2004; 328(7454): 1490-1494.
- Berkman LF, Breslow L. Health and ways of living: the Alameda County Study. New York: Oxford University Press, 1983.
- Bodenheimer T, Wagner EH, Grumbach K. Improving primary care for patients with chronic illness. *JAMA* 2002; 288: 1775-1779.
- Brown AF, Ettner S, Piette J et al. Socioeconomic position and health among persons with diabetes mellitus: a conceptual framework and review of the literature. *Epidemiologic Reviews* 2004; 26: 63-77.
- Cabana MD, Rand CS, Powe NR, Wu AW, Wilson MH, Abboud PA, Rubin HR. Why don't physicians follow clinical practice guidelines? A framework for improvement. *JAMA* 1999; 282(15): 1458-1465.
- Dalstra J, Kunst AE, Borrell C et al. Socioe-

- conomic differences in the prevalence of common chronic diseases: an overview of eight European countries. *Int J Epidemiol* 2005; 34: 316-326.
- Giorda C, Petrelli A, Gnani R, and the Regional Board for Diabetes Care of Piemonte. The impact of second-level specialized care on hospitalization in persons with diabetes: a multi-level population-based study. *Diab Med* 2006; 23: 377-383.
  - Hooper L, Summerbell CD, Higgins JPT, Thompson RL, Clements G, Capps N, Davey Smith G, Riemersma RA, Ebrahim S. Reduced or modified dietary fat for preventing cardiovascular disease (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 3, 2001. Oxford: Update Software.
  - Improving Chronic Care: <http://www.improvingchroniccare.org/> (ultimo accesso 21 giugno 2007).
  - ISTAT. *Annuario Statistico Italiano* 2005.
  - Knight K, Badamgarav E, Henning JM, Hasselblad V, Gano jr AD, Ofman JJ, Weingarten SR. A systematic review of diabetes disease management programs. *Am J Manag Care* 2005; 242-250.
  - Larrañaga I, Arteagoitia JM, Rodriguez JL et al. Socio-economic inequalities in the prevalence of Type 2 diabetes, cardiovascular risk factors and chronic diabetic complications in the Basque Country, Spain. *Diab Med* 2005; 22: 1047-1053.
  - Morosini P, Di Stanislao F, Casati G, Panella M. *Qualità professionale e percorsi assistenziali. I manuali di formazione per la valutazione e il miglioramento della qualità professionale.* Roma-Ancona 2005. <http://www.epicentro.iss.it/focus/ocse/intro-qualita.asp> (ultimo accesso 21 giugno 2007).
  - Mosca L, Linfante AH, Benjamin EJ, Berra K, Hayes SN, Walsh BW, Fabunmi RP, Kwan J, Mills T, Simpson SL. National study of physician awareness and adherence to cardiovascular disease prevention guidelines. *Circulation* 2005; 111(4): 499-510.
  - Norris SL, Nichols PJ, Caspersen CJ, Glasgow RE, Engelgau MM et al. The effectiveness of disease and case management for people with diabetes. *Am J Prev Med* 2002; 22 (4S): 15-38.
  - Poletti P. Empowerment del cittadino utente. *Care* 2005; 2: 24-27.
  - Robbins JM, Vaccarino V, Zhang H, et al. Socioeconomic status and type 2 diabetes in African Americans and non-Hispanic white women and men: evidence from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Public Health* 2001; 91: 76-83.
  - UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33) [published correction appears in *Lancet* 1999; 354: 602]. *Lancet* 1998; 352: 837-853.
  - UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group: Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet* 1998; 352: 854-865.
  - Venkat Narayan KM, et al. Diabetes: The pandemic and potential solutions. In: *Disease Control Priority Project in Developing Countries 2nd Edition* April 2006: 591-603 (<http://www.dcp2.org/main> ultimo accesso 21 giugno 2007).
  - Wagner EH. Chronic disease management: what will it take to improve care for chronic illness? *Eff Clin Pract* 1998; 1: 2-4.
  - World Health Organization. *Preventing chronic disease a vital investment.* WHO global Report. Geneva, 2005 ([http://www.who.int/chp/chronic\\_disease\\_report](http://www.who.int/chp/chronic_disease_report) ultimo accesso 21 giugno 2007).
  - 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* 2004; 364 (9438): 937-952.

# Appendici

---



### **Premessa**

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

Le fasi di sviluppo del documento sono state le seguenti: 1) costituzione del gruppo di lavoro multidisciplinare; 2) definizione del problema con formulazione dei quesiti relativi agli interventi per la gestione integrata del diabete mellito di tipo 2 nell'adulto; 3) ricerca e valutazione delle prove di efficacia e sviluppo delle raccomandazioni secondo il metodo GRADE. I lavori del gruppo sono iniziati nell'ottobre 2006 e si sono conclusi nel maggio 2007.

### **Costituzione del gruppo di lavoro multidisciplinare**

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

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

### **Metodo GRADE**

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

Il metodo prevede le seguenti fasi operative:

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

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

Attraverso una libera discussione il gruppo di lavoro multidisciplinare ha individuato, nell'ambito della gestione integrata del diabete mellito di tipo 2 nell'adulto, gli aspetti prioritari di cui era necessario valutare l'efficacia, espressi in forma di quesito. Tali quesiti sono stati poi rivalutati ed eventualmente modificati o integrati da parte dei singoli membri. L'elenco finale dei quesiti è riportato nel riquadro di seguito.

**DEFINIZIONE DELL'IMPORTANZA RELATIVA DEGLI OUTCOME**

Tale procedura ha lo scopo di selezionare per ognuno dei quesiti gli outcome ritenuti indispensabili per giudicare la rilevanza di un intervento sanitario. Gli outcome devono considerare sia il potenziale beneficio sia il potenziale rischio dell'intervento di interesse.

In dettaglio, il gruppo di lavoro multidisciplinare ha stilato un elenco preliminare degli outcome ritenuti potenzialmente rilevanti per ognuno dei quesiti. A mezzo posta elettronica ogni membro del gruppo ha assegnato un punteggio da 1 a 9 a ciascun outcome. Gli outcome con punteggio medio compreso tra 7 e 9 sono stati definiti "critici"; quelli con punteggio medio tra 4 e 6 "importanti ma non critici"; quelli con punteggio medio minore di 4 "non importanti". Sono state ottenute risposte dalla totalità dei partecipanti. La tabella 1.1 mostra i punteggi medi relativi ad ogni outcome. Nel processo di valutazione di efficacia degli interventi previsti dai quesiti, sono stati utilizzati gli outcome votati come "critici". L'unico outcome di rischio identificato dal gruppo è stato, relativamente al quesito n. 1, l'ipoglicemia che, sebbene votato come "importante ma non critico", è stato ugualmente incluso nelle tavole sinottiche.

- |   |
|---|
| 1. Il controllo intensivo dell'emoglobina glicata (HbA1c) riduce l'incidenza delle complicanze micro- e macrovascolari negli adulti con diabete mellito tipo 2? |
| 2. La riduzione della colesterolemia riduce l'incidenza di eventi cardiovascolari negli adulti con diabete mellito tipo 2?                                      |
| 3. La riduzione della pressione arteriosa riduce l'incidenza degli eventi cardiovascolari nel paziente adulto con diabete mellito tipo 2?                       |
| 4. La valutazione periodica del piede diabetico e l'educazione del paziente riducono la frequenza delle amputazioni negli adulti con diabete mellito tipo 2?    |
| 5. La valutazione periodica del fondo oculare è efficace nel rallentare la progressione della retinopatia negli adulti con diabete mellito tipo 2?              |
| 6. Le modifiche degli stili di vita migliorano il controllo metabolico e i fattori di rischio cardiovascolare negli adulti con diabete mellito tipo 2?          |

**TABELLA 1.1 – PUNTEGGI MEDI RELATIVI AGLI OUTCOME CONSIDERATI**

QUESITO	PUNTEGGIO
<b>1. Il controllo intensivo dell'emoglobina glicata (HbA1c) riduce l'incidenza delle complicanze micro- e macrovascolari negli adulti con diabete mellito tipo 2?</b>	
<b>Outcome di beneficio</b>	
<i>Complicanze microvascolari</i>	
Retinopatia	8,7
Nefropatia	8,6
Tutte le complicanze microvascolari	8,2
Neuropatia periferica	8,0
Microalbuminuria	7,8
Amputazioni parte neurologica (v. sotto)	5,5
<i>Complicanze macrovascolari</i>	
Mortalità cardiovascolare	7,4
Infarto miocardico	7,3
Tutte le complicanze macrovascolari	6,9
Arteriopatia periferica sintomatica	6,9
Mortalità totale	6,9
Amputazioni	6,1
Scopenso cardiaco	6,0
Ictus cerebrale ischemico	3,7
<b>Outcome di rischio</b>	
Ipoglicemia	6,6
<b>2. La riduzione della colesterolemia riduce l'incidenza di eventi cardiovascolari negli adulti con diabete mellito tipo 2?</b>	
<b>Outcome di beneficio</b>	
Infarto miocardico	8,4
Mortalità cardiovascolare	8,2
End point composito (IMA + ictus)	7,9
End point composito (IMA + ictus + mortalità cardiovascolare)	7,8
End point composito (IMA + ictus + rivascolarizzazione)	7,8
End point composito (IMA + ictus + arteriopatia periferica)	7,7
Ictus cerebrale ischemico	7,6
Mortalità totale	6,4
Amputazioni	6,2

segue

(Segue) TABELLA 1.1 –

QUESITO	PUNTEGGIO
<b>3. La riduzione della pressione arteriosa riduce l'incidenza degli eventi cardiovascolari nel paziente adulto con diabete mellito tipo 2?</b>	
<b>Outcome di beneficio</b>	
Ictus cerebrale ischemico	8,4
Mortalità cardiovascolare	8,3
End point composito (IMA + ictus + mortalità cardiovascolare)	7,8
End point composito (IMA + ictus)	7,7
End point composito (IMA + ictus + rivascolarizzazione)	7,6
End point composito (IMA + ictus + arteriopatia periferica)	7,0
Infarto miocardico	7,3
Mortalità totale	6,5
<b>4. La valutazione periodica del piede diabetico e l'educazione del paziente riducono la frequenza delle amputazioni negli adulti con diabete mellito tipo 2?</b>	
<b>Outcome di beneficio</b>	
Amputazioni maggiori	8,6
Ulcerazioni maggiori	7,6
<b>5. La valutazione periodica del fondo oculare è efficace nel rallentare la progressione della retinopatia negli adulti con diabete mellito tipo 2?</b>	
<b>Outcome di beneficio</b>	
Cecità	7,8
Progressione della retinopatia	6,8
Prevenzione secondaria altre complicanze oculari	5,2
Insorgenza della retinopatia	4,2
<b>6. Le modifiche degli stili di vita migliorano il controllo metabolico e i fattori di rischio cardiovascolare negli adulti con diabete mellito tipo 2?</b>	
<b>Outcome di beneficio</b>	
Peso corporeo	8,3
HbA1c	8,1
Circonferenza addominale	7,7
Pressione arteriosa	7,3

**RICERCA SISTEMATICA DELLE PROVE**

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

La ricerca sistematica della letteratura è stata effettuata consultando le seguenti banche dati elettroniche: Cochrane Database of Systematic Reviews, DARE, CENTRAL, MEDLINE, EMBASE (vedi nel dettaglio in Appendice 2 la strategia di ricerca applicata). Le fonti sono state consultate nel luglio 2006 e nel marzo 2007. Dall'elenco totale degli articoli eleggibili il gruppo di esperti in metodologia ha selezionato quelli pertinenti.

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

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

1. la revisione sistematica di RCT o studi osservazionali più aggiornata (in presenza di revisione sistematica non recente, oltre ai dati contenuti in quest'ultima, sono stati inclusi gli eventuali RCT o studi osservazionali pubblicati successivamente);
2. singoli RCT o studi osservazionali in assenza di revisioni sistematiche.

Le prove di efficacia sono state presentate, per ogni quesito, in forma di scheda sinottica comprendente un testo con descrizione dei singoli studi ed una tabella riassuntiva dei dati utili per la formulazione del giudizio di qualità, relativamente ad ogni esito. Per ogni studio sono state riportate le informazioni su validità e trasferibilità, ed i risultati, specificando numerosità campionaria e stime delle misure con relativi intervalli di confidenza.

**VALUTAZIONE DELLA QUALITÀ DELLE PROVE PER CIASCUN OUTCOME**

Il metodo GRADE prevede che nel valutare la qualità metodologica degli studi venga conside-

rata, unitamente al disegno dello studio, anche la presenza di fattori di indebolimento o rafforzamento. La qualità metodologica viene espressa secondo un sistema a 4 livelli: "alto", "moderato", "basso" e "molto basso". Il livello iniziale di qualità metodologica viene definito "alto" per gli RCT e "basso" per gli studi osservazionali. Da qui si può passare a livelli di qualità più bassi o più alti soppesando eventuali fattori di indebolimento (difetti di conduzione, eterogeneità dei risultati, ridotta trasferibilità dei risultati, imprecisione dei risultati, bias di pubblicazione) e di rafforzamento (forte associazione causale, prova di gradiente dose-risposta, controllo dei fattori confondenti) (vedi tabella 1.2).

**VALUTAZIONE DELLA QUALITÀ COMPLESSIVA DELLE PROVE PER CIASCUN QUESITO**

Nell'ambito di ciascun quesito si possono avere studi dotati di livelli qualitativi differenti. Secondo le indicazioni del metodo GRADE, per ogni quesito va definito un livello complessivo di qualità delle prove. Adottando un approccio molto conservativo, il metodo prevede che il livello complessivo di qualità delle prove coincida con quello dello studio dotato di qualità più bassa.

**BILANCIO DEI BENEFICI E RISCHI ASSOCIATI A CIASCUN INTERVENTO**

Secondo il metodo GRADE, la forza con cui raccomandare o non raccomandare l'attuazione di un intervento deve tener conto, oltre che della qualità complessiva delle prove di efficacia (punti 5 e 6), anche del bilancio tra il beneficio prodotto dall'intervento ed il rischio, in termini di effetti avversi. Nella valutazione del bilancio benefici/rischi sono stati considerati i seguenti fattori: rilevanza clinica e rischio di base dell'esito scelto, dimensione e precisione della stima dell'effetto dell'intervento. La procedura di bilancio benefici/rischi è avvenuta contestualmente alla procedura di definizione della forza delle raccomandazioni (vedi punto 8).

**DEFINIZIONE DELLA FORZA DELLE RACCOMANDAZIONI**

Per ciascuno dei 6 interventi è stata formulata una raccomandazione, la cui forza è stata espres-

**TABELLA 1.2 – CRITERI DI VALUTAZIONE DI QUALITÀ METODOLOGICA SECONDO IL METODO GRADE (ATKINS 2004)**

QUALITÀ DELLE PROVE	DISEGNO DELLO STUDIO	ABBASSARE IL PUNTEGGIO SE*	ALZARE IL PUNTEGGIO SE*
<b>Alta</b>	Studio randomizzato	<b>Qualità dello studio:</b> -1 Limitazioni gravi -2 Limitazioni molto gravi	<b>Associazione:</b> +1 Forte** +2 Molto forte***
<b>Moderata</b>			+1 Evidenza di <b>gradiente dose-risposta</b>
<b>Bassa</b>	Studio osservazionale	-1 <b>Eterogeneità</b> maggiore	+1 Tutti i fattori confondenti plausibili avrebbero ridotto l'effetto
<b>Molto bassa</b>	Ogni altra evidenza	<b>Trasferibilità:</b> -1 Qualche incertezza -2 Incertezza maggiore  -1 <b>Dati dispersi o imprecisi</b>  -1 Alta probabilità di bias di pubblicazione	

\*1 = aumentare o abbassare di un grado (ad esempio da alto a intermedio)

2 = aumentare o abbassare di due gradi (ad esempio da alto a basso)

\*\*Un rischio relativo statisticamente significativo >2 (<0,5), basato su evidenze coerenti da due o più studi osservazionali, senza possibili fattori confondenti

\*\*\*Un rischio relativo statisticamente significativo >5 (<0,2) basato su evidenza diretta senza gravi problemi di validità

sa dal gruppo di lavoro multidisciplinare in sessione plenaria, dopo valutazione delle sintesi della qualità delle prove e dei risultati. Le raccomandazioni sono state formulate secondo la seguente dizione:

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

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

### Bibliografia

- Atkins D, Best D, Briss PA, Eccles M, Falck-Ytter Y, Flottorp S et al. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 2004; 328: 1490-1494.

- Atkins D, Briss PA, Eccles M, Flottorp S, Guyatt GH, Harbour RT et al. Systems for grading the quality of evidence and the strength of recommendations II: pilot study of a new system. *BMC Health Serv Res* 2005; 5: 25.
- Glenton C, Underland V, Kho M, Pennick V, Oxman AD. Summaries of findings, descriptions of interventions, and information about adverse effects would make reviews more informative. *J Clin Epidemiol* 2006; 59: 770-778.
- Schünemann HJ, Fretheim A, Oxman AD. Improving the use of research evidence in guideline development: 9. Grading evidence and recommendations. *Health Research Policy and Systems* 2006, 4: 21; doi: 10.1186/1478-4505-4-21.
- Schünemann HJ, Hill SR, Kakad M, Bellamy R, Uyeki TM, Hayden FG et al. WHO Rapid Advice Guidelines for pharmacological management of sporadic human infection with avian influenza A (H5N1) virus. *Lancet Infect Dis* 2007; 7: 21-31.

### Banche dati consultate per la ricerca sistematica

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

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

### Termini utilizzati nella ricerca sistematica

Per ognuno dei quesiti clinici è stata disegnata una specifica strategia di ricerca. La ricerca è stata lanciata sulla Cochrane Library (CDSR, DARE, CENTRAL) e MEDLINE utilizzando gli stessi termini. Per la banca dati EMBASE, avendo quest'ultima differente terminologia di indicizzazione e sintassi di consultazione, si è proceduto ad un adattamento delle strategie utilizzate per le precedenti banche dati. Non è stato applicato nessun limite temporale. Le banche dati sono state consultate una prima volta nel luglio 2006. Una seconda verifica è stata effettuata il 27 marzo 2007 allo scopo di includere eventuali pubblicazioni più recenti.

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

**Quesito 1.****Controllo intensivo dell'emoglobina glicata per la riduzione della frequenza delle complicanze microvascolari**

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

**Quesito 1.**

**Controllo intensivo dell'emoglobina glicata per la riduzione della frequenza delle complicanze macrovascolari**

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

**Quesito 2.****Riduzione della colesterolemia per la riduzione della frequenza degli eventi cardiovascolari**

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

**Quesito 3.**

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

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

**Quesito 4.****Valutazione periodica del piede diabetico ed educazione del paziente per la riduzione della frequenza delle amputazioni**

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

**Quesito 5.**

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

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

**Quesito 6.****Modifiche degli stili di vita per il miglioramento del controllo metabolico e dei fattori di rischio cardiovascolare****Stile di vita: dieta**

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

**Stile di vita: esercizio fisico**

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

## Appendice 3

# Evidenze e raccomandazioni – Tavole sinottiche

### Quesito 1

Il controllo intensivo dell'emoglobina glicata (HbA1c) riduce l'incidenza delle complicanze micro- e macrovascolari negli adulti con diabete mellito tipo 2?

#### COMPLICANZE MICROVASCOLARI

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

- efficacia controllo glicemico su *tutte le complicanze microvascolari*
- efficacia controllo glicemico su *retinopatia*
- efficacia controllo glicemico su *nefropatia*
- efficacia controllo glicemico su *microalbuminuria*
- efficacia controllo glicemico su *neuropatia*.

Non sono state reperite revisioni sistematiche sull'efficacia del controllo intensivo dell'HbA1c nel ridurre le complicanze microvascolari del diabete mellito tipo 2. Sono stati identificati 5 RCT [UKPDS 33 1998, UKPDS 34 1998, Shichiri 2000, Gaede 1999, Gaede 2003] ed 1 studio osservazionale prospettico di coorte [Retnakaran 2006].

L'RCT UKPDS 33 [UKPDS 33 1998] ha confrontato il trattamento intensivo rispetto a quello convenzionale in pazienti con nuova diagnosi di diabete mellito tipo 2. Il trattamento convenzionale era costituito da suggerimenti dietetici

con lo scopo di mantenere la glicemia a digiuno al di sotto di 270 mg/dL; in assenza del raggiungimento di tale obiettivo veniva aggiunto un trattamento farmacologico (assegnato in maniera randomizzata a sulfoniluree o insulina). Il trattamento intensivo prevedeva, oltre ai suggerimenti dietetici, la somministrazione immediata di un farmaco (insulina o sulfoniluree ed eventualmente in aggiunta metformina), con lo scopo di mantenere la glicemia a digiuno al di sotto di 110 mg/dL. La ricerca di eventuali differenze tra trattamento convenzionale e intensivo è stata effettuata in relazione a outcome aggregati (tra i quali le complicanze microvascolari: retinopatia con fotocoagulazione, emorragia vitreale, insufficienza renale fatale e non), singoli outcome clinici (tra i quali l'insufficienza renale) e outcome surrogati (tra i quali retinopatia e neuropatia).

Alla partenza dello studio la popolazione era così costituita: 81% pazienti di etnia caucasica, 61% uomini, età media 53 anni, BMI medio 27,5, 31% fumatori, 20% sedentari, livello medio di glicemia a digiuno di 144 mg/dL, HbA1c 7,1%, colesterolo totale 205 mg/dL, terapia anti-ipertensiva nel 25% dei soggetti, presenza di retinopatia nel 36%, proteinuria nel 2%. La durata mediana del follow-up è stata di 11,1 anni.

Lo studio ha dimostrato che il trattamento intensivo produce una RRR del 12% (IC 95% 1-21) rispetto al trattamento convenzionale relativamente all'insorgenza di qualsiasi evento legato al diabete. Rispetto all'insorgenza di complicanze

microvascolari l'RR è risultato di 0,75 (IC 95% 0,60-0,93) a favore del trattamento intensivo; il contributo maggiore a tale risultato era dato dal minore numero di fotocoagulazioni retiniche nel gruppo a terapia intensiva. Pur con un trend a favore del trattamento intensivo, non sono state osservate differenze significative tra il gruppo di trattamento intensivo e quello convenzionale relativamente al rischio di sviluppare insufficienza renale (RR 0,73; IC 95% 0,25-2,14) o microalbuminuria (RR 0,70; IC 95% 0,46-1,07).

Lo studio è stato condotto in aperto; tuttavia è fatto esplicito riferimento ad una rilevazione in cieco dell'esito "retinopatia".

Nell'ambito UK Prospective Diabetes Study è stato condotto un RCT in aperto (UKPDS 34 1998) che ha confrontato il trattamento intensivo con metformina con quello convenzionale in pazienti con nuova diagnosi di diabete mellito tipo 2 e sovrappeso (maggiorazione del peso del 120% rispetto al peso ideale). Il trattamento convenzionale era il medesimo dello studio UKPDS 33 [UKPDS 33 1998] (vedi sopra); il trattamento intensivo prevedeva, oltre ai suggerimenti dietetici, la somministrazione immediata di metformina (ed eventuale aggiunta di glibenclamide ed insulina), con lo scopo di mantenere la glicemia a digiuno al di sotto di 110 mg/dL. L'outcome primario dello studio era il verificarsi di qualsiasi evento clinico correlato al diabete, mortalità da diabete, mortalità totale. Tra gli outcome secondari era considerato l'insieme delle complicanze microvascolari (retinopatia richiedente fotocoagulazione, emorragia vitreale, insufficienza renale fatale e non).

Alla partenza dello studio la popolazione era costituita per l'85% da pazienti di etnia caucasica, 46% uomini, età media 53 anni, BMI medio 31, fumatori 25%, consumatori abituali di alcolici 15%, sedentari 26%, con un livello medio di glicemia a digiuno di 144 mg/dL, livello medio di HbA1c di 7,2%, 209 mg/dL di colesterolo totale, terapia anti-ipertensiva nel 34% dei soggetti, retinopatia nel 35%, proteinuria nel 2,5%. La durata mediana del follow-up è stata di 10,7 anni. Lo studio ha dimostrato che, rispetto al trattamento convenzionale, il trattamento intensivo con metformina produce una RRR del 32% (IC

95% 13-42) di eventi clinici legati al diabete. Relativamente all'insorgenza di complicanze microvascolari i risultati dello studio non hanno mostrato differenze significative tra trattamento intensivo e trattamento convenzionale: RR di tutte le complicanze microvascolari 0,71 (IC 95% 0,43-1,19); RR di insufficienza renale 1,14 (IC 95% 0,09-14,94).

Come lo studio precedente, anche lo UKPDS 34 è stato condotto in aperto; tuttavia il protocollo prevedeva una rilevazione in cieco dell'esito "retinopatia".

Sulla stessa coorte di diabetici di prima diagnosi, inclusi nello studio UKPDS 74 [Retnakaran 2006], è stata condotta una serie di analisi post-hoc per verificare i fattori predittivi di albuminuria o di insufficienza renale a 15 anni dall'arruolamento. L'HbA1c è risultato essere un fattore predittivo indipendente di microalbuminuria (HR 1,08; IC 95% 1,03-1,22) e macroalbuminuria (HR 1,10; IC 95% 1,02-1,18), ma non di insufficienza renale.

L'RCT giapponese in aperto "Kumamoto" [Shichiri 2000] ha confrontato il trattamento intensivo rispetto a quello convenzionale in pazienti con diabete mellito tipo 2, già in terapia non intensiva con insulina. Il trattamento convenzionale prevedeva insulina (1 o 2 volte al giorno) con lo scopo di mantenere la glicemia a digiuno al di sotto di 140 mg/dL; il trattamento intensivo prevedeva l'uso di insulina (più di 2 volte al giorno) con lo scopo di mantenere, oltre ai parametri glicemici, anche l'HbA1c inferiore a 7,0%. L'outcome primario dello studio era la comparsa/peggioramento di retinopatia (valutata mediante una scala a 19 punti), nefropatia e neuropatia. Alla partenza dello studio la popolazione è stata randomizzata in maniera stratificata (tenendo conto della presenza/assenza all'arruolamento di retinopatia e/o nefropatia). Altre caratteristiche della popolazione erano le seguenti: etnia giapponese, 48% uomini, età media 49 anni, BMI medio tra 19 e 21, livello medio di HbA1c 9,0%, durata media di malattia diabetica tra 6 e 10 anni. La durata del follow-up è stata di 8 anni.

L'RRR di sviluppo o peggioramento della retinopatia era 62% (IC 95% non specificati) e della nefropatia da 67% (microalbuminuria) a 100% (macroalbuminuria) (IC 95% non specificati) a

favore del trattamento intensivo. È stato inoltre osservato un miglioramento statisticamente significativo della velocità di conduzione del nervo mediano e della sensibilità vibratoria ( $p < 0,05$ ; dati numerici riportati solo in figura).

L'RCT danese in aperto STENO 2 [Gaede 1999, Gaede 2003] ha confrontato gli effetti di un trattamento intensivo multifattoriale rispetto a quello convenzionale in pazienti con diabete mellito tipo 2 e microalbuminuria. Il trattamento intensivo multifattoriale comprendeva, oltre ad interventi sugli stili di vita (dieta, esercizio fisico, astensione dal fumo) ed aggiunta costante di farmaci per il controllo dei fattori di rischio vascolare (ace-inibitori o antagonisti del recettore-angiotensina II, fibrati, statine, aspirina, supplementazione plurivitaminica antiossidante), anche l'obiettivo di mantenere con ipoglicemizzanti orali o insulina l'HbA1c al di sotto di 6,5%. Il trattamento convenzionale era quello praticato dagli MMG, secondo le indicazioni dell'Associazione Medica Danese, con lo scopo di mantenere gli stessi fattori di rischio vascolari all'interno di parametri meno stringenti, tra cui l'HbA1c al di sotto di 7,5%.

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

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

Dopo un follow up medio di 7,8 anni lo studio ha dimostrato che un approccio multifatto-

riale consente una RRR di malattia cardiovascolare pari al 53% (IC 95% 27%-76%).

Gli RR del peggioramento della nefropatia, retinopatia, neuropatia disautonomica e neuropatia periferica sono risultati rispettivamente 0,39 (IC 95% 0,17-0,87), 0,42 (IC 95% 0,21-0,86), 0,37 (IC 95% 0,18-0,89) e 1,09 (IC 95% 0,54-2,22).

Pur avendo reclutato solamente pazienti con diabete mellito tipo 1, lo studio DCCT [DCCT 1993] merita un cenno in quanto ha confrontato l'impatto di una strategia terapeutica intensiva e di una strategia convenzionale sulla comparsa o sul peggioramento di retinopatia e nefropatia in 1441 pazienti (726 in prevenzione primaria e 715 in prevenzione secondaria). In questo RCT i pazienti sono stati randomizzati a terapia convenzionale (1-2 somministrazioni quotidiane di insulina con monitoraggio quotidiano di glicemia e glicosuria) o a una strategia terapeutica intensiva (somministrazioni di insulina pluriquotidiane, per via sottocutanea o mediante pompa, dieta ed esercizio fisico, e un auto-monitoraggio pluriquotidiano della glicemia) finalizzata a raggiungere livelli ottimali di glicemia e HbA1c.

Dopo un follow up medio di 6,5 anni, per la comparsa di un evidente beneficio associato alla terapia intensiva, lo studio DCCT è stato interrotto prematuramente, offrendo anche ai pazienti del braccio in trattamento convenzionale la possibilità di essere sottoposti a trattamento intensivo. Nella coorte in prevenzione primaria l'RR di sviluppare retinopatia è stato del 76% (IC 95% 62-85) a favore della terapia intensiva, mentre nella coorte in prevenzione secondaria l'RR di progressione della retinopatia è stato del 54% (IC 95% 39-66). L'RR di sviluppare microalbuminuria e albuminuria è stato rispettivamente del 39% (IC 95% 21-52) e del 54% (IC 95% 19-74) nelle due coorti combinate.

Lo studio ha mostrato l'esistenza di un gradiente dose-risposta tra concentrazione di HbA1c e rischio di retinopatia e nefropatia, dimostrando che il trattamento intensivo riduce il rischio attraverso una correzione della glicemia (ogni riduzione del 10% del valore dell'HbA1c era associata a una RRR di retinopatia del 39% e di nefropatia del 25%) [EDIC 2002].

L'RCT è stato seguito da una fase osservazionale denominata EDIC (Epidemiology of Diabe-

tes Interventions and Complications), il cui scopo era di verificare la persistenza nel tempo dei benefici osservati a carico dei pazienti trattati intensivamente. Il 95% (N=1375) dei pazienti precedentemente reclutati nel DCCT ha volontariamente deciso di partecipare allo studio EDIC. Dopo 4 anni di follow up i benefici derivati da un trattamento intensivo erano ancora visibili. La progressione della retinopatia mostrava una riduzione dell'odds che andava dal 66% (IC 95% 26-84) al 77% (IC 95% 45-91), secondo il tipo di indicatore di esito considerato, a favore della coorte che durante la fase controllata dello studio DCCT era stata trattata intensivamente, rispetto a chi era stato sottoposto a trattamento convenzionale. Le riduzioni degli odds per lo sviluppo di microalbuminuria e albuminuria erano rispettivamente del 53% (IC 95% 26-70) e dell'86% (IC 95% 60-95) [EDIC 2000, EDIC 2002].

#### OUTCOME

##### OUTCOME: TUTTE LE COMPLICANZE MICROVASCOLARI

Lo studio UKPDS 33 [UKPDS 33 1998] (N=3867 pazienti) ha riportato una RRR di sviluppare globalmente le complicanze microvascolari pari a 25% (IC 95% 7-40), una ARR di 2,8 per 1000 pazienti/anno (NNT 357). Lo studio UKPDS 34 [UKPDS 34 1998] (N=753 pazienti) non ha mostrato differenze significative sull'esito tra trattamento convenzionale e metformina.

##### OUTCOME: RETINOPATIA

Tre RCT [UKPDS 33 1998, Shichiri 2000, Gaede 2003] (N=4137 pazienti) hanno riportato una riduzione significativa del rischio di sviluppare la retinopatia (min 21%; IC 95% 0-37 – max 62%; IC 95% non riportati).

##### OUTCOME: NEFROPATIA

Un RCT [Gaede 2003] (N=160 pazienti) che ha reclutato solamente diabetici con microalbuminuria ha riportato una significativa RRR di sviluppare la nefropatia (61%; IC 95% 23-83).

Gli studi UKPDS 33 [UKPDS 33 1998] (N=3867 pazienti) e UKPDS 34 [UKPDS 34 1998] (N=753 pazienti) non hanno mostrato differenze significative.

##### OUTCOME: MICROALBUMINURIA

Lo studio "Kumamoto" [Shichiri 2000] (N=110 pazienti) ha mostrato una RRR statisticamente significativa di sviluppare microalbuminuria nel braccio sottoposto a trattamento intensivo (67%; IC 95% non riportati).

L'analisi post-hoc UKPDS 74 [Retnakaran 2006] (N=4031 pazienti) ha mostrato una riduzione significativa del rischio in relazione alla modificazione dell'HbA1c. Per ogni aumento di HbA1c di 1 punto percentuale, il rischio di microalbuminuria aumentava dell'8% (IC 95% 3-12).

Lo studio UKPDS 33 [UKPDS 33 1998] (N=3867 pazienti) non ha invece dimostrato differenze significative tra trattamento intensivo e convenzionale.

##### OUTCOME: NEUROPATIA PERIFERICA

Un RCT [UKPDS 33 1998] (N=3867 pazienti) ha riportato una RRR significativa di sviluppare o aggravare la neuropatia periferica nel gruppo sottoposto a terapia intensiva (40%; IC 95% 6-61).

Lo studio STENO 2 [Gaede 2003] (N=160 pazienti) ha riportato benefici significativi a favore di un trattamento intensivo solo relativamente alla neuropatia disautonomica (RRR 63%; IC 95% 21-82), ma non relativamente a quella periferica.

Un RCT [Shichiri 2000] (N=110 pazienti) ha riportato un miglioramento della neuropatia periferica espressa in termini di differenza tra medie di aumento della velocità di conduzione motoria e sensitiva nel gruppo sottoposto a trattamento intensivo. Tuttavia le misure di associazione e i relativi IC non vengono riportati, rendendo impossibile la tabulazione nelle tavole sinottiche.

##### COMPLICANZE MACROVASCOLARI

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

- efficacia controllo glicemico su *infarto miocardico*
- efficacia controllo glicemico su *mortalità cardiovascolare*.

Abbiamo trovato tre revisioni sistematiche [Huang 2001, Stettler 2006, Selvin 2004] sull'efficacia del controllo glicemico intensivo nel ri-

durre le complicanze macrovascolari del diabete mellito tipo 2. Due di queste [Huang 2001, Stettler 2006] hanno incluso RCT e la terza [Selvin 2004] studi osservazionali di coorte.

La metanalisi di Huang [Huang 2001], con bibliografia aggiornata al 2000, ha quantificato l'effetto su eventi cardiovascolari di diversi interventi intensivi (abbassamento dei livelli di colesterolo, pressione arteriosa e glicemia) rispetto a interventi convenzionali in pazienti con diabete mellito tipo 2. Per quanto riguarda gli interventi sulla glicemia, sono stati inclusi cinque RCT (N=5159 pazienti in totale), di cui 4 di prevenzione primaria (N=4539 pazienti) ed 1 di prevenzione secondaria (N=620 pazienti). In 3 studi erano a confronto trattamenti intensivi con trattamenti convenzionali, entrambi di lunga durata; un altro studio considerava un trattamento intensivo versus placebo, ed un ultimo studio confrontava un trattamento intensivo e convenzionale applicati nel breve periodo. I pazienti erano in prevalenza maschi, di età media di 55 anni. Rispetto all'esito mortalità cardiovascolare, la metanalisi ha mostrato un vantaggio del trattamento intensivo rispetto al convenzionale nei pazienti in prevenzione secondaria (RR 0,47; IC 95% 0,24-0,92) ma non negli individui in prevenzione primaria (RR 0,94; IC 95% 0,78-1,14). Rispetto all'esito infarto miocardico, non è stato osservato un vantaggio del trattamento intensivo rispetto al convenzionale in entrambi i gruppi di pazienti (prevenzione primaria e secondaria RR 0,89; IC 95% 0,76-1,05 e 0,99; IC 95% 0,68-1,44). Non è stato riportato il calcolo della eterogeneità statistica tra gli studi.

La metanalisi di Stettler [Stettler 2006] ha quantificato l'effetto su qualsiasi evento macrovascolare degli interventi intensivi di controllo della glicemia rispetto a interventi convenzionali in pazienti con diabete di tipo 1 e di tipo 2. Rispetto alla revisione precedente sono stati applicati criteri più stringenti, in particolare includendo solo studi con follow-up minimo di 2 anni e raccolta del dato della HbA1c. Sono stati perciò inclusi tre RCT (già inclusi nella precedente revisione), tutti con individui in prevenzione primaria. L'esito considerato era "qualsiasi evento cardiaco". Anche in questo caso non è stato osservato un vantaggio del trattamento intensivo rispetto al convenzionale (RR 0,91; IC 95% 0,80-1,03). Non era presente etero-

geneità statistica tra gli studi. La meta-regressione con inclusione dei livelli di HbA1c non ha dimostrato per i pazienti con diabete mellito tipo 2 l'associazione della riduzione di tale fattore con l'esito "qualsiasi evento macrovascolare" (presente invece nei pazienti diabetici di tipo 1). Poiché tale revisione non ha considerato alcun esito tra quelli prescelti per le presenti raccomandazioni, è stata esclusa dalle tavole sinottiche.

La metanalisi di Selvin [Selvin 2004], con bibliografia aggiornata al 2003, ha incluso 10 studi prospettici di coorte in pazienti con diabete mellito tipo 2 ed ha valutato l'influenza dell'HbA1c come fattore prognostico per eventi cardiovascolari, indifferentemente dal trattamento applicato. Gli studi presentavano alcuni elementi di eterogeneità: collocazione geografica (USA, Gran Bretagna, Italia, Nuova Zelanda, Svezia, Germania, Finlandia, Danimarca), numerosità campionaria (da meno di 100 pazienti a più di 5000), metodi di misurazione della HbA1c (5 su 10 studi ha utilizzato la metodica HPLC - High-Performance Liquid Chromatography; in 2 casi non è specificato il metodo). Rispetto all'esito evento miocardico ischemico si è osservato un RR di 1,13 (IC 95% 1,06-1,20) associato all'aumento dell'HbA1c; rispetto all'esito evento cardiaco fatale si è osservato un rischio relativo di 1,16 (IC 95% 1,07-1,26). Per tali risultati è stata osservata eterogeneità statistica.

Non incluso nella precedente metanalisi di RCT è lo studio STENO 2 [Gaede 2003] (vedi sopra per caratteristiche cliniche). L'RR di evento cardiovascolare era 0,54 (IC 95% 0,34-0,86) a favore del gruppo con trattamento intensivo. Non si è evidenziata differenza significativa nel rischio di eventi cardiovascolari fatali (RR 1,00; IC 95% 0,37-2,72).

Non incluso nella precedente metanalisi di studi osservazionali è lo studio sull'influenza dell'HbA1c come fattore prognostico per eventi cardiovascolari fatali, indipendentemente dal trattamento, condotto in un sottogruppo di pazienti della coorte UKPDS che durante lo studio hanno presentato un IMA (studio UKPDS 66) [Stevens 2004]. Lo studio ha incluso 597 pazienti con le seguenti caratteristiche cliniche: range di frequenza dei pazienti di etnia caucasica 86-94%, maschi 44-67%, età media 55-59 anni, BMI medio 26,2-27,6, fumatori 31-39%, sedentari 19-23%, HbA1c

6,25-6,68%. L'analisi post-hoc multivariata, condotta dopo una durata mediana di 7 anni di follow-up, ha rilevato un OR di 1,17 (IC 95% 1,03-1,32) per il rischio di IMA fatale all'aumento di 1 punto percentuale di HbA1c. La variazione dell'HbA1c non viene posta in relazione al tipo di intervento (intensivo o convenzionale) effettuato.

#### OUTCOME

##### OUTCOME: MORTALITÀ CARDIOVASCOLARE

Quattro studi (N=4539 pazienti) su 5 non hanno mostrato una riduzione significativa della mortalità cardiovascolare in prevenzione primaria. Uno studio su 5 (N=620 pazienti) ha riportato una riduzione significativa della mortalità cardiovascolare in prevenzione secondaria (NNT= 23 pazienti/anno (IC 95% 12-209)) [Huang 2001]. Lo studio STENO 2 [Gaede 2003] (tot. 160 pazienti) non ha mostrato effetti significativi.

Cinque studi di coorte (N=3042 pazienti) inclusi nella metanalisi di Selvin [Selvin 2004] hanno mostrato un aumento significativo della mortalità cardiovascolare per ogni aumento di HbA1c di 1 punto percentuale (pooled RR 1,16; IC 95% 1,07-1,26; min: 1,10 IC95% 1,04-1,17; max: 1,62 IC95% 1,03-2,54).

##### OUTCOME: INFARTO MIOCARDICO

Tre studi (N=4130 pazienti) su 5 non hanno mostrato una riduzione significativa del rischio di sviluppare IMA in prevenzione primaria. Uno studio su 5 (N=620 pazienti) non ha mostrato una riduzione del rischio di sviluppare IMA in prevenzione secondaria [Huang 2001].

Lo studio STENO 2 (N=160 pazienti) ha mostrato una riduzione significativa del rischio di infarto miocardico in diabetici microalbuminurici (NNT=7 pazienti/anno; IC 95% 4-22) [Gaede 2003].

L'analisi post-hoc UKPDS 66 (N=597 pazienti) ha mostrato una riduzione significativa del rischio di infarto miocardico fatale: ogni aumento di 1 punto percentuale di HbA1c è associato al rischio di IMA fatale con un OR di 1,17 (IC 95% 1,03-1,32) [Stevens 2004].

#### EFFETTI AVVERSI

Quattro RCT [UKPDS 33 1998, UKPDS 34 1998, Shichiri 2000, Gaede 2003], descritti in precedenza, confrontano il trattamento intensivo ri-

spetto al trattamento convenzionale riportando informazioni relative a episodi di ipoglicemia. I risultati degli studi, basati su un numero di eventi molto basso, sono eterogenei.

Lo studio UKPDS 33 [UKPDS 33 1998] ha rilevato un RR di episodi maggiori di ipoglicemia di 2,06 (IC 95% 0,95-4,46) a sfavore del trattamento intensivo (NNH 135, IC 95% 69-2411).

Lo studio UKPDS 34 [UKPDS 34 1998] non ha mostrato una differenza di rischio di episodi maggiori di ipoglicemia tra i 2 gruppi (RR 0,80; IC 95% 0,13-4,77).

Lo studio "Kumamoto" [Shichiri 2000] non ha rilevato episodi maggiori di ipoglicemia.

Lo studio STENO 2 [Gaede 2003] non ha mostrato differenze statisticamente significative nella frequenza di eventi ipoglicemici (maggiori o minori) nei due bracci di intervento.

### Raccomandazione 1

Il trattamento intensivo mirato ad ottimizzare i valori di HbA1c è raccomandato negli adulti con diabete mellito tipo 2.

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

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

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

\* Indicatore di danno d'organo e di rischio di complicanze micro e macrovascolari utilizzato come outcome negli studi analizzati.

**Nota:** Non ci sono prove che la terapia insulinica intensiva induca la comparsa di retinopatia in pazienti senza lesioni al fondo oculare. Tuttavia, sono stati segnalati casi di progressione di retinopatia non proliferante grave a retinopatia proliferante in relazione a un rapido miglioramento del controllo glicemico [Klein 1994, DCCT 1998, Tovi 1998].

L'eventualità descritta deve indurre a prestare massima attenzione nell'approccio terapeutico ai diabetici con retinopatia non proliferante avanzata e, più in generale, in tutti i casi di complicanze retiniche con elevato potenziale evolutivo. È consigliato stadiare e, se indicato, trattare la retinopatia prima di iniziare una strategia terapeutica mirata a un management intensivo della HbA1c.

## Bibliografia

- Gaede P, Vedel P, Larsen N, Jensen GV, Parving HH, Pedersen O. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2003; 348: 383-393.
- Gaede P, Vedel P, Parving HH, Pedersen O. Intensified multifactorial intervention in patients with type 2 diabetes mellitus and microalbuminuria: the Steno type 2 randomised study. *Lancet* 1999; 353: 617-622.
- Huang ES, Meigs JB, Singer DE. The Effect of Interventions to Prevent Cardiovascular Disease in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Am J Med* 2001; 111: 633-642.
- Klein R, Klein B, Moss S, Cruickshanks K. Relationship of hyperglycemia to the long-term incidence and progression of diabetic retinopathy. *Arch Intern Med* 1994; 154: 2169-2178.
- Retnakaran R, Cull CA, Thorne KI, Adler AI, Holman RR for the UKPDS study group. Risk Factors for Renal Dysfunction in Type 2 Diabetes: UK Prospective Diabetes Study 74. *Diabetes* 2006; 55: 1832-1839.
- Selvin E, Marinopoulos S, Berkenblit G, Rami T, Brancati FL, Powe NR, Golden SH: Meta-analysis: glycosylated hemoglobin and cardiovascular disease in diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 2004; 141: 421-431.
- Shichiri M, Kishikawa H, Ohkubo Y, Wake N. Long-term results of the Kumamoto Study on optimal diabetes control in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2000 Apr; 23 Suppl 2: B21-9.
- Stettler C, Allemann S, Juni P, Cull CA, Holman RR, Egger M, Krahenbuhl S, Diem P. Glycemic control and macrovascular disease in types 1 and 2 diabetes mellitus: Meta-analysis of randomized trials. *Am Heart J* 2006; 152: 27-38.
- Stevens RJ, Coleman RL, Adler AI, Stratton IM, Matthews DR, Holman RR. UKPDS 66 Risk Factors for Myocardial Infarction Case Fatality and Stroke Case Fatality in Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27: 201-207.
- The Diabetes Control and Complications Trial Research Group - DCCT. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993; 329(14): 977-986.
- The Diabetes Control and Complications Trial Research Group - DCCT. Early worsening of diabetic retinopathy in the Diabetes Control and Complications Trial. *Arch Ophthalmol* 1998; 116(7): 874-886.
- The Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group - EDIC. Retinopathy and nephropathy in patients with type 1 diabetes four years after a trial of intensive therapy. *N Engl J Med* 2000; 342(6): 381-389.
- Tovi J, Ingemansson SO, Engfeldt P. Insulin treatment of elderly type 2 diabetic patients: effects on retinopathy. *Diabetes Metab* 1998; 24(5): 442-447.
- UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33) [published correction appears in *Lancet* 1999; 354: 602]. *Lancet* 1998; 352: 837-853.
- UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group: Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet* 1998; 352: 854-865.
- Writing Team for the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group - EDIC. Effect of intensive therapy on the microvascular complications of type 1 diabetes mellitus. *JAMA* 2002; 287(19): 2563-2569.

**GRADE tavole sinottiche**

**Autori:** AVC, FN, LV

**Data:** Febbraio 2007

**QUESITO 1: il controllo intensivo dell'emoglobina glicata (HbA1c) riduce l'incidenza delle complicanze microvascolari negli adulti con diabete mellito tipo 2?**

**Paziente o popolazione:** adulti con diabete mellito tipo 2

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

**Durata media del follow up:** 8-15 anni

**RCT e studi osservazionali:**

- Gaede P, Vedel P, Larsen N, Jensen GV, Parving HH, Pedersen O. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med 2003; 348: 383-393.

**VALUTAZIONE DELLA QUALITÀ**

STUDI (REF.)	DISEGNO DELLO STUDIO	DIFETTI DI CONDUZIONE	ETERogeneITÀ (TRA GLI STUDI)	TRASFERIBILITÀ	ALTRE CONSIDERAZIONI
<b>Tutte le complicanze microvascolari</b>					
UKPDS 33 1998	RCT	Nessuno <sup>1</sup>	Minore <sup>8</sup>	Nessuna incertezza <sup>5</sup>	Nessuna
UKPDS 34 1998	RCT	Nessuno <sup>1</sup>	Minore <sup>3</sup>	Nessuna incertezza <sup>5</sup>	Nessuna
<b>Retinopatia</b>					
UKPDS 33 1998	RCT	Nessuno <sup>1</sup>	Nessuna	Nessuna incertezza <sup>5</sup>	Nessuna
Gaede 2003 STENO 2	RCT	Nessuno <sup>1</sup>	Nessuna	Minore incertezza <sup>6,9</sup>	Nessuna
Shichiri 2000	RCT	Gravi limitazioni <sup>1,2</sup>	Nessuna	Nessuna incertezza	Dati Imprecisi <sup>7</sup>
<b>Nefropatia</b>					
UKPDS 33 1998	RCT	Nessuno <sup>1</sup>	Minore <sup>8</sup>	Nessuna incertezza <sup>5</sup>	Nessuna
UKPDS 34 1998	RCT	Nessuno <sup>1</sup>	Minore <sup>3</sup>	Nessuna incertezza <sup>5</sup>	Nessuna
Gaede 2003 STENO 2	RCT	Nessuno <sup>1</sup>	Minore	Minore incertezza <sup>6,9</sup>	Nessuna
<b>Microalbuminuria</b>					
Shichiri 2000	RCT	Gravi limitazioni <sup>1,2</sup>		Nessuna incertezza	Dati Imprecisi <sup>7</sup>
UKPDS 33 1998	RCT	Nessuno <sup>1</sup>	Minore <sup>8</sup>	Nessuna incertezza <sup>5</sup>	Nessuna
Retnakaran 2006 UKPDS 74	Coorte	Nessuno	Minore	Nessuna incertezza <sup>5</sup>	Prova di gradiente dose-risposta
<b>Neuropatia periferica</b>					
UKPDS 33 1998	RCT	Nessuno <sup>1</sup>	Minore	Nessuna incertezza <sup>5</sup>	Nessuna
Gaede 2003 STENO 2	RCT	Nessuno <sup>1</sup>	Minore <sup>4</sup>	Minore incertezza <sup>6,9</sup>	Nessuna

**NOTE**

1. Studio in aperto con valutazione mascherata degli esiti
2. Manca descrizione del metodo di allocazione ai due bracci; anche la valutazione degli outcome è in aperto
3. Lo studio UKPDS 34 mostra differenze in favore del trattamento intensivo, senza tuttavia raggiungere differenze statisticamente significative
4. Lo studio di Gaede mostra differenze significative in favore del regime di trattamento intensivo solo relativamente alla neuropatia di-sautonomica

- Retnakaran R, Cull CA, Thorne KI, Adler AI, Holman RR for the UKPDS study group. Risk Factors for Renal Dysfunction in Type 2 Diabetes: UK Prospective Diabetes Study 74. *Diabetes* 2006; 55: 1832-1839.
- Shichiri M, Kishikawa H, Ohkubo Y, Wake N. Long-term results of the Kumamoto Study on optimal diabetes control in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2000 Apr; 23 Suppl 2: B21-29.
- UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control

with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33) [published correction appears in *Lancet* 1999; 354: 602]. *Lancet* 1998; 352: 837-853.

- UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group: Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet* 1998; 352: 854-865.

**SOMMARIO DEI RISULTATI**

N. DI PAZIENTI		EFFETTO		
TRATTAMENTO INTENSIVO	TRATTAMENTO CONVENZIONALE	MISURA DI ASSOCIAZIONE (IC 95%)	RRR (IC 95%)	QUALITÀ
2729	1138	RR: 0,75 (0,60-0,93)	25% (-40, -7)	Alta
342	411	NS	-	Alta
2729	1138	RR: 0,79 (0,63-1,00)	21% (0-37)	Alta
80	80	RR: 0,42 (0,21-0,86)	58% (14-79)	Moderata
55	55	RR: 0,38 (non riportati)	62% non riportati	Bassa
2729	1138	NS	-	Alta
342	411	NS	-	Alta
80	80	RR: 0,39 (0,17-0,87)	61% (23-83)	Moderata
55	55	RR: 0,33	67% non riportati	Bassa
2729	1138	NS	-	Alta
N. pz nella coorte: 4031		Peggioramento: RR: 1,08 (1,03-1,12)	Ad ogni +1% HbA1c: +8% (3-12)	Moderata
2729	1138	RR: 0,60 (0,39-0,94)	40% (6-61)	Alta
80	80	Autonomo: RR: 0,37 (0,18-0,79) Periferico: NS	Autonomo: 67% (21-82) Periferico: NS	Moderata

5. Pazienti con diabete tipo 2 neo-diagnosticato
6. Popolazione selezionata (solo pazienti con microalbuminuria)
7. Bassa numerosità campionaria: pre-selezione di 2 coorti di pazienti (prevenzione primaria e secondaria). Randomizzazione all'interno di ognuna delle 2 coorti (circa 25 pazienti per braccio). Non riportati gli IC 95% per le misure di associazione
8. Lo studio UKPDS 33 mostra differenze in favore del trattamento intensivo, senza tuttavia raggiungere differenze statisticamente significative
9. Solo una piccola parte dei pazienti (circa il 16%) ha raggiunto il livello target prefissato di HbA1c (valori <6,5%)

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

**QUESITO 1: il controllo intensivo dell'emoglobina glicata (HbA1c) riduce l'incidenza delle complicanze macrovascolari negli adulti con diabete mellito tipo 2?**

**Paziente o popolazione:** adulti con diabete mellito tipo 2

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

**Durata media del follow up:** 1-12,5 anni

**Revisioni sistematiche, RCT e studi osservazionali:**

## VALUTAZIONE DELLA QUALITÀ

STUDI (REF.)	DISEGNO DELLO STUDIO	DIFETTI DI CONDUZIONE	ETERogeneITÀ (TRA GLI STUDI)	TRASFERIBILITÀ	ALTRE CONSIDERAZIONI
<b>Infarto miocardico</b>					
Huang 2001 Prev Primaria	RS di RCTs 3 studi su 5	Nessuno	Maggiore	Nessuna incertezza	
Huang 2001 Prev Secondaria	RS di RCTs 1 studio su 5	Nessuno	Maggiore	Nessuna incertezza	Nessuna
Gaede 2003 STENO 2	RCT	Nessuno <sup>1</sup>	Maggiore	Minore incertezza <sup>2,10</sup>	Nessuna
<b>Mortalità cardiovascolare</b>					
Huang 2001 Prev Primaria	RS di RCTs 4 studi su 5	Nessuno	Maggiore	Nessuna incertezza	Nessuna
Huang 2001 Prev Secondaria	RS di RCTs 1 studio su 5	Nessuno	Maggiore	Nessuna incertezza	Nessuna
Gaede 2003 STENO 2	RCT	Nessuno <sup>1</sup>	Maggiore	Minore incertezza <sup>2,10</sup>	Nessuna
Selvin 2004	RS di coorti 5 studi su 10	Nessuno	Maggiore	Minore incertezza <sup>3</sup>	Altro <sup>4,6</sup>
Stevens 2004 UKPDS 66	Coorte	Nessuno	Maggiore	Minore incertezza <sup>5</sup>	Altro <sup>6</sup>
<b>Ipglicemia</b>					
Gaede 2003 STENO 2	RCT	Nessuno <sup>1</sup>	Maggiore	Minore incertezza <sup>2,10</sup>	Altro <sup>7</sup>
UKPDS 33 1998	RCT	Nessuno <sup>1</sup>	Maggiore	Nessuna incertezza	Altro <sup>7,9</sup>
UKPDS 34 1998	RCT	Nessuno <sup>1</sup>	Maggiore	Nessuna incertezza	Altro <sup>7</sup>

**NOTE**

1. Studio in aperto con valutazione mascherata degli esiti
2. Popolazione selezionata (solo pazienti con microalbuminuria)
3. Ci sono studi effettuati sia a livello delle cure primarie che in ospedale
4. Possibilità di bias di pubblicazione. I metodi di misurazione della HbA1c variavano fra gli studi
5. Sottopopolazione di diabetici con IMA durante lo studio

- Gaede P, Vedel P, Larsen N, Jensen GV, Parving HH, Pedersen O. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2003; 348: 383-393.
- Huang ES, Meigs JB, Singer DE. The Effect of Interventions to Prevent Cardiovascular Disease in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Am J Med* 2001; 111: 633-642.
- Selvin E, Marinopoulos S, Berkenblit G, Ramo T, Brancati FL, Powe NR, Golden SH. Meta-analysis: glycosylated hemoglobin and cardiovascular disease in diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 2004; 141: 421-431.
- Stevens RJ, Coleman RL, Adler AI, Stratton IM, Matthews DR, Holman RR. UKPDS 66 Risk Factors for Myocardial Infarction Case Fatality and Stroke Case Fatality in Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27: 201-207.

**SOMMARIO DEI RISULTATI**

N. DI PAZIENTI		EFFETTO		
TRATTAMENTO INTENSIVO	TRATTAMENTO CONVENZIONALE	MISURA DI ASSOCIAZIONE (IC 95%)	ARI/NNH/NNT (IC 95%)	QUALITÀ
2859	1271	NS	NS	Moderata
306	314	NS	NS	
80	80	RR: 0,29 (0,11-0,76)	NNT: 7 (4-22)	Moderata
(non specificata numerosità per braccio)	Totale N=4539	NS	NS	Moderata
306	314	RR: 0,47 (0,24-0,92)	NNT per anno: 23 (12-209)	
80	80	NS	NS	Moderata
N° pz nella coorte: 3042		RR: 1,16 (1,07-1,26)	Ad ogni Peggioramento: +1% HbA1c: +16% (7-26)	Bassa
N° pz nella coorte: 597		Peggioramento: OR: 1,17 (1,03-1,32) <sup>8</sup>		Bassa
80	80	NS	NS	Moderata
2729	1138	RR: 2,06 (0,95-4,46)	ARI: 0,8 % (0,01-1,6) NNH: 135 (69-2411)	Alta
342	411	NS	NS	Alta

6. Gradiente dose-risposta
7. Episodi maggiori di ipoglicemia
8. Ad ogni aumento di 1 punto percentuale della HbA1c
9. Stima imprecisa della misura del rischio
10. Solo una piccola parte dei pazienti (circa il 16%) ha raggiunto il livello target prefissato di HbA1c (valori <6,5%)

**Quesito 2**

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

L'RCT danese in aperto STENO 2 [Gaede

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

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

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

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

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

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

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

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

## OUTCOME

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

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

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

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

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

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

#### OUTCOME: INFARTO MIOCARDICO

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

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

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

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

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

#### OUTCOME: ICTUS ISCHEMICO

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

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

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

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

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

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

#### OUTCOME: MORTALITÀ CARDIOVASCOLARE

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

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

#### EFFETTI AVVERSI

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

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

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

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

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

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

## Raccomandazione 2

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

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

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

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

## Bibliografia

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

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

**GRADE tavole sinottiche**

**Autori:** AVC, FN, LV

**Data:** Febbraio 2007

**Durata degli studi:** 3-8 anni

**Revisioni sistematiche e RCT:**

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

**Paziente o popolazione:** adulti con diabete mellito tipo 2

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

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

**VALUTAZIONE DELLA QUALITÀ**

STUDI (REF.)	DISEGNO DELLO STUDIO	DIFETTI DI CONDUZIONE	ETERogeneITÀ (TRA GLI STUDI)	TRASFERIBILITÀ	ALTRE CONSIDERAZIONI
<b>End point composito (infarto miocardico, ictus ischemico, rivascolarizzazione, mortalità vascolare)</b>					
Costa 2006 Prev. primaria	RS di RCT 6/12 studi	Nessuno	Minore <sup>1</sup>	Minore incertezza <sup>2,11</sup>	Altro <sup>6</sup>
Costa 2006 Prev. secondaria	RS di RCT 8/12 studi	Nessuno	Minore <sup>1</sup>	Minore incertezza <sup>2,11</sup>	Altro <sup>6</sup>
Gaede 2003 STENO 2	RCT	Nessuno <sup>3</sup>	Minore <sup>1</sup>	Minore incertezza <sup>2,4</sup>	Nessuna
FIELD 2005	RCT	Nessuno	Minore <sup>1</sup>	Minore incertezza <sup>2</sup>	Nessuna
FIELD 2005 Prev. primaria	RCT	Nessuno	Minore <sup>1</sup>	Minore incertezza <sup>2</sup>	Nessuna
FIELD 2005 Prev. secondaria	RCT	Nessuno	Minore <sup>1</sup>	Minore incertezza <sup>2</sup>	Nessuna
<b>Infarto miocardico</b>					
Costa 2006 Prev. secondaria	RS di RCT 4/12 studi	Nessuno	Minore <sup>8</sup>	Minore incertezza <sup>2,11</sup>	Altro <sup>7</sup>
HPS 2002 Prev. primaria e secondaria	RCT	Nessuno	Minore	Minore incertezza <sup>2</sup>	Nessuna
Gaede 2003 STENO 2	RCT	Nessuno <sup>3</sup>	Minore	Minore incertezza <sup>2,4</sup>	Altro <sup>4</sup>

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

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

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

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

**SOMMARIO DEI RISULTATI**

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

*segue*

(Segue) VALUTAZIONE DELLA QUALITÀ

STUDI (REF.)	DISEGNO DELLO STUDIO	DIFETTI DI CONDUZIONE	ETERogeneITÀ (TRA GLI STUDI)	TRASFERIBILITÀ	ALTRE CONSIDERAZIONI
<b>Infarto miocardico</b>					
Colhoun 2004 CARDS	RCT	Nessuno	Minore	Minore incertezza <sup>2</sup>	Altro <sup>5</sup>
Sever 2005 ASCOT-LLA	RCT	Nessuno <sup>3</sup>	Minore	Minore incertezza <sup>2</sup>	Altro <sup>11</sup>
FIELD 2005	RCT	Nessuno	Minore	Minore incertezza <sup>2</sup>	Nessuna
<b>Ictus ischemico</b>					
Costa 2006 Prev. secondaria	RS di RCT 4/12 studi	Nessuno	Nessuna	Minore incertezza <sup>2,11</sup>	Nessuna
HPS 2002 Prev. primaria e secondaria	RCT	Nessuno	Minore	Minore incertezza <sup>2</sup>	Nessuna
Gaede 2003 STENO 2	RCT	Nessuno <sup>3</sup>	Minore	Minore incertezza <sup>2,4</sup>	Altro <sup>9</sup>
Colhoun 2004 CARDS Prev. primaria	RCT	Nessuno	Minore	Minore incertezza <sup>2</sup>	Altro <sup>5</sup>
Sever 2005 ASCOT-LLA	RCT	Nessuno <sup>3</sup>	Minore	Minore incertezza <sup>2</sup>	Altro <sup>10</sup>
FIELD 2005	RCT	Nessuno	Minore	Minore incertezza <sup>2</sup>	Nessuna
<b>Mortalità cardiovascolare</b>					
Costa 2006 Prev. secondaria	RS di RCT 4/12 studi	Nessuno	Nessuna	Minore incertezza <sup>2,11</sup>	
Gaede 2003 STENO 2	RCT	Nessuno <sup>3</sup>	Nessuna	Minore incertezza <sup>2,4</sup>	Nessuna
Colhoun 2004 CARDS Prev. primaria	RCT	Nessuno	Nessuna	Minore incertezza <sup>2</sup>	Altro <sup>5</sup>
Sever 2005 ASCOT-LLA	RCT	Nessuno <sup>3</sup>	Nessuna	Minore incertezza <sup>2</sup>	Altro <sup>10</sup>
FIELD 2005	RCT	Nessuno	Nessuna	Minore incertezza <sup>2</sup>	Nessuna

**NOTE**

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

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

6. L'outcome composito primario non include l'ictus
7. IMA non fatale
8. Eterogeneità significativa tra i risultati dei singoli RCT relativamente all'outcome "IMA non fatale" in prevenzione secondaria
9. Ictus non fatali
10. Studio interrotto anticipatamente dopo 3,3 anni per eccesso di beneficio nel braccio atorvastatina
11. La RS include tutti gli RCT in cui sono stati utilizzati farmaci ipolipemizzanti, senza distinzione tra statine e fibrati. Questo aspetto potrebbe limitare la trasferibilità dei risultati

**Quesito 3**

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

## OUTCOME

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

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

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

**OUTCOME COMPOSITO: INFARTO MIocardICO, ICTUS ISCHEMICO**

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

**OUTCOME: INFARTO MIocardICO**

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

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

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

**OUTCOME: ICTUS ISCHEMICO**

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

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

**OUTCOME: MORTALITÀ CARDIOVASCOLARE**

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

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

### EFFETTI AVVERSI

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

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

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

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

### Raccomandazione 3

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

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

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

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

### Bibliografia

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

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

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

**GRADE tavole sinottiche**

**Autori:** AVC, FN, LV

**Data:** Febbraio 2007

**QUESITO 3: La riduzione della pressione arteriosa riduce l'incidenza degli eventi cardiovascolari nel paziente adulto con diabete mellito tipo 2?**

**Paziente o popolazione:** adulti con diabete mellito tipo 2

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

**Durata dello studio:** 2-8 anni

**Revisioni sistematiche e RCT:**

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

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

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

(Segue)

(Segue)

VALUTAZIONE DELLA QUALITÀ

STUDI (REF.)	DISEGNO DELLO STUDIO	DIFETTI DI CONDUZIONE	ETERogeneITÀ (TRA GLI STUDI)	TRASFERIBILITÀ	ALTRE CONSIDERAZIONI
<b>End point composito (mortalità coronarica, mortalità cardiovascolare, infarto miocardico, ictus ischemico, rivascolarizzazione)</b>					
Gaede 2003 STENO 2	RCT	Nessuno <sup>3</sup>	Minore	Minore incertezza <sup>4</sup>	Nessuna
Brenner 2000 e Brenner 2001 RENAAL	RCT	Nessuno	Minore	Minore incertezza <sup>2,4</sup>	Nessuna
<b>End point composito (mortalità coronarica, infarto miocardico)</b>					
Huang 2001	RS di RCT 3/6	Nessuno	Minore <sup>1</sup>	Minore incertezza <sup>2</sup>	Altro <sup>7</sup>
<b>Infarto miocardico</b>					
Huang 2001	RS di RCT 3/6	Nessuno	Minore <sup>1,8</sup>	Minore incertezza <sup>2</sup>	Altro <sup>7</sup>
Gaede 2003 STENO 2	RCT	Nessuno <sup>3</sup>	Minore	Minore incertezza <sup>4</sup>	Altro <sup>5</sup>
Brenner 2000 e Brenner 2001 RENAAL	RCT	Nessuno	Minore	Minore incertezza <sup>2,4</sup>	Nessuna
<b>Ictus ischemico</b>					
Huang 2001	RS di RCT 5/6	Nessuno	Minore	Minore incertezza <sup>2</sup>	Altro <sup>7</sup>
Gaede 2003 STENO 2	RCT	Nessuno <sup>3</sup>	Minore	Minore incertezza <sup>4</sup>	Altro <sup>6</sup>
<b>Mortalità cardiovascolare</b>					
Huang 2001	RS di RCT 4/6	Nessuno	Minore <sup>1</sup>	Minore incertezza <sup>2</sup>	Altro <sup>7</sup>
Gaede 2003 STENO 2	RCT	Nessuno <sup>3</sup>	Minore	Minore incertezza <sup>4</sup>	Nessuna

**NOTE**

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

**SOMMARIO DEI RISULTATI**

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

5. IMA non fatali

6. Ictus non fatali

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

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

**Quesito 4**

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

**OUTCOME**

**OUTCOME: ULCERAZIONI**

*Intervento educativo*

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

**OUTCOME: AMPUTAZIONI**

*Intervento educativo*

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

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

*Screening*

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

**OUTCOME COMBINATO: ULCERAZIONI O AMPUTAZIONI**

*Intervento educativo*

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

**EFFETTI AVVERSI**

Non sono state reperite valutazioni degli effetti avversi.

**Raccomandazione 4**

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

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

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

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

**Bibliografia**

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

**GRADE tavole sinottiche**

**Autori:** AVC, LV, FN

**Data:** Febbraio 2007

**Paziente o popolazione:** adulti con diabete tipo 1 e 2

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

**QUESITO 4: La valutazione periodica del piede diabetico e l'educazione del paziente riducono la frequenza delle amputazioni negli adulti con diabete mellito tipo 2?**

**VALUTAZIONE DELLA QUALITÀ**

STUDI (REF.)	DISEGNO DELLO STUDIO	DIFETTI DI CONDUZIONE	ETERogeneITÀ (TRA GLI STUDI)	TRASFERIBILITÀ	ALTRE CONSIDERAZIONI
<b>Educazione</b>					
<b>Ulcere</b>					
Valk 2005	RS 1/9 RCT Paz. Alto Rischio	Gravi limitazioni <sup>1,2</sup>	–	Maggiore incertezza <sup>7</sup>	Altro <sup>5</sup>
<b>Amputazione</b>					
Valk 2005	RS 1/9 RCT Paz. Alto Rischio	Gravi limitazioni <sup>1,2,6</sup>	–	Maggiore incertezza <sup>7</sup>	Altro <sup>5</sup>
Valk 2005	RS 1/9 RCT Paz. Basso Rischio	Gravi limitazioni <sup>1,2,3</sup>	Maggiore	Maggiore incertezza <sup>4</sup>	Altro <sup>5</sup>
Valk 2005	RS 1/9 RCT Paz. Basso Rischio	Gravi limitazioni <sup>1,2,6</sup>	Maggiore	Maggiore incertezza <sup>4</sup>	Altro <sup>5</sup>
<b>Ulcere o Amputazioni</b>					
Valk 2005	RS 1/9 RCT Paz. Basso Rischio	Gravi limitazioni <sup>1,2</sup>	–	Maggiore incertezza <sup>4</sup>	Altro <sup>5</sup>
<b>Valutazione periodica del piede e invio allo specialista del piede delle lesioni a rischio:</b>					
<b>Amputazione maggiore</b>					
McCabe 1998	RCT	Gravi limitazioni <sup>1,8</sup>	–	Nessuna incertezza	Dati imprecisi <sup>5</sup>

**NOTE**

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

**Durata dello studio:** 1-7 anni

**Revisione sistematiche e RCT:**

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

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

**SOMMARIO DEI RISULTATI**

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

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

## Quesito 5

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

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

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

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

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

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

La popolazione studiata era rappresentata dai pazienti con diabete afferiti ai centri territoriali di riabilitazione della visione di Stoccolma. La diagnosi di diabete non è stata formulata in base a criteri formali e non sono disponibili dati sulle caratteristiche cliniche dei pazienti. L'esito considerato era la comparsa di cecità (acuità visiva massima dell'occhio migliore inferiore a 3/60, secondo i criteri ICD 10). Nei 15 anni di osservazione sono stati esaminati 2272 pazienti, con un numero annuale di contatti compreso tra 135 e 212. La frequenza di cecità sul totale delle visite è risultata del 7,6% (172 pazienti). L'analisi principale prevedeva il confronto dei tassi annuali di incidenza (calcolati sul totale degli abitanti di Stoccolma) nei tre quinquenni 1981-1985, 1986-

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

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

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

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

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

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

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

## OUTCOME

### OUTCOME: CECITÀ

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

## EFFETTI AVVERSI

Non sono state reperite valutazioni degli effetti avversi.

### Raccomandazione 5

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

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

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

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

## Bibliografia

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

**GRADE tavole sinottiche****Autori:** AVC, FN, LV**Data:** Febbraio 2007**QUESITO 5: La valutazione periodica del fondo oculare è efficace nel rallentare la progressione della retinopatia negli adulti con diabete mellito tipo 2?****VALUTAZIONE DELLA QUALITÀ**

<b>STUDI (REF.)</b>	<b>DISEGNO DELLO STUDIO</b>	<b>DIFETTI DI CONDUZIONE</b>	<b>ETERogeneITÀ (TRA GLI STUDI)</b>	<b>TRASFERIBILITÀ</b>	<b>ALTRE CONSIDERAZIONI</b>
<b>Cecità</b>					
Backlund 1997	Osservazionale con analisi dei trend temporali	Gravi limitazioni <sup>1</sup>	– –	Maggiore incertezza <sup>2</sup>	Nessuna

**NOTE**

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

**Paziente o popolazione:** adulti con diabete mellito tipo 2

**Contesti:** Studio condotto in Svezia

**Durata dello studio:** 15 anni

**Studio osservazionale:**

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

**SOMMARIO DEI RISULTATI**

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

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

**Quesito 6**

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

## OUTCOME

### OUTCOME: HBA1C

*Intervento: dieta con o senza esercizio fisico versus trattamento ordinario*

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

*Intervento: esercizio fisico versus trattamento ordinario*

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

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

*Intervento: esercizio fisico più dieta versus sola dieta*

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

### OUTCOME: PESO CORPOREO

*Intervento: dieta con o senza esercizio fisico versus trattamento ordinario*

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

*Intervento: esercizio fisico versus trattamento ordinario*

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

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

*Intervento: esercizio fisico più dieta versus sola dieta*

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

**OUTCOME: CIRCONFERENZA VITA**

*Intervento: dieta con o senza esercizio fisico versus trattamento ordinario*

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

*Intervento: esercizio fisico versus trattamento ordinario*

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

*Intervento: esercizio fisico più dieta versus sola dieta*

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

**OUTCOME: PRESSIONE ARTERIOSA**

*Intervento: dieta con o senza esercizio fisico versus trattamento ordinario*

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

*Intervento: esercizio fisico versus trattamento ordinario*

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

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

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

*Intervento: esercizio fisico più dieta versus sola dieta*

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

**EFFETTI AVVERSI**

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

**Raccomandazione 6**

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

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

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

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

**Bibliografia**

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

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

**GRADE tavole sinottiche**

**Autori:** AVC, LV, FN

**Data:** Febbraio 2007

**QUESITO 6: Le modifiche degli stili di vita migliorano il controllo metabolico e i fattori di rischio cardiovascolare negli adulti con diabete mellito tipo 2?**

**Paziente o popolazione:** adulti con diabete tipo 2

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

**Durata dello studio:** 8 settimane-5 anni

**Revisioni sistematiche:**

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

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

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

(Segue)

VALUTAZIONE DELLA QUALITÀ

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

## Appendice 3. Tavole sinottiche

### SOMMARIO DEI RISULTATI

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

*segue*

(Segue) VALUTAZIONE DELLA QUALITÀ

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

**NOTE**

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

**SOMMARIO DEI RISULTATI**

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

4. Non valutata la qualità metodologica degli studi

5. Dati imprecisi: IC 90%

6. Gli interventi per modificare la dieta e/o l'attività fisica in molti studi prevedono interventi di difficile trasferibilità nella pratica assistenziale del nostro Paese

7. Esito considerato: pressione sistolica

8. Esito considerato: pressione diastolica



- AIFA - Agenzia Italiana del farmaco. Guida all'uso dei farmaci sulla base del British National Formulary. <http://www.guidausofarmaci.it/> (accesso 7 marzo 2007).
- ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial. Major outcome in moderately hypercholesterolemic, hypertensive patients randomized to pravastatin vs usual care: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT-LLT). *JAMA* 2002; 88(23): 2998-3007.
- Aprile V, Baldissera S, D'Argenzio A, Lopresti S, Mingozzi O et al. Risultati nazionali dello studio QUADRI (QUalità dell'Assistenza alle persone con Diabete nelle Regioni Italiane). Roma: Istituto Superiore di Sanità, 2007 (Rapporti ISTISAN 07/10).
- Atkins D, Best D, Briss PA, Eccles M, Falck-Ytter Y, Flottorp S et al. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 2004; 328(7454): 1490-1494.
- Atkins D, Briss PA, Eccles M, Flottorp S, Guyatt GH, Harbour RT et al. Systems for grading the quality of evidence and the strength of recommendations II: pilot study of a new system. *BMC Health Serv Res* 2005; 5: 25.
- Backlund LB, Algvere PV, Rosenqvist U. New blindness in diabetes reduced by more than one-third in Stockholm County. *Diabet Med* 1997; 14: 732-740.
- Berkman LF, Breslow L. Health and ways of living: the Alameda County Study. New York: Oxford University Press, 1983.
- Bodenheimer T, Wagner EH, Grumbach K. Improving primary care for patients with chronic illness. *JAMA* 2002; 288: 1775-1779.
- Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcome in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2001; 345: 861-869.
- Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D et al. The losartan renal protection study – rationale, study design and baseline characteristics of RENAAL (Reduction of Endpoints in NIDDM with the Angiotensin II Antagonist Losartan). *Journal of the Renin-Angiotensin-Aldosterone System* 2000; 1: 328-335.
- Brown AF, Ettner S, Piette J et al. Socioeconomic position and health among persons with diabetes mellitus: a conceptual framework and review of the literature. *Epidemiologic Reviews* 2004; 26: 63-77.
- Cabana MD, Rand CS, Powe NR, Wu AW, Wilson MH, Abboud PA, Rubin HR. Why don't physicians follow clinical practice guidelines?

- A framework for improvement. *JAMA* 1999; 282(15): 1458-1465.
- Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr, Jones DW, Materson BJ, Oparil S, Wright JT Jr, Roccella EJ, and the National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. Seventh report of the Joint National Committee on prevention, detection, evaluation and treatment of high blood pressure. *Hypertension* 2003; 42: 1206-1252.
  - Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, et al; CARDS, investigators. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2004; 364: 685-696.
  - Costa J, Borges M, David C, Vaz Carneiro A. Efficacy of lipid lowering drug treatment for diabetic and non-diabetic patients: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2006; 332(7550): 1115-1124.
  - Dalstra J, Kunst AE, Borrell C et al. Socio-economic differences in the prevalence of common chronic diseases: an overview of eight European countries. *Int J Epidemiol* 2005; 34: 316-326.
  - Gaede P, Vedel P, Parving HH, Pedersen O. Intensified multifactorial intervention in patients with type 2 diabetes mellitus and microalbuminuria: the Steno type 2 randomised study. *Lancet* 1999; 353: 617-622.
  - Gaede P, Vedel P, Larsen N, Jensen GV, Parving HH, Pedersen O. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2003; 348: 383-393.
  - Giorda C, Petrelli A, Gnani R, and the Regional Board for Diabetes Care of Piemonte. The impact of second-level specialized care on hospitalization in persons with diabetes: a multi-level population-based study. *Diab Med* 2006; 23: 377-383.
  - Glenton C, Underland V, Kho M, Pennick V, Oxman AD. Summaries of findings, descriptions of interventions, and information about adverse effects would make reviews more informative. *J Clin Epidemiol* 2006; 59: 770-778.
  - Heart Protection Study Collaborative Group - HPS. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 At-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002; 360: 7-22.
  - Hooper L, Summerbell CD, Higgins JPT, Thompson RL, Clements G, Capps N, Davey Smith G, Riemersma RA, Ebrahim S. Reduced or modified dietary fat for preventing cardiovascular disease (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 3, 2001. Oxford: Update Software.
  - Huang ES, Meigs JB, Singer DE. The Effect of Interventions to Prevent Cardiovascular Disease in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Am J Med* 2001; 111: 633-642.
  - Improving Chronic Care: <http://www.improvingchroniccare.org/> (ultimo accesso 21 giugno 2007).
  - ISTAT. *Annuario Statistico Italiano* 2005.
  - Kashani A, Phillips CO, Foody JM, Wang Y, Mangalmurti S, Ko DT, Krumholz HM. Risks associated with statin therapy: a systematic overview of randomised clinical trials. *Circulation* 2006; 114(25): 2788-2797.
  - Klein R, Klein B, Moss S, Cruickshanks K. Relationship of hyperglycemia to the long-term incidence and progression of diabetic retinopathy. *Arch Intern Med* 1994; 154: 2169-2178.
  - Knight K, Badamgarav E, Henning JM, Hasselblad V, Gano jr AD, Ofman JJ, Weingarten SR. A systematic review of diabetes disease management programs. *Am J Manag Care* 2005; 242-250.
  - Larrañaga I, Arteagoitia JM, Rodriguez JL et al. Socio-economic inequalities in the preva-

- lence of Type 2 diabetes, cardiovascular risk factors and chronic diabetic complications in the Basque Country, Spain. *Diab Med* 2005; 22: 1047-1053.
- McCabe CJ, Stevenson RC, Dolan AM. Evaluation of a diabetic foot screening and protection programme. *Diabet Med* 1998; 15: 80-84.
  - Moore H, Summerbell C, Hooper L, Cruickshank K, Vyas A, Johnstone P, Ashton V, Kopelman P. Dietary advice for treatment of type 2 diabetes mellitus in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2004, Issue 2. Art. No.: CD004097.
  - Morosini P, Di Stanislao F, Casati G, Panella M. Qualità professionale e percorsi assistenziali. I manuali di formazione per la valutazione e il miglioramento della qualità professionale. Roma-Ancona 2005. <http://www.epicentro.iss.it/focus/ocse/intro-qualita.asp> (ultimo accesso 21 giugno 2007).
  - Mosca L, Linfante AH, Benjamin EJ, Berra K, Hayes SN, Walsh BW, Fabunmi RP, Kwan J, Mills T, Simpson SL. National study of physician awareness and adherence to cardiovascular disease prevention guidelines. *Circulation* 2005; 111(4): 499-510.
  - Norris SL, Nichols PJ, Caspersen CJ, Glasgow RE, Engelgau MM et al. The effectiveness of disease and case management for people with diabetes. *Am J Prev Med* 2002; 22 (4S): 15-38.
  - Norris SL, Zhang X, Avenell A, Gregg E, Bowman B, Serdula M, Brown TJ, Schmid CH, Lau J. Long-term effectiveness of lifestyle and behavioral weight loss interventions in adults with type 2 diabetes: a meta-analysis. *Am J Med* 2004; 117: 762-774.
  - Norris SL, Zhang X, Avenell A, Gregg E, Brown TJ, Schmid CH, Lau J. Long-term non-pharmacological weight loss interventions for adults with type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005, Issue 2. Art. No.: CD004095.
  - Poletti P. Empowerment del cittadino utente. *Care* 2005; 2: 24-27.
  - Retnakaran R, Cull CA, Thorne KI, Adler AI, Holman RR for the UKPDS study group. Risk Factors for Renal Dysfunction in Type 2 Diabetes: UK Prospective Diabetes Study 74. *Diabetes* 2006; 55: 1832-1839.
  - Robbins JM, Vaccarino V, Zhang H, et al. Socioeconomic status and type 2 diabetes in African Americans and non-Hispanic white women and men: evidence from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Public Health* 2001; 91: 76-83.
  - Schünemann HJ, Fretheim A, Oxman AD. Improving the use of research evidence in guideline development: 9. Grading evidence and recommendations. *Health Research Policy and Systems* 2006, 4: 21; doi: 10.1186/1478-4505-4-21.
  - Schünemann HJ, Hill SR, Kakad M, Bellamy R, Uyeki TM, Hayden FG et al. WHO Rapid Advice Guidelines for pharmacological management of sporadic human infection with avian influenza A (H5N1) virus. *Lancet Infect Dis* 2007; 7: 21-31.
  - Selvin E, Marinopoulos S, Berkenblit G, Rami T, Brancati FL, Powe NR, Golden SH. Meta-analysis: glycosylated hemoglobin and cardiovascular disease in diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 2004; 141: 421-431.
  - Sever PS, Poulter NR, Dahlof B, Wedel H, Collins R, Beevers G, Caulfield M, Kjeldsen SE, Kristinsson A, McInnes GT, Mehlsen J, Nieminen M, O'Brien E, Ostergren J. Reduction in cardiovascular events with atorvastatin in 2,532 patients with type 2 diabetes: Anglo-Scandinavian Cardiac Outcome Trial-lipid-lowering arm (ASCOT-LLA). *Diabetes Care* 2005; 28: 1151-1157.
  - Shek A, Ferrill MJ. Statin-fibrate combination therapy. *Ann Pharmacother* 2001; 35(7-8): 908-917.
  - Shichiri M, Kishikawa H, Ohkubo Y, Wake N. Long-term results of the Kumamoto Study on optimal diabetes control in type 2 diabetic pa-

- tients. *Diabetes Care* 2000; 23 Suppl 2: B21-29.
- Snowling NJ, Hopkins WG. Effects of different modes of exercise training on glucose control and risk factors for complications in type 2 diabetic patients: a meta-analysis. *Diabetes Care* 2006; 29(11): 2518-2527.
  - Stettler C, Allemann S, Juni P, Cull CA, Holman RR, Egger M, Krahenbuhl AS, Diem P. Glycemic control and macrovascular disease in types 1 and 2 diabetes mellitus: Meta-analysis of randomized trials. *Am Heart J* 2006; 152: 27-38.
  - Stevens RJ, Coleman RL, Adler AI, Stratton IM, Matthews DR, Holman RR. UKPDS 66 Risk Factors for Myocardial Infarction Case Fatality and Stroke Case Fatality in Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27: 201-207.
  - The Diabetes Control and Complications Trial Research Group - DCCT. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993; 329(14): 977-986.
  - The Diabetes Control and Complications Trial Research Group - DCCT. Early worsening of diabetic retinopathy in the Diabetes Control and Complications Trial. *Arch Ophthalmol* 1998; 116(7): 874-886.
  - The Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group - EDIC. Retinopathy and nephropathy in patients with type 1 diabetes four years after a trial of intensive therapy. *N Engl J Med* 2000; 342(6): 381-389.
  - The FIELD study investigators. Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 366: 1849-1861.
  - Thomas DE, Elliott EJ, Naughton GA. Exercise for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, Issue 3. Art. No.: CD002968.
  - Tovi J, Ingemansson SO, Engfeldt P. Insulin treatment of elderly type 2 diabetic patients: effects on retinopathy. *Diabetes Metab* 1998; 24(5): 442-447.
  - UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33) [published correction appears in *Lancet* 1999; 354: 602]. *Lancet* 1998; 352: 837-853.
  - UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group: Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet* 1998; 352: 854-865.
  - Valk GD, Kriegsman DMW, Assendelft WJJ. Patient education for preventing diabetic foot ulceration. A systematic review. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005 Jan 25; (1): CD001488.
  - Venkat Narayan KM, et al. Diabetes: The pandemic and potential solutions. In: *Disease Control Priority Project in Developing Countries 2nd Edition* April 2006: 591-603 (<http://www.dcp2.org/main> ultimo accesso 21 giugno 2007).
  - Vijan S, Hayward RA. Treatment of Hypertension in Type 2 Diabetes Mellitus: Blood Pressure Goals, Choice of Agents, and Setting Priorities in *Diabetes Care*. *Ann Intern Med* 2003; 138: 593-602.
  - Vijan S, Hayward RA. Pharmacologic lipid-lowering therapy in type 2 diabetes mellitus: background paper for the American College of Physicians. *Ann Intern Med* 2004; 140: 650-658.
  - Wagner EH. Chronic disease management: what will it take to improve care for chronic illness? *Eff Clin Pract* 1998; 1: 2-4.

- Wahrenberg H, Hertel K, Leijonhufvud BM, Persson LG, Toft E, Arner P. Use of waist circumference to predict insulin resistance: retrospective study. *BMJ* 2005; 330(7504): 1363-1364.
- World Health Organization. Preventing chronic disease a vital investment. WHO global Report. Geneva, 2005 ([http://www.who.int/chp/chronic\\_disease\\_report](http://www.who.int/chp/chronic_disease_report) ultimo accesso 21 giugno 2007).
- Writing Team for the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group - EDIC. Effect of intensive therapy on the microvascular complications of type 1 diabetes mellitus. *JAMA* 2002; 287(19): 2563-2569.
- Younis N, Broadbent DM, Vora JP, Harding SP; Liverpool Diabetic Eye Study. Incidence of sightthreatening retinopathy in patients with type 2 diabetes in the Liverpool Diabetic eye Study: a cohort study. *Lancet* 2003; 361 (9353): 195-200.
- 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* 2004; 364 (9438): 937-952.



**ARR (Absolute Risk Reduction).** Riduzione assoluta del rischio di un evento sfavorevole nei pazienti randomizzati al trattamento in sperimentazione rispetto a quelli di controllo. Corrisponde alla formula:  $[CER - EER]$ .

**Bias.** Errore sistematico (non casuale) che provoca la distorsione dei risultati di uno studio. Può essere causato da difetti nel disegno o conduzione di uno studio, o nella presentazione dei suoi risultati.

**Bias di pubblicazione.** Distorsione sistematica dei risultati di una metanalisi a causa della mancata o meno visibile pubblicazione (e quindi più difficile reperibilità) di studi con risultati negativi.

**CER (Control Event Rate).** Numero di eventi osservato nel gruppo di controllo diviso per il numero totale di soggetti inclusi nel gruppo di controllo.

**Dati imprecisi.** Quando la stima puntuale di un effetto mostra intervalli di confidenza molto ampi, tanto da includere la possibilità di rischi o benefici molto variabili, il dato si definisce impreciso.

**Dati dispersi.** Dati scarsamente informativi del problema oggetto di studio, in quanto ricavati da contesti sperimentali con un basso numero di eventi osservati.

**EER (Experimental Event Rate).** Numero di eventi osservato nel gruppo randomizzato al trattamento in sperimentazione diviso per il numero totale di soggetti inclusi nel gruppo in trattamento.

**Eterogeneità.** Non coerenza tra i risultati di differenti studi. La non coerenza può essere misurata in termini di eterogeneità statistica e/o in termini di differenza dell'ampiezza e/o direzione dell'effetto.

**Fattore confondente.** Attiene all'indagine di una relazione causa-effetto (in questo caso biologica o terapeutica) in cui avviene un confondimento. In una situazione di confondimento un fattore è associato ad un effetto a causa della sua associazione con un secondo fattore, detto "confondente", che è il vero responsabile dell'effetto osservato. Quando è presente un fattore confondente, i dati grezzi mostrano una falsa associazione o presentano in modo distorto una relazione rispetto a quella reale. Il confondimento può essere eliminato misurando l'effetto dei possibili fattori confondenti attraverso analisi statistica stratificata o multivariata.

**HR (Hazard Ratio).** È una misura di associazione simile all'RR che, incorporando informazioni raccolte in tempi diversi, si utilizza quando il rischio non è costante nel corso del tempo.

Spesso viene utilizzata nelle analisi di sopravvivenza per esprimere l'effetto di una variabile sul rischio che un evento si verifichi.

**IC 95% (Intervallo di confidenza al 95%).**

Il concetto di base è che gli studi informano su un risultato valido per il campione di pazienti preso in esame, e non per l'intera popolazione; l'intervallo di confidenza al 95% può essere definito (con qualche imprecisione) come il range di valori entro cui è contenuto, con una probabilità del 95%, il valore reale, valido per l'intera popolazione di pazienti.

**NNH (Number Needed to Harm).** Numero di pazienti che devono sottoporsi al trattamento perché si manifesti una reazione avversa. Corrisponde alla formula:  $[1/ARI]$  arrotondando per eccesso al numero intero.

**NNT (Number Needed to Treat).** Numero di pazienti che devono essere trattati per prevenire un evento sfavorevole o per ottenere un evento favorevole. Corrisponde alla formula:  $[1/ARR]$ , arrotondando per eccesso al numero intero.

**OR (Odds Ratio).** Rapporto fra la probabilità di un evento nei pazienti randomizzati al trattamento in sperimentazione e la probabilità nei pazienti di controllo. È uno degli indici di riduzione relativa del rischio di un evento nei pazienti randomizzati al trattamento in sperimentazione rispetto ai controlli, e corrisponde alla formula:  $[EER / (1 - EER)] / [CER / (1 - CER)]$ . OR è rappresentativamente uguale a RR se il rischio di base nei controlli è basso (<10%); se il rischio di base è alto, OR tende a valori costantemente più lontani dall'unità rispetto a RR.

**Outcome.** Termine inglese traducibile in italiano come esito. Nel contesto di studi epidemiologici o RCT assume il significato di "conseguenza sulla salute" o "cambiamento dello stato di salute", e viene utilizzato come indicatore per rilevare l'effetto causato dall'esposizione ad un in-

tervento sanitario (ad esempio un trattamento farmacologico o profilattico) o ad un fattore eziologico (ad esempio un agente chimico od infettivo). In termini di stato di salute il cambiamento può essere sia in senso migliorativo (guarigione da malattia, raggiungimento di un migliore livello di performance funzionale, riduzione del dolore, ecc.) che peggiorativo (comparsa di malattia, decesso, raggiungimento di un peggiore livello di performance funzionale, comparsa di un effetto avverso, ecc.).

**RCT (Randomized controlled trial).** Trial randomizzato controllato: studio sperimentale nel quale un campione di pazienti viene ripartito in modo casuale (procedura di randomizzazione) ad un gruppo di intervento sperimentale e ad un gruppo di controllo. Questi gruppi vengono seguiti per un periodo di tempo predeterminato o fino alla sviluppo degli esiti di interesse.

**RR (Relative Risk).** È il rapporto tra il rischio nel gruppo dei trattati (EER) ed il rischio nel gruppo di controllo (CER):  $[RR = EER/CER]$ .

**RRR (Relative Risk Reduction).** Riduzione relativa del rischio di un evento sfavorevole nei pazienti randomizzati al trattamento in sperimentazione rispetto ai controlli. Corrisponde al rapporto:  $[CER - EER]/CER \times 100$ .

**Studio osservazionale.** Studio nel quale il ricercatore osserva, senza interferire, una o più popolazioni, registrando specifici eventi (malattie, decesso, ecc.) e la distribuzione di diversi fattori che potrebbero spiegarne la comparsa.

**Trasferibilità.** Attiene alla possibilità di trasferire i risultati di uno studio nella realtà in cui si vogliono applicare. Solitamente sono dotati di una maggior trasferibilità gli studi realizzati in condizioni simili a quelle che si verificano comunemente nella pratica clinica (pazienti non selezionati, esiti clinicamente rilevanti, interventi facilmente attuabili, ecc.).



Finito di stampare nel mese di gennaio 2008 dalle Arti Grafiche Tris  
Via delle Case Rosse 23, 00131 Roma  
per conto de Il Pensiero Scientifico Editore, Roma