Standard Italiani per la Cura del Diabete - 2016

Capitolo VI

Prevenzione e gestione delle complicanze croniche del diabete

A. Malattia cardiovascolare
   1. Valutazione del rischio cardiovascolare globale
   2. Iperglicemia
   3. Dislipidemia e suo trattamento
   4. Ipertensione e suo trattamento
   5. Abolizione del fumo
   6. Farmaci antiaggreganti piastrinici
   7. Screening e trattamento della malattia cardiovascolare

B. Screening e trattamento della nefropatia diabetica
C. Screening e trattamento della retinopatia diabetica
D. Screening e trattamento della neuropatia diabetica
E. Disfunzione erettile
F. Cura del piede
G. Diabete e salute orale

A. MALATTIA CARDIOVASCOLARE

RACCOMANDAZIONE GENERALE

Un intervento intensivo e multifattoriale teso all'ottimizzazione di tutti i fattori di rischio cardiovascolare mediante modifiche dello stile di vita e idonea terapia farmacologica deve essere implementato in tutti i pazienti con diabete tipo 2.
(Livello della prova I, Forza della raccomandazione A)

Le malattie cardiovascolari sono la causa principale di mortalità e di morbilità dei soggetti diabetici con conseguente aumento dei costi diretti e indiretti del diabete (1). I diabetici italiani presentano un eccesso di mortalità pari al 30-40% rispetto alla popolazione non diabetica (2,3), eccesso che sembra ridursi in presenza di un'assistenza strutturata e specialistica (4). Si stima che i diabetici presentino un rischio di eventi cardiovascolari pari a quelli della popolazione non diabetica cardiopatica, anche se non tutte le evidenze sono concordi su questo punto. La diagnosi di diabete tipo 2 è preceduta mediamente da una fase della durata di circa 7 anni nella quale la malattia è silente ma il rischio cardiovascolare è già

comparabile a quello del diabete noto. Il diabete tipo 2 è un fattore di rischio indipendente per le patologie macrovascolari e condizioni coesistenti, quali ipertensione, dislipidemia, fumo di sigaretta, presenza di albuminuria, storia familiare di malattia coronarica precoce ecc., sono altrettanti fattori di rischio cardiovascolari indipendenti. Studi clinici hanno dimostrato che ridurre i fattori di rischio cardiovascolare è efficace nel prevenire o rallentare le complicanze cardiovascolari quindi i fattori di rischio cardiovascolare dovrebbero essere valutati in modo sistematico almeno una volta all'anno in tutti i pazienti con diabete.

Lo studio BARI 2D ha mostrato in pazienti con cardiopatia ischemica stabile ai quali era stata prescritta l'indicazione alla rivascolarizzazione tramite angioplastica o tramite bypass aortocoronarico, l'equivalenza dell'approccio invasivo e di quello medico, sia nel sottogruppo trattato con farmaci insulino-sensibilizzanti (metformina o glitazoni) sia nel sottogruppo trattato con insulina o segretagoghi, sulla mortalità a 5 anni e sull'endpoint composito (morte, infarto, ictus) (5). Le evidenze riguardanti i singoli fattori di rischio cardiovascolare sono sintetizzate e commentate nelle sezioni seguenti. Considerando, però, la molteplicità dei fattori di rischio cardiovascolare presenti nel diabete e le loro interazioni, è importante sottolineare che i risultati più importanti, in termini di riduzione della mortalità totale, della mortalità cardiovascolare e degli eventi cardiovascolari (oltre il 50%) si sono ottenuti con un intervento intensivo teso all'ottimizzazione di tutti i fattori di rischio cardiovascolare (6,7). Pertanto, solo un approccio globale alla malattia, non limitato al controllo glicemico, ma esteso alle diverse componenti del rischio cardiovascolare, può consentirci di ridurre in maniera clinicamente significativa l'impatto delle complicanze macroangiopatiche sulla mortalità e morbilità del diabete.

Nella maggior parte dei casi vi è la coesistenza di più situazioni nel paziente con diabete di tipo 2 (ad esempio, ipertensione e dislipidemia) che sono fattori di rischio noti per le malattie cardiovascolari, insieme al diabete stesso. Numerosi studi hanno dimostrato l'efficacia del controllo dei singoli fattori di rischio nel prevenire o rallentare le malattie cardiovascolari nei pazienti con diabete, soprattutto quando più fattori di rischio sono affrontati simultaneamente, con riduzione della morbilità e mortalità.

Anche i pazienti con diabete tipo 1 presentano un rischio cardiovascolare aumentato rispetto alla popolazione non diabetica e tale aumento sembra essere condizionato dalla copresenza degli stessi fattori di rischio che operano nel diabete tipo 2. Purtroppo gli studi di intervento nel diabete tipo 1 non sono molti e, quindi, le raccomandazioni a tal riguardo sono per lo più mutuate dalle evidenze ottenute nel diabete tipo 2.

Bibliografia

1. Haffner SM, Lehto S, Ronnemaa T, et al. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. N Engl J Med 1998;339:229-234
2. Bruno G, Merletti F, Boffetta P, et al. Impact of glycaemic control, hypertension and insulin treatment on general and cause-specific mortality: an Italian population-based cohort of type II (non-insulin-dependent) diabetes mellitus. Diabetologia 1999;42:297-301
3. Brun E, Nelson RG, Bennett PH, et al. Verona Diabetes Study. Diabetes duration and cause-specific mortality in the Verona Diabetes Study. Diabetes Care 2000;23:1119-23
4. Muggeo M, Verlato G, Bonora E, et al. The Verona Diabetes study: a population-based survey on known diabetes mellitus prevalence and 5-year all-cause mortality. Diabetologia 1995;38:318-325
5. BARI 2D Study Group, Frye RL, August P, Brooks MM, et al. A randomized trial of therapies for type 2 diabetes and coronary artery disease. N Engl J Med 2009;360:2503-2515
6. Gaede P, Vedel P, Larsen N, et al. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med 2003;348:383-393
7. Gaede P, Lund-Andersen H, Parving HH, et al. Effect of multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. N Engl J Med 2008;358:580-591

1. VALUTAZIONE DEL RISCHIO CARDIOVASCOLARE GLOBALE

RACCOMANDAZIONI

I pazienti diabetici con evidenza clinica o strumentale di complicanze cardiovascolari sono da considerare a rischio cardiovascolare elevato/molto elevato.
(Livello della prova I, Forza della raccomandazione A)

I pazienti diabetici senza evidenza clinica o strumentale di complicanze cardiovascolari sono da considerare a rischio cardiovascolare elevato in base all'età (>40 anni), alla durata del diabete e alla presenza di uno o più fattori di rischio cardiovascolare.
(Livello della prova III, Forza della raccomandazione B)

I diabetici senza fattori di rischio aggiuntivi né evidenza clinica o strumentale di complicanze cardiovascolari possono essere considerati a rischio cardiovascolare moderato.
(Livello della prova III, Forza della raccomandazione B)

E' indicato determinare l'escrezione urinaria di albumina e la velocità di filtrazione glomerulare per stratificare il rischio cardiovascolare nel paziente diabetico
(Livello della prova III, Forza della raccomandazione B) (1)

COMMENTO

Il diabete, almeno quello tipo 2, è considerato da molti un equivalente cardiovascolare anche se non vi è totale accordo su questo argomento. Alcuni studi indicano infatti che tale equivalenza è modulata dall'età, dal sesso (maggiore rischio nelle donne diabetiche), dalla durata di malattia e dalla contemporanea presenza di altri fattori di rischio cardiovascolare (2,3). A tal proposito, numerose linee-guida per la prevenzione cardiovascolare nel paziente diabetico, sottolineano, l'importanza della valutazione del rischio cardiovascolare globale (età, sesso, familiarità per coronaropatia o morte improvvisa, attività fisica, fumo, peso corporeo e distribuzione del grasso corporeo, durata della malattia diabetica, controllo glicemico, pressione arteriosa, microalbuminuria, lipidi plasmatici), nonché della stratificazione del rischio mediante l'utilizzo di algoritmi (4-9). E' utile ricordare che gli algoritmi attualmente disponibili per il calcolo del rischio cardiovascolare non siano ottimali: da un lato perché considerano il diabete come una variabile dicotomica, senza prendere in considerazione la durata di malattia e il grado di compenso metabolico dall'altro perché disegnati per popolazioni a più elevato rischio cardiovascolare rispetto alla popolazione italiana. Analoghe considerazioni vengono avanzate nelle linee-guida neozelandesi che, riferendosi all'algoritmo di Framingham, ne sottolineano la non applicabilità a tutti i gruppi etnici, ai diabetici con durata di malattia superiore a 10 anni o con HbA_{1c} >8%, alle persone con sindrome metabolica e ai diabetici con microalbuminuria (7).

Nel 2004 sono state proposte dall'Istituto Superiore di Sanità le carte del rischio cardiovascolare basate su 17 studi di coorte effettuati nel nostro paese dagli anni '80 del secolo scorso (**www.cuore.iss.it**). Queste carte, pur essendo state disegnate sulla popolazione italiana, continuano a considerare il diabete come una variabile dicotomica (presenza/assenza), senza considerare la durata di malattia e il grado di compenso metabolico: non rappresentano, pertanto, ancora lo strumento ottimale per il calcolo del rischio cardiovascolare nella popolazione diabetica italiana. L'associazione tra rischio cardiovascolare e compenso glicemico è stata documentata in numerosi studi. Il San Antonio Heart Study ha evidenziato la presenza di un trend positivo tra valori glicemici e mortalità cardiovascolare. I soggetti nel più alto quartile di glicemia presentavano un rischio 4,7 volte più elevato rispetto a quelli nei due quartili più bassi (10). In studi condotti in Finlandia è stata

documentata una correlazione lineare tra controllo glicemico e rischio coronarico in diabetici tipo 2 di età compresa tra i 45 e i 74 anni (11-13). Una metanalisi di 10 studi osservazionali condotti negli ultimi due decenni, per un totale di 7435 soggetti con diabete tipo 2, ha esaminato la relazione tra HbA_{1c} e rischio cardiovascolare: è emerso che un aumento dell'HbA_{1c} dell'1% è associato con un RR di 1,18 (IC 95% 1,10-1,26). Benché numerosi elementi di criticità (possibile publication bias, esiguo numero di studi disponibili, eterogeneità degli studi stessi) suggeriscano la necessità di ulteriori conferme di tali dati (14), è interessante l'osservazione di un'associazione tra compenso glicemico e macroangiopatia, meno forte di quella riscontrata con la microangiopatia, che conferma i risultati dell'UKPDS. L'associazione tra durata di malattia e rischio cardiovascolare è stata segnalata in numerosi studi, tra i quali il Nurses' Health Study (15). Nel 2001 i ricercatori del UKPDS hanno formulato un algoritmo nel quale vengono presi in considerazione sia la durata di malattia sia il valore di HbA_{1c} (**UKPDS RISK ENGINE**) (**www.dtv.ox.ac.uk/index.php?maindoc=/riskengine/**). Le linee-guida dell'IDF (16), sulla base delle considerazioni sopra esposte, considerano questo algoritmo come il più idoneo per la popolazione diabetica. Nell'ambito dello studio DAI, sono state applicate tre funzioni derivate dal Framingham Heart Study a un campione di 8200 diabetici senza malattia vascolare nota, di età compresa tra 40 e 74 anni, seguiti nel 1998-1999 presso 201 strutture diabetologiche italiane, ed è stato evidenziato come il 65-70% dei diabetici esaminati sia definibile ad alto rischio, indipendentemente dalla formula utilizzata (17). In Italia i diabetici tipo 2 sembrano tuttavia esposti a un rischio cardiovascolare inferiore rispetto a quello di diabetici appartenenti a popolazioni nordeuropee o statunitensi. Nel Verona Diabetes Study – condotto su una coorte di 7168 soggetti con diabete mellito tipo 2 – gli SMR (*Standardized Mortality Ratios*) di malattia cardiovascolare e di cardiopatia ischemica sono risultati pari a 1,34 e 1,41 (18). Risultati analoghi sono stati riportati nel Casale Monferrato Study (19). Pertanto, sulla base di quanto su esposto, si può convenire che è giusto effettuare una stratificazione del rischio cardiovascolare anche nei pazienti diabetici senza evidenza di complicanze cardiovascolari in base all'età (>40 anni) e alla presenza di uno o più fattori di rischio. In alternativa, si possono utilizzare i vari algoritmi a disposizione (Score, Carte del rischio italiane) preferendo l'UKPDS Engine, che ha il vantaggio di considerare sia la durata del diabete che il grado di compenso e che recentemente è stato validato anche in una popolazione di diabetici italiani (20).

Bibliografia

1. Rydén L, Grant PJ, et al. ESC Guidelines on Diabetes, "pre-diabete"s, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: The Task Force on Diabetes, "pre-diabete"s, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and developed in collaboration with the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Eur Heart J 2013;34:3035-87
2. Vaccaro O, Eberly LE, Neaton JD, et al.; Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group. Impact of diabetes and previous myocardial infarction on long-term survival: 25-year mortality follow-up of primary screenees of the Multiple Risk Factor Intervention Trial. Arch Intern Med 2004;164:1438-1443
3. Sattar N. Revisiting the links between glycaemia, diabetes and cardiovascular disease. Diabetologia 2013;56:686-695
4. Linee-guida per la prevenzione cardiovascolare nel paziente diabetico. A cura di AMD, SID, FAND, SIIA, FIC, SIMG, Forum per la prevenzione delle Malattie Cardiovascolari, SISA, Gruppo Cochrane Collaboration Italia. Il Diabete 2002;14:359-317. Accessibile al: **http://www.siditalia.it/pubblicazioni/linee-guida/427--25032003-prevenzione-delle-malattie-cardiovascolari-nel-diabete-tipo-1-e-tipo-2/download.html** (visitato il 09/12/2009)
5. Canadian Diabetes Association Clinical Practice Guidelines Expert Committee. Canadian Diabetes Association 2008 Clinical practice guidelines for prevention and management of diabetes in Canada. Canadian Journal of Diabetes 2008;32(Suppl 1):S95-S98
6. National Collaboration Center for Chronic Conditions. type 2 diabetes: national clinical guidelines for management in primary and secondary care (update). London. Royal College of Physicians 2008
7. Ministry of Health - New Zealand Guidelines Group Management of type 2 diabetes best practice evidence-based guideline. March 2003
8. AHA Scientific Statement. AHA guidelines for primary prevention of cardiovascular disease and stroke: 2002 up date. Circulation 2002;136,161-72
9. National evidence based guidelines for the management of type 2 diabetes mellitus. Australian Centre for Diabetes Strategies Prince of Wales Hospital, Sydney for the Diabetes Australia Guideline Developement

Consortium. March 2004
10. Wei M, Gaskill SP, Haffner SM, Stern MP. Effects of diabetes and level of glycaemia on all-cause and cardiovascular mortality. The San Antonio Heart Study. Diabetes Care 1998;21:1167-1172
11. Uusitupa M, Niskanen LK, Siitonen O, et al. 5-year incidence of atherosclerotic vascular disease in relation to general risk factors, insulin level and abnormalities in lipoprotein composition in non-insulin-dependent diabetic and non diabetic subjects. Circulation 1990;82:27-36
12. Mykkanen L, Laakso M, Uusitupa M, et al. Prevalence of diabetes and impaired glucose tolerance in elderly subjects and their association with obesity and family history of diabetes. Diabetes Care 1990;13:1099-1105
13. Lehto S, Ronnemaa T, Haffner SM, Pyorala K, et al. Dyslipidemia and hyperglycaemia predict coronary heart disease events in middle-aged people with NIDDM. Diabetes 1997;46:1354-1359
14. Selvin E, Marinopoulos S, Berkenblit G, et al\. Meta-analysis: glycosilated haemoglobin and cardiovascular disease in diabetes mellitus. Ann Inter Med 2004;141:421-431
15. Hu FB, Stampfer MJ, Solomon CG, et al. The impact of diabetes mellitus on mortality from all causes and coronary heart disease in woman. Arch Intern Med 2001;161:1717-2173
16. International Diabetes Federation. (2005) Global guidelines for type 2 diabetes. Accessibile al: **http://www.idf.org/node/1283** (visitato il 09/12/2009)
17. Grassi G, Monge L. Gli score di rischio cardiovascolare e la loro applicazione nello studio DAI. Ann Ist Super Sanità 2003;39:139-144
18. De Marco R, Locatelli F, Zoppini G, et al. Cause specific mortality in type 2 diabetes. The Verona Diabetes Study. Diabetes Care 1999;22:756-761
19. Bruno G, Merletti F, Moffetta P, et al. Impact of glycemic control, hypertension and insulin-treatment on general and cause-specific mortalità. An Italia population-based cohort of type 2 diabetes. Diabetologia 1999;42:297-301
20. Pagano E, Gray A, Rosato R, et al. Prediction of mortality and macrovascular complications in type 2 diabetes: validation of the UKPDS outcomes Model in the Casale Monferrato Survey, Italy. Diabetologia 2013;56:1726-1734

2. IPERGLICEMIA

RACCOMANDAZIONI

L'ottimizzazione del compenso glicemico con il raggiungimento – in condizioni di sicurezza – di valori di glicemia e HbA_{1c} più vicini possibile al range di normalità è da considerarsi uno degli obiettivi da raggiungere per la riduzione del rischio cardiovascolare in particolare nei pazienti diabetici di recente diagnosi e senza comorbilità. Nei pazienti con breve aspettativa di vita, precedenti eventi cardiovascolari e fragili per comorbilità l'obiettivo glicemico può essere meno stringente, soprattutto se la terapia include farmaci che possono causare ipoglicemia (vedi **B. Controllo glicemico - b. Automonitoraggio della glicemia - 2. Obiettivi glicemici**).
(Livello della prova III, Forza della raccomandazione B)

COMMENTO

Gli studi epidemiologici dimostrano l'esistenza di una associazione tra valori di HbA_{1c} e rischio cardiovascolare, anche se questa associazione è meno forte rispetto a quella presente con la microangiopatia.

Lo studio Emerging Risk Factors Collaboration (1,2) ha stabilito il rischio di morte per tutte le cause e per cause specifiche con enfasi specifica alle cardiovascolari in una popolazione di 698,782 individui arruolati in 102 studi prospettici in cui sono stati registrati 52.765 eventi cardiovascolari fatali o non fatali (1). Il diabete ha conferito un rischio doppio di malattia vascolare e il suo effetto era dimostrato anche quando l'analisi veniva aggiustata per tutti gli altri fattori di rischio cardiovascolare convenzionali (1). E' emerso inoltre che un aumento della concentrazione plasmatica del glucosio >100 mg/dl e comunque al di sotto dei limiti di diagnosi del diabete mellito, si associa a un aumentato rischio di malattie cardiovascolari sostenendo l'ipotesi che l'iperglicemia (o qualche fattore a essa strettamente correlato) è direttamente rilevante (2). Questa visione è sostenuta anche dal fatto che nello stesso studio il rischio di morte per diabete si attenuava marcatamente quando la relazione veniva controllata per i valori glicemici (2).
Sulla base di questi dati si potrebbe immaginare che riducendo la glicemia nell'ambito del range di normalità si dovrebbe osservare una parallela riduzione della morbilità e mortalità.

Gli studi di intervento tesi a dimostrare l'importanza del compenso glicemico sulla riduzione degli eventi cardiovascolari non hanno invece generato dati univoci in questo senso: nello UKPDS si è osservata una riduzione dell'infarto del miocardio del 16% al limite della significatività statistica (3). Gli studi Advance, Accord e VADT hanno dimostrato che l'ottimizzazione del controllo glicemico non ha portato a una riduzione significativa degli eventi cardiovascolari; anzi: in uno di essi è stato riportato un aumento della mortalità totale e cardiovascolare nel gruppo a controllo glicemico ottimizzato (4-6). Solo quando tutti i dati disponibili sono stati utilizzati per l'esecuzione di una metanalisi è stata osservata una, peraltro moderata, riduzione del 9% degli eventi maggiori, principalmente per un effetto di riduzione del 15% del rischio di infarto del miocardio (7). Questi risultati sono stati interpretati in vario modo: bassa potenza statistica (numerosità insufficiente e/o breve durata degli studi), presenza di danno d'organo (complicanze e/o comorbidità), meticoloso controllo degli altri fattori di rischio, effetti avversi dei farmaci anti-iperglicemizzanti utilizzati, ipoglicemie (anche per una troppo rapida riduzione delle glicemie). Da notare che questi studi includevano molti pazienti con lunga durata di malattia e di iperglicemia. Questa potrebbe aver generato una eredità negativa di alterazioni strutturali o funzionali irreversibili in vari tessuti che potrebbero aver vanificato gli effetti positivi del successivo periodo di compenso metabolico migliore conseguito durante questi trial clinici (8). Questa visione è sostenuta dai

dati del prolungamento in aperto dello UKPDS. Anche quando i soggetti in peggiore compenso durante il trial venivano portati a valori più bassi di HbA1c, questo non si traduceva in un vantaggio. Il vantaggio cardiovascolare, invece, era evidente in chi aveva avuto un controllo migliore nel periodo precedente (9), in analogia a quanto già osservato nei diabetici tipo 1 (10).

Sono stati riportati in letteratura anche dati che hanno permesso di valutare gli effetti di una strategia di intervento più allargata e non solo limitata al controllo glicemico. Tra questi studi di intervento multifattoriali, lo Steno-2, condotto in 160 pazienti, ha valutato gli effetti dell'attento controllo glicemico, combinato all'uso di bloccanti del sistema renina-angiotensina, di acido acetilsalicilico e di ipolipemizzanti (11). Questa strategia, associata all'intervento sullo stile di vita, ha dimostrato di essere efficace nella riduzione sia della morte per tutte le cause sia della morte per cause cardiovascolari (11). Sulla base di questi dati incoraggianti è stato disegnato lo studio ADDITION-Europe il cui scopo è stato quello di comparare la terapia multifattoriale intensiva con la terapia di routine in pazienti con diabete tipo 2 alla diagnosi (12). L'effetto dell'intervento multifattoriale intensivo non si è dimostrato differente da quello routinario dopo un periodo di osservazione di 5 anni (HR per un endpoint composito di eventi cardiovascolari non significativamente ridotto) ma è da sottolineare come il gruppo trattato routinariamente abbia raggiunto durante il trial un controllo glicemico non diverso dal quello del gruppo in controllo intensivo (HbA_{1c}: 6,6 vs. 6,7%), con controllo della pressione arteriosa e del colesterolo-LDL anche in questo caso del tutto comparabile.

Nello studio ORIGIN (13) lo scopo non è stato quello di comparare gli effetti di un diverso controllo glicemico sugli eventi cardiovascolari, ma di comparare una diversa modalità di trattamento per raggiungere gli obiettivi terapeutici (insulina glargine vs. altre strategie). In questo studio sono stati randomizzati più di 12.537 pazienti con alterata glicemia a digiuno, intolleranza al glucosio o diabete tipo 2 di recente insorgenza, a ricevere insulina glargine con obiettivo di raggiungere glicemia al mattino a digiuno <95 mg/dl o terapia standard. Alla fine dello studio il gruppo randomizzato a ricevere insulina ha ottenuto un controllo migliore rispetto al gruppo di controllo (HbA_{1c} 6,2 vs. 6,5%), ma questo non è stato accompagnato da alcun beneficio di tipo cardiovascolare durante il periodo di osservazione di circa 6 anni. I pazienti dello studio ORIGIN verranno ora seguiti in un follow-up (ORIGIN and Legacy Effects) per altri 8-9 anni e indipendentemente dal trattamento a cui ora verranno sottoposti, essi verranno monitorati per gli eventi clinici maggiori (compresi i cardiovascolari).

In modo simile ad ORIGIN gli studi relativi all'efficacia e sicurezza cardiovascolare degli antiperglicemici della classe dei DPP-4 inibitori sono tre e non si sono focalizzati sull'effetto del controllo glicemico. SAVOR-TIMI 53 (14) ha reclutato 16.492 pazienti con diabete tipo 2 e storia pregressa di malattia cardiovascolare oppure rischio elevato e li ha allocati a ricevere, in aggiunta alla terapia pre-esistente, Saxagliptin o placebo (i pazienti in placebo potevano essere trattati per ottenere un buon compenso glicemico ma non con DPP-4 inibitori o GLP1-RA). Lo studio ha avuto un periodo mediano di osservazione di 2,1 anni ed era disegnato come di superiorità ma prevedendo un'analisi iniziale prespecificata di non inferiorità. L'assunzione di saxagliptina, accompagnata da valori di HbA1c lievemente ma significativamente più bassi, non ha ridotto ma neppure aumentato il rischio di eventi cardiovascolari (end point composito di morte cardiovascolare, infarto del miocardio, ictus ischemico). Nel gruppo che ha ricevuto saxagliptin è stato osservato un aumento delle ospedalizzazioni per scompenso cardiaco. Nello studio EXAMINE (15) sono stati reclutati 5380 pazienti con diabete tipo 2 e un episodio recente (entro 3 mesi) di sindrome coronarica acuta che sono stati allocati a ricevere alogliptin o placebo in aggiunta alla terapia pre-esistente. Lo studio, con un periodo mediano di osservazione di 18 mesi, era disegnato come di non inferiorità. I risultati documentano che alogliptin non aumenta il rischio di eventi cardiovascolari in questa popolazione specifica di pazienti diabetici ad alto rischio ($p < 0,001$ per non inferiorità) ma non consegue alcun beneficio. I soggetti trattati con alogliptin hanno avuto valori lievemente ma significativamente più bassi di HbA1c (0,36% in meno rispetto al

placebo). Nello studio Tecos (16) sono stati reclutati 14671 pazienti ad alto rischio cardiovascolare che sono stati trattati con Sitagliptin o placebo in aggiunta alla terapia pre-esistente. Lo studio ha avuto un periodo mediano di osservazione di 3.0 anni ed era disegnato come di superiorità ma prevedendo un'analisi iniziale prespecificata di non inferiorità I soggetti trattati con Sitagliptin hanno avuto inizialmente (primi 4 mesi) valori lievemente ma significativamente più bassi di HbA1c (-0,40% in meno rispetto al placebo) ma la differenza si è andata riducendo fino -0.29% alla fine del periodo di osservazione. Non si è osservato un aumento del rischio cardiovascolare e neppure della della ospedalizzazione per scompenso cardiaco. Recentemente sono state pubblicate due meta-analisi che hanno esplorato la possibile associazione fra DPP-4 e scompenso cardiaco. Nella prima delle due meta-analisi si è concluso per un possibile lieve eccesso di ospedalizzazioni (8 casi/1000 pazienti trattati per 5 anni) (17). Nella seconda delle due meta-analisi si è concluso per un'assenza di associazione (18). Quest'ultima raccoglieva i dati da uno studio multicentrico con 1.5 milioni di pazienti con 29741 ospedalizzazioni per scompenso cardiaco (incidenza: 9.2 eventi per 1000 persone anno).

Lo studio ELIXA (19) è stato il primo che ha valutato il profilo di sicurezza cardiovascolare di una farmaco della classe degli agonisti dei recettori di GLP1e ha reclutato 6068 pazienti con recente (entro 6 mesi) sindrome coronarica acuta randomizzanti a ricevere in aggiunta alla terapia pre-esistente lixisenatide o placebo. Durante un'osservazione mediana di circa 2 anni è stata documenta una non inferiorità di lixisenatide rispetto al placebo in merito agli eventi cardiovascolari, ivi compreso lo scompenso cardiaco.

Lo studio EMPA-REG Outcome (20), primo studio di safety cardiovascolare per un farmaco della classe degli SGLT2-inibitori ha documentato in una popolazione di pazienti con precedenti eventi cardiovascolari una notevole superiorità di empagliflozin rispetto al placebo, quando aggiunto alla terapia pre-esistente, sull'endpoint composito cardiovascolare (morte CVD, infarto e ictus non fatale), sulla mortalità CVD, sulla mortalità per tutte le cause e sulle ospedalizzazioni per scompenso cardiaco. L'effetto di prevenzione cardiovascolare in questo caso è difficilmente attribuibile ad un effetto mediato dal controllo glicemico per una modesta differenza nei valori di HbA1c (simile a quella osservata negli studi condotti con i DPP-4 inibitori) e più probabilmente è determinato da una combinazione di diversi fattori ancora non bene identificati. L'effetto glicosurico e la conseguente perdita anche di acqua potrebbe contribuire alla riduzione dei casi di scompenso cardiaco (21).

Bibliografia

1. The Emerging Risk Factors Collaboration. diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. Lancet 2010;375:2215-22
2. The Emerging Risk Factors Collaboration. diabetes mellitus, fasting glucose, and risk of cause-specific death. N Engl J Med 2011;364:829-41
3. UKPDS Group. Intensive blood glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes(UKPDS 33). Lancet 1998;352:837-853
4. The Advance Collaborative Group. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med 2008;358:2560-2572
5. The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group. Effect of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. N Engl J Med 2008;358:2545-2559
6. Duckworth W, Abraira C, Moritz T, et al.; VADT Investigators. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. N Engl J Med 2009;360:129-39
7. Turnbull F, Zoungas S. Intensive glucose-lowering therapy in people with type 2 diabetes: what do we learn from a new meta-analysis of randomized controlled trials? Evid Based Med 2012;17:98-9
8. Del Prato S. Mega-trials in type 2 diabetes. From excitement to frustration? Diabetologia 2009;52:1219-1226
9. Holmann RR, Paul SK, Bethel MA, et al. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. N Engl J Med 2008;359:1577-1589
10. Nathan DM, Clearly PA, Backlund JY, et al. Diabetes Control and Complication Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Study Research Group. Intensive Diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. N Engl J Med 2005;353:2643□2653
11. Gaede P, Lund-Andersen H, Parving HH, et al. Effect of multifactorial intervention on mortality in type 2

diabetes. N Engl J Med 2008:358:580-591
12. Griffin SJ, Borch-Johnsen K, Davies MJ, et al. Effect of early intensive multifactorial therapy on 5-year cardiovascular outcomes in individuals with type 2 diabetes detected by screening (ADDITION Europe): a cluster randomized trial. Lancet 2011;378:156-67
13. Gerstein HC, Bosch J, Dagenais GR, et al. Basal insulin and cardiovascular and other outcomes in dysglycemia. N Engl J Med 2012;367:319-28
14. Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, et al. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. SAVOR-TIMI 53 Steering Committee and Investigators. N Engl J Med 2013;369:1317-26
15. White WB, Cannon CP, Heller SR, et al.; EXAMINE Investigators. Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med 2013;369:1327-35
16. Green JB, Bethel MA, Armstrong PW, Buse JB, Engel SS, Garg J, Josse R, Kaufman KD, Koglin J, Korn S, Lachin JM, McGuire DK, Pencina MJ, Standl E, Stein PP, Suryawanshi S, Van de Werf F, Peterson ED, Holman RR; TECOS Study Group. Effect of Sitagliptin on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. N Engl J Med 2015; 37:232-242
17. Li L, Li S, Deng K, Liu J, Vandvik PO, Zhao P, et al. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and risk of heart failure in type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis of randomised and observational studies. BMJ 2016;352:i610
18. Filion KB, Azoulay L, Platt RW, Dahl M, Dormuth CR, Clemens KK, Hu N, Paterson JM, Targownik L, Turin TC, Udell JA, Ernst P for the CNODES Investigators. A Multicenter Observational Study of Incretin-based Drugs and Heart Failure. N Engl J Med 2016; 374:1145-1154
19. Pfeffer MA, Claggett B, Diaz R, Dickstein K, Gerstein HC, Køber LV, Lawson FC, Ping L, Wei X, Lewis EF, Maggioni AP, McMurray JJ, Probstfield JL, Riddle MC, Solomon SD, Tardif JC; ELIXA Investigators Lixisenatide in Patients with Type 2 Diabetes and Acute Coronary Syndrome. N Engl J Med 2015; 373:2247-57.
20. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, Mattheus M, Devins T, Johansen OE, Woerle HJ, Broedl UC, Inzucchi SE; EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. N Engl J Med 2015;373:2117-2128
21. Fitchett D, Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Hantel S, Salsali A, Johansen OE, Woerle HJ, Broedl UC, Inzucchi SE; EMPA-REG OUTCOME® trial investigators Heart failure outcomes with empagliflozin in patients with type 2 diabetes at high cardiovascular risk: results of the EMPA-REG OUTCOME® trial. Eur Heart J. 2016; 26. pii: ehv728. [Epub ahead of print]

3. DISLIPIDEMIA E SUO TRATTAMENTO

RACCOMANDAZIONI

Screening e monitoraggio

Il controllo del profilo lipidico completo (colesterolo totale, colesterolo HDL e trigliceridi) deve essere effettuato almeno annualmente e a intervalli di tempo più ravvicinati in caso di mancato raggiungimento dell'obiettivo terapeutico.
(**Livello della prova III, Forza della raccomandazione B**)

Il dosaggio delle apoproteine A1 e B, con l'eventuale calcolo del rapporto apoB/ApoA1 può essere considerato nella stratificazione del rischio cardiovascolare del soggetto diabetico ma allo stato attuale non è raccomandato.
(**Livello di evidenza: III; Forza della raccomandazione: B**)

Obiettivi

Il colesterolo LDL è l'obiettivo primario della terapia e il target raccomandato è <100 mg/dl.
(**Livello della prova I, Forza della raccomandazione A**)

Nei diabetici con malattia cardiovascolare e/o multipli fattori di rischio cardiovascolare non correggibili, il target raccomandato per il colesterolo LDL è < 70 mg/dl.
(**Livello della prova I, Forza della raccomandazione A**)

Ulteriore obiettivi della terapia sono il raggiungimento di valori di trigliceridi <150 mg/dl e di colesterolo HDL >40 mg/dl nell'uomo e >50 mg/dl nella donna.
(**Livello della prova III, Forza della raccomandazione B**)

Il colesterolo non HDL può essere utilizzato come obiettivo secondario (30 mg in più rispetto ai valori di colesterolo LDL) in particolare nei diabetici con trigliceridemia superiore a 200 mg/dl.
(**Livello della prova III, Forza della raccomandazione B**)

Terapia

Nei diabetici con dislipidemia sono fondamentali le modificazioni dello stile di vita (dieta povera di grassi saturi e colesterolo, ricca di fibre, incremento dell'attività fisica) e la correzione di tutti i fattori di rischio cardiovascolare (ottimizzazione del compenso glicemico e della pressione arteriosa, sospensione del fumo).
(**Livello della prova I, Forza della raccomandazione A**)

La terapia con statine è la terapia di prima scelta per i pazienti iperglicemici con livelli di colesterolo LDL non a target con il solo intervento non farmacologico.
(**Livello della prova I, Forza della raccomandazione A**)

Nei pazienti con sindrome coronarica acuta, indipendentemente dai valori di colesterolo LDL, la terapia con statine va iniziata già in fase acuta e proseguita per almeno 6 mesi ad alte dosi. Il dosaggio va poi rivalutato in base ai valori di colesterolo LDL.
(**Livello della prova I, Forza della raccomandazione A**)

Se la terapia con statine a dosaggio pieno non è in grado di raggiungere valori ottimali di

colesterolo LDL si può considerare l'associazione con ezetimibe
(**Livello della prova I, Forza della raccomandazione A**)

In caso di intolleranza alle statine usare ezetimibe, o resine, o statina, al minimo dosaggio tollerato più ezetimibe.
(**Livello della prova IV, Forza della raccomandazione C**)

Nella dislipidemia mista, si può considerare di associare alla statina i fibrati (evitare gemfibrozil, preferire fenofibrato)
(**Livello della prova II, Forza della raccomandazione B**)

La terapia con statine è controindicata in gravidanza.
(**Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B**)

COMMENTO

La dislipidemia diabetica aterogena

I pazienti con diabete e in particolare coloro con diabete tipo 2 si caratterizzano per diverse alterazioni del profilo lipidico: ipertrigliceridemia, diminuzione del colesterolo HDL, aumento delle LDL, LDL e HDL più piccole e dense, aumento delle lipoproteine ricche in trigliceridi in fase postprandiale (1-5). L'insieme di queste alterazioni costituisce la cosiddetta "dislipidemia diabetica aterogena", che contribuisce all'aumentato rischio cardiovascolare caratteristico dei diabetici. Tra le sopra descritte alterazioni lipidiche, al contrario delle altre, l'aumento del colesterolo LDL non è strettamente dipendente dalla presenza del diabete; ciononostante esso costituisce il principale fattore lipidico di rischio cardiovascolare del paziente diabetico. Nel tentativo di tener conto sia del colesterolo LDL sia delle altre alterazioni lipidiche più tipiche del diabete, al fine di meglio definire il rischio cardiovascolare della malattia, sono stati proposti altri indici, quali il colesterolo non HDL e, più recentemente, il rapporto apo B/apoA1 (6-8). La standardizzazione delle metodiche di determinazione delle apolipoproteine rende a tutt'oggi ancora difficile l'utilizzo su larga scala di questi potenziali markers lipidici intermedi. Ulteriori studi clinici sono quindi necessari per raccomandare in maniera definitiva il dosaggio delle apolipoproteine nella comune pratica clinica, anche per superare le problematiche relative alla standardizzazione del loro dosaggio.

Evidenze scientifiche sull'efficacia del trattamento ipolipidemizzante

Numerosi trial clinici hanno fornito evidenze scientifiche molto robuste sull'efficacia del trattamento ipocolesterolemizzante, in particolare con statine, nella popolazione generale (9). Gli studi effettuati nella popolazione diabetica sono, invece, in numero inferiore. Due metanalisi di tali studi (10,11), hanno dimostrato che l'intervento sul colesterolo LDL induce nei pazienti diabetici effetti almeno pari a quelli ottenuti nei non diabetici: riduzione della mortalità totale (9%), cardiovascolare e degli eventi cardiovascolari (21%). La riduzione sia del rischio relativo sia assoluto è significativa, indipendentemente dal livello di colesterolo LDL iniziale, ed è presente sia in prevenzione primaria che secondaria. Un ulteriore miglioramento del risultato terapeutico può essere ottenuto associando alla statina l'ezetimibe, come suggerito dallo SHARP (Study of Heart and Renal Protection) che ha riportato una riduzione del 17% degli eventi cardiovascolari maggiori in pazienti con insufficienza renale cronica trattati con ezetimibe più simvastatina vs. placebo (12). Recentemente lo studio l'IMPROVE-IT (IMProved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial) (13), ha dimostrato che, in 18,000 pazienti con recente sindrome coronarica acuta (entro 10 giorni), Ezetimibe quando aggiunto alla terapia con statina comparato a placebo ha determinato una ulteriore riduzione del livello di colesterolo LDL (54 mg/dL vs. 70 mg/dL) che si è accompagnata ad un piccolo ma significativo miglioramento degli outcomes cardiovascolari (endpoint primario costituito da morte cardiovascolare, infarto non fatale, angina instabile che ha richiesto ospedalizzazione, rivascolarizzazione coronarica

a 30 gg dalla randomizzazione o ictus non fatale a 7 anni: 32.7% nel gruppo simvastatin–ezetimibe vs. 34.7% nel gruppo in mono-terapia con simvastatina con una differenza di rischio assoluto del 2%; HR: 0.936; 95% CI, 0.89-0.99; P = 0.016). Lo studio includeva il 27% di pazienti affetti da diabete ma è interessante notare dalla tabella in appendice alla pubblicazione che l'unica analisi per sottogruppi che ha visto un significativo effetto è stata quella che ha considerato diabete si (RR 0.86 CI: 0.78-0.94) vs. diabete no (RR 0.98 CI: 0.92-1.04)(14). Lo studio IMPROVE-IT rappresenta una ulteriore prova a supporto dell'ipotesi secondo la quale il raggiungimento di un obiettivo terapeutico in termini di colesterolo LDL più ambizioso determina un ulteriore beneficio cardiovascolare.
Dalla metanalisi più recente risulta anche che il pur piccolo gruppo di pazienti con diabete tipo 1 studiato riceve un beneficio significativo, in termini di diminuzione degli eventi cardiovascolari, dalla riduzione del colesterolo LDL. Pertanto, anche se i dati non sono ancora altrettanto forti, sembra che anche il paziente con diabete tipo 1 debba essere trattato, specie se in presenza di altri fattori di rischio cardiovascolare, allo stesso modo del paziente con diabete tipo 2. Recentemente, l'AHA ha rilasciato l'up-date per il trattamento dell'ipercolesterolemia (15) e per gli USA questo ha rappresentato il primo importante aggiornamento dopo quello del NCEP (National Cholesterol Education Program) dell'ATPIII (Adult Treatment Panel III) pubblicato nel 2001-02 (16). La filosofia alla base di queste nuove linee-guida è diversa da quella che ha guidato la stesura di tutte le precedenti e, secondo molti, poco sostenuta dall'"evidence based medicine". La differenza sostanziale è che mentre le precedenti linee-guida individuavano degli specifici obiettivi terapeutici che dipendevano dal livello del rischio ora le linee-guida dell'American College of Cardiology (ACC) e dell'AHA identificano due livelli di intensità terapeutica: elevata intensità volta a ottenere una riduzione del colesterolo LDL basale >50% e moderata intensità volta a ottenere una riduzione del colesterolo LDL basale del 30-50%. L'elevata intensità terapeutica viene riservata ai pazienti con evidenza clinica di malattia cardiovascolare, nei pazienti con dislipidemie primitive (LDL >190 mg/dl), nei pazienti diabetici (tipo 1 e tipo 2) con rischio >7,5% (il cui calcolo è basato su un nuovo algoritmo), mentre la moderata intensità terapeutica viene riservata ai pazienti in prevenzione primaria con rischio >7,5%. Per le due categorie vengono individuate due strategie terapeutiche che prevedono nel primo caso atorvastatina e rosuvastatina ai dosaggi più elevati e nel secondo caso tutte le altre statine comprese atorvastatina e rosuvastatina ai dosaggi più bassi proprio sulla base della loro capacità di ridurre percentualmente le LDL basali. I pazienti in trattamento devono essere monitorati per intolleranza epatica, muscolare e per insorgenza di nuovi casi di diabete, ma non necessariamente per valori di colesterolo LDL. Sulla base delle evidenze scientifiche attuali, si ritiene che tale impostazione non sia, al momento, condivisibile e che le nostre raccomandazioni, in linea con quelle europee (17), siano non solo più strettamente basate sull'evidenza scientifica ma anche più realizzabili.

Sicurezza della terapia con statina
Le statine sono sicure e ben tollerate (18). Eccetto che per i sintomi muscolari gli eventi avversi sono molto rari. La maggioranza di casi di miopatia o rabdomiolisi è dovuta a interazioni tra farmaci con statine utilizzate a dosaggi superiori alle dosi standard (17). In particolare l'associazione con gemfibrozil deve essere evitata mentre non ci sono segnali significativi per l'associazione fenofibrato e statina (19). Una metanalisi che ha incluso 91.140 pazienti ha riportato che l'utilizzo di statina è associato a un rischio più elevato di insorgenza di diabete tipo 2 (OR 1,09;IC 95% 1,0-1,2) specialmente nei più anziani e in coloro con manifesti fattori di rischio (20). Diversi autori e la Food and Drud Administration considerano tale aumento del rischio largamente superato dal beneficio della riduzione degli eventi cardiovascolari (21).

Gli inibitori di PCSK9
Anticorpi monoclonali capaci di inibire la "proprotein convertase subtilisin–kexin type 9" o PCSK9 sono nuovi strumenti terapeutici somministrabili per via s.c. a cadenza quindicinale o mensile capaci di ridurre i livelli di colesterolo LDL in pazienti già sottoposti a trattamento con statina. PCSK-9 è una proteina che regola la funzione del recettore LDL, promuovendo la

degradazione di LDLR, riducendo la clearance delle LDL con aumento del colesterolo LDL circolante. Il blocco del legame tra PCSK9 e LDLR con anticorpi monoclonali porta ad aumentata espressione del LDLR, aumento della clearance delle LDL e riduzione del LDL-C. Due recenti studi di fase 3 hanno studiato gli effetti di Evolocumab (22) e Alirocumab (23) sulla riduzione del colesterolo LDL in pazienti già in terapia statinica con livelli di colesterolo al basale di 70 mg/dL rispetto a placebo. I livelli del colesterolo LDL sono scesi di circa il 60% in entrambi gli studi (3,4) (11 mesi di follow up il primo e 78 settimane il secondo). Nella post hoc analisi la malattia cardiovascolare si è ridotta rispetto a placebo con entrambi gli anticorpi monoclonali (HR 0.47 CI 95: 0.28-0.78 e HR 0.52 CI 95%: 0.31-0.90 rispettivamente), in studi che hanno arruolato rispettivamente 4465 e 2341 pazienti. Gli effetti collaterali più frequentemente riportati con questi farmaci sono stati eventi neuro cognitivi (indipendenti dai livelli di colesterolo LDL raggiunto) (nell'ordine dell'1% vs. 0.5%), reazioni nel sito di iniezione (nell'ordine del 6% vs. 4%), mialgia (nell'ordine del 6% vs. 3%), ed eventi oftalmologici (nell'ordine del 3% vs. 2%). È possibile quindi prevedere che gli inibitori della PCSK9 possano trovare impiego in soggetti con altissimo rischio cardiovascolare, nei quali le statine non sono sufficienti, o in pazienti con effetti collaterali da statine non tollerabili.

Rischio residuo nei pazienti con diabete tipo 2 con colesterolo LDL a target

I pazienti diabetici che raggiungono l'obiettivo terapeutico relativo al colesterolo LDL rimangono a rischio cardiovascolare elevato (24) probabilmente in relazione agli elevati livelli di trigliceridi a digiuno e postprandiali, ai bassi livelli di colesterolo HDL e alle caratteristiche chimico fisiche delle particelle LDL. Nello studio FIELD l'uso della terapia con fenofibrato non ha ridotto l'endpoint primario (morte cardiovascolare e infarto del miocardio), ma gli eventi cardiovascolari sono stati significativamente ridotti (HR 0,9; IC 95% 0,80-0,99; p = 0,035) (25). Nello studio ACCORD LIPID, più di 5000 pazienti sono stati allocati a ricevere fenofibrato più simvastatina (20-40 mg/die) o placebo senza benefici sull'endpoint primario cardiovascolare (26) anche se un piccolo beneficio è stato osservato in coloro che avevano contemporaneamente trigliceridi >200 mg/dl e colesterolo HDL <35 mg/dl.

Il colesterolo HDL è inversamente associato alla malattia cardiovascolare in studi epidemiologici; ciononostante, l'aumento del colesterolo HDL ottenuto con l'utilizzo di due inibitori dalla colesterilester transfer protein (CEPT) (torcetrapib e dalcetrapib) (27,28) non ha portato a dimostrare una riduzione degli eventi cardiovascolari a dispetto di un effettivo aumento della colesterolemia HDL. Anche la niacina ha, potenzialmente, proprietà utili per ridurre il sovra descritto rischio residuo; aumenta il colesterolo HDL del (15-30%) riducendo i trigliceridi del 35% e il colesterolo LDL del 20% (29). Sebbene la niacina abbia dimostrato effetti favorevoli misurabili morfologicamente dopo brevi periodi di somministrazione di terapia (1 anno) (30) due studi recenti non hanno dimostrato efficacia sugli eventi cardiovascolari. Lo studio AIM-HIGH (Atherothrombosis Intervention in Metabolic sindrome with Low HDL/High Triglycerides: Impact on Global Health Outcomes) non ha dimostrato effetti benefici addizionali in pazienti con la sindrome metabolica (31). Lo studio HPS-2 THRIVE (Heart Protection Study 2 Treatment of HDL to Reduce the Incidence of Vascular Events), che ha reclutato 25673 pazienti con malattia cardiovascolare nota randomizzandoli a placebo o a niacina (estended release)/laropiprant (per minimizzare il rush cutaneo) aggiunta a statina o statina più ezetimibe è stato interrotto prematuramente dopo una mediana di osservazione di 3,9 anni perché l'endpoint cardiovascolare era simile ma in presenza di eccesso di rischio di complicanze del diabete e di insorgenza di nuovi casi di diabete nonché rischio più elevato di infezioni e sanguinamenti (32). Sulla base dei risultati di questo studio, l'associazione niacina a lento rilascio e laroriprant è stata ritirata dal commercio.

Obiettivi terapeutici

Sulla base dei risultati ottenuti negli studi di intervento le principali linee-guida sull'argomento sono concordi nell'indicare come obiettivo ottimale, per quanto riguarda il colesterolo LDL, un valore <100 mg/dl per tutti i diabetici (16,17). Nei pazienti in prevenzione secondaria o con molteplici fattori di rischio cardiovascolare e, pertanto, a rischio cardiovascolare molto

elevato i livelli di colesterolo LDL vengono raccomandati <70 mg/dl. Sulla base di numerosi studi epidemiologici sia l'ipertrigliceridemia che i bassi livelli di colesterolo HDL sono da considerarsi fattori di rischio cardiovascolare indipendenti e vengono definiti anche per loro degli obiettivi terapeutici (**Tabella 18**).

Tabella 18. Obiettivi terapeutici per il trattamento della dislipidemia in pazienti con diabete

Parametro	Obiettivo	
Colesterolo LDL	<100 mg/dl	<70 mg/dl in pazienti con pregressi eventi CV o fattori di rischio multipli
Trigliceridi	<150 mg/dl	
Colesterolo HDL	<40 M >50 F	

M, maschi; F, femmine; CV, cardiovascolari.

Bibliografia

1. Grundy SM. Hypertriglyceridemia, insulin resistance and metabolic syndrome. Am J Cardiol 1999;83:25F-29F
2. Haffner SM. Management of dyslipidemia in adults with diabetes (American Diabetes Association position statement). Diabetes Care 1998;21:160-78
3. Stamler J, Vaccaro O, Neaton J, et al. Diabetes, other risk factors and 12 yr mortality for man screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. Diabetes Care 1993;16:434 44
4. Taskinen MR. Qualitative and quantitative lipoprotein abnormalities in diabetes mellitus. Diabetes 1992;41(Suppl 2):12-17
5. Ginsberg HN. Insulin resistance and cardiovascular disease. J Clin Invest 2000;106:453-458
6. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, et al.; INTERHEART Study Investigators. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the Interheart Study): case-control study. Lancet 2004;364:937-952
7. Sniderman AD, Junger T, Holme I, et al. Errors that results from using Tc/HDLc ratio rather than the apo B/apo A1 ratio to identify the lipoprotein-related risk of cardiovascular disease. J Intern Med 2006;259:455-461
8. Bruno G, Merletti F, Biggeri A, et al. Effect of age on the association of non high density lipoprotein cholesterol and apo B with cardiovascular mortality in a Mediterranean population with type 2 diabetes. The Casale Monferrato Study. Diabetologia 2006;49:937-944
9. Baigent C, Keech A, Kearney PM, et al. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective metaanalysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. Lancet 2005;366:1267-1278
10. Costa J, Borges M, David C, et al. Efficacy of lipid lowering drug treatment for diabetic and non-diabetic patients: meta-analysis of randomized controlled trials. BMJ 2006;332:1115-24
11. Kearney PM, Blackwell L, Collins R, et al.; for Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators: Efficacy of cholesterol-lowering therapy in 18686 people with diabetes in 14 randomized trials of statins: a mata-analysis. Lancet 2008;371:117-125
12. Baigent C, Landray MJ, Reith C, et al. The effects of lowering LDL cholesterol with simvastatin plus ezetimibe in patients with chronic kidney disease (Study of Heart and Renal Protection): a randomised placebo-controlled trial. Lancet 2011;377:2181-2192
13. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, McCagg A, White JA, Theroux P, Darius H, Lewis BS, Ophuis TO, Jukema JW, De Ferrari GM, Ruzyllo W, De Lucca P, Im K-A, Bohula EA, Reist C, Wiviott SD, Tershakovec AM, Musliner TA, Braunwald E, Califf RM for the IMPROVE-IT Investigators. Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes. N Engl J Med 2015; 372:2387-97
14. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, McCagg A, White JA, Theroux P, Darius H, Lewis BS, Ophuis TO, Jukema JW, De Ferrari GM, Ruzyllo W, De Lucca P, Im K-A, Bohula EA, Reist C, Wiviott SD, Tershakovec AM, Musliner TA, Braunwald E, Califf RM for the IMPROVE-IT Investigators. Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes. N Engl J Med 2015; 372:2387-97 appendice supplementare Figura S3: Primary Endpoint in Pre-specified Subgroups B. Diabetes, Smoking and Hypertension Status, Prior PCI and Stroke, Creatinine Clearance, High-risk ACS diagnosis, and Participation in EARLY ACS Trial
15. Stone NJ, Robinson J, Lichtenstein AH, et al. ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Circulation 2013, Nov 12 (Epub ahead of print)
16. National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of HighBlood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. Circulation 2002;106:3143-421
17. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: The Task Force for the management of

dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). Atherosclerosis 2011;217S:S1-S44
18. Armitage J. The safety of statins in clinical practice. Lancet 2007;370:1781-1790
19. Ginsberg HN, Elam MB, Lovato LC, et al. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. N Engl J Med 2010;362:1563-1574
20. Sattar N, Preiss D, Murray HM, et al. Statins and risk of incident Diabetes: a collaborative meta-analysis of randomized statin trials. Lancet 2010;375:735-742
21. Preiss D, Seshasai SR, Welsh P, et al. Risk of incident diabetes with intensive-dose compared with moderate-dose statin therapy: a meta-analysis. JAMA 2011;305:2556-2564
22. Sabatine MS, Giugliano RP, Wiviott SD, Raal FJ, Blom DJ, Robinson J, Ballantyne CM, Somaratne R, Legg J, Wasserman SM, Scott R, Koren MJ, Stein EA, for the Open-Label Study of Long-Term Evaluation against LDL Cholesterol (OSLER) Investigators. Efficacy and Safety of Evolocumab in Reducing Lipids and Cardiovascular Events N Engl J Med 2015; 372:1500-1509
23. Robinson JG, Farnier M, Krempf M, Bergeron J, Luc G, Averna M, Stroes ES, Langslet G, Raal FJ, El Shahawy M, Koren MJ, Lepor NE, Lorenzato C, Pordy R, Chaudhari U, Kastelein JJP for the ODYSSEY LONG TERM Investigators. Efficacy and Safety of Alirocumab in Reducing Lipids and Cardiovascular Event. N Engl J Med 2015; 372:1489-1499
24. Chapman MJ, Ginsberg HN, Amarenco P, Andreotti F, Boren J, Catapano AL, Descamps OS, Fisher E, Kovanen PT, Kuivenhoven JA, Lesnik P, Masana L, Nordestgaard BG, Ray KK, Reiner Z, Taskinen MR, Tokgozoglu L, Tybjaerg-Hansen A, WattsGF. Triglyceride-rich lipoproteins and high-density lipoprotein cholesterol in patients at high risk of cardiovascular disease: evidence and guidance for management. Eur Heart J 2011;32:1345-1361
25. Keech A, Simes RJ, Barter P, et al. The FIELD Study investigators. Effect of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD Study). Lancet 2006;366:1849-1861
26. Ginsberg HN, Elam MB, Lovato LC, et al. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. N Engl J Med 2010;362:1563-1574
27. Barter PJ, Caulfield M, Eriksson M, et al. Effects of torcetrapib in patients at high risk for coronary events. N Engl J Med 2007;357:2109-2122
28. Schwartz GG, Olsson AG, Abt M, et al. Effects of dalcetrapib in patients with a recent acute coronary syndrome. N Engl J Med 2012;367:2089-2099
29. Chapman MJ, Redfern JS, McGovern ME, et al. Niacin and fibrates in atherogenic dyslipidemia: pharmacotherapy to reduce cardiovascular risk. Pharmacol Ther 2010;126:314-345
30. Lee JM, Robson MD, Yu LM, et al. Effects of high-dose modified-release nicotinic acid on atherosclerosis and vascular function: a randomized, placebo-controlled, magnetic resonance imaging study. J Am Coll Cardiol 2009;54:1787-1794
31. Boden WE, Probstfield JL, Anderson T, et al. Niacin in patients with low HDL cholesterol levels receiving intensive statin therapy. N Engl J Med 2011;365:2255-2267
32. HPS2-THRIVE. **www.thrivestudy.org** (visitato il 21/08/2013)

4. IPERTENSIONE E SUO TRATTAMENTO

RACCOMANDAZIONI

Screening, diagnosi e monitoraggio

Lo screening e la diagnosi di ipertensione arteriosa devono essere fatti mediante misurazione ambulatoriale; la diagnosi deve essere confermata in almeno due occasioni diverse.
(Livello della prova II, Forza della raccomandazione A)

L'autocontrollo domiciliare della pressione deve essere raccomandato per la sua utilità nella definizione dell'efficacia della terapia e per il monitoraggio a lungo termine. La persona va istruita al corretto uso dell'apparecchio e alla frequenza delle misurazioni.
(Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B)

Il monitoraggio della pressione arteriosa delle 24 ore andrebbe considerato nei pazienti con sospetta ipertensione da "camice bianco" e nei soggetti a rischio di mancato dipping (neuropatia, nefropatia e sindrome delle apnee ostruttive notturne).
(Livello della prova III, Forza della raccomandazione B)

Obiettivi

Il trattamento antipertensivo nei pazienti con diabete ha come obiettivo il raggiungimento di valori di pressione sistolica <140 mmHg.
(Livello della prova I, Forza della raccomandazione A)

Il trattamento antipertensivo in alcune categorie di pazienti (recente diagnosi di ipertensione, giovani, elevato rischio di ictus, pazienti con albuminuria, pazienti con ipertensione e uno o più fattori di rischio cardiovascolare aggiuntivi) ha come obiettivo il raggiungimento di valori di pressione sistolica <130 mmHg.
(Livello della prova IV, Forza della raccomandazione C)

Il trattamento antipertensivo nei pazienti con diabete ha come obiettivo il raggiungimento di valori di pressione diastolica <90 mmHg.
(Livello della prova I, Forza della raccomandazione A)

Il trattamento antipertensivo in alcune categorie di pazienti (giovani, elevato rischio di ictus, pazienti con albuminuria, pazienti con ipertensione e uno o più fattori di rischio cardiovascolare aggiuntivi) ha come obiettivo il raggiungimento di valori di pressione diastolica <80 mmHg.
(Livello della prova IV, Forza della raccomandazione C)

Un obiettivo pressorio <130/80 mmHg è raccomandato nei soggetti diabetici con micro- e macroalbuminuria.
(Livello della prova III, Forza della raccomandazione B)

Nei diabetici anziani che necessitano di terapia farmacologica antiipertensiva, l'obiettivo del trattamento deve prevedere il raggiungimento di valori pressori <150/90 mmHg, se ben tollerati.
(Livello della prova I, Forza della raccomandazione A)

Nelle donne diabetiche ipertese durante la gravidanza sono indicati obiettivi pressori di110-

129 mmHg di sistolica e 65-79 mmHg di diastolica
(Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B)

Terapia

I pazienti con una pressione sistolica di 130-139 mmHg o una diastolica di 80-89 mmHg devono modificare lo stile di vita e seguire una terapia comportamentale.
(Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B)

I pazienti che alla diagnosi o al follow-up hanno una pressione sistolica ≥140 mmHg o una diastolica ≥90 mmHg devono, in aggiunta alla terapia comportamentale, iniziare subito un trattamento farmacologico, finalizzato a ottenere un obiettivo pressorio <140/90 mmHg.
(Livello della prova I, Forza della raccomandazione A)

Dato che i soggetti in età avanzata possono manifestare una scarsa tolleranza alla riduzione dei valori pressori (in particolare in caso di pregressi episodi sincopali o ipotensione ortostatica), il trattamento dovrebbe essere instaurato e titolato gradualmente.
(Livello della prova IV, Forza della raccomandazione B)

Terapia farmacologica
L'obiettivo primario è raggiungere il target terapeutico, a prescindere dal farmaco antipertensivo utilizzato.
(Livello della prova I, Forza della raccomandazione A)

In assenza di comorbilità, i farmaci di prima scelta sono: ACE-inibitori, ARB (antagonisti del recettore dell'angiotensina II), beta-bloccanti, calcioantagonisti e diuretici (ordine alfabetico) per la loro provata efficacia nel ridurre gli eventi vascolari nel paziente diabetico.
(Livello della prova I, Forza della raccomandazione A)

Una terapia d'associazione (due o più agenti a dosi massimali) si rende spesso necessaria per raggiungere gli obiettivi terapeutici.
(Livello della prova III, Forza della raccomandazione B)

Se il filtrato glomerulare stimato è <30 $ml \bullet min^{-1} \bullet 1{,}73\ m^{-2}$ il diuretico tiazidico va sostituito con un diuretico dell'ansa.
(Livello della prova III, Forza della raccomandazione B)

Se si utilizzano ACE-inibitori, ARB o diuretici è necessario monitorare periodicamente la funzione renale (mediante stima del GFR) e i livelli sierici di potassio.
(Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B)

Nei pazienti con nefropatia diabetica (micro/macroalbuminuria o riduzione del GFR stimato) il farmaco di prima scelta deve essere un farmaco attivo sul sistema renina-angiotensina, RAS (vedi **B. Screening e trattamento della nefropatia diabetica**).
(Livello della prova I, Forza della raccomandazione A)

Il doppio blocco del RAS non è raccomandato; può tuttavia essere considerato nei pazienti con proteinuria franca.
(Livello della prova II, Forza della raccomandazione B)

Il trattamento con ACE-inibitori e ARB è controindicato in gravidanza.
(Livello della prova VI, Forza della raccomandazione E)

Alfa-metildopa, calcioantagonisti *long-acting* e beta-bloccanti selettivi sono i farmaci

consigliati in gravidanza.
(Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B)

Gli alfa-litici sono tra i farmaci di ultima scelta nel trattamento dell'ipertensione nel diabete.
(Livello della prova I, Forza della raccomandazione D)

COMMENTO

Generalità

L'ipertensione arteriosa è una comorbilità comune del diabete. Colpisce la maggior parte dei soggetti diabetici con una prevalenza che dipende dal tipo di diabete, dall'età, dall'etnia e dalla presenza di obesità. L'ipertensione è, inoltre, un fattore di rischio maggiore per lo sviluppo di patologia cardiovascolare e complicanze microvascolari. Nel diabete tipo 1 è spesso la conseguenza di una nefropatia sottostante, mentre nel diabete tipo 2 coesiste con altri fattori di rischio cardio-metabolico ed è spesso già presente alla diagnosi di diabete.
Gli studi italiani DAI e RIACE riportano una prevalenza di ipertensione arteriosa nel diabete tipo 2 pari all'80-85% (1,2). Lo studio italiano QuED ha dimostrato una scarsa aderenza alle linee-guida sul controllo della pressione arteriosa nei pazienti con diabete tipo 2. Solo il 6% dei soggetti aveva valori di pressione arteriosa <130/85 mmHg e il 52% aveva valori >160/90 mmHg. Inoltre, solo il 12% dei soggetti era trattato con più di un farmaco antipertensivo. Lo studio QuED ha inoltre evidenziato che la qualità complessiva della cura è fortemente influenzata da fattori organizzativi e strutturali, ad esempio la frequenza con cui il paziente viene visto dal medico, il sesso e la specializzazione del medico sembrano avere un importante impatto sulla qualità della cura (3). Più confortanti sono stati i risultati dello studio RIACE, che ha mostrato come lo spostamento dei target pressori da <130/80 mmHg (Joint National Committee, JNC-7) a <140/90 mmHg (Joint National Committee, JNC-8) aumenta la percentuale dei pazienti con diabete tipo 2 a target per la pressione arteriosa dal 39,8 al 65,7%.
In base ai risultati degli *Indicatori di qualità dell'assistenza diabetologica in Italia*, redatti dall'AMD, risulta che la percentuale di soggetti diabetici a cui è stata eseguita almeno una misurazione della pressione arteriosa è del 77,2% nel diabete tipo 2 e del 66,2% nel diabete tipo 1 con una variabilità abbastanza limitata tra centri diversi.

Screening e diagnosi

La misurazione ambulatoriale della pressione arteriosa deve essere eseguita da personale esperto e essere conforme alle linee-guida generali redatte per i soggetti non diabetici. La misurazione della pressione dovrebbe essere effettuata con apparecchi auscultatori od oscillometrici semiautomatici, purchè adeguatamente calibrati. Possibili cause secondarie di ipertensione arteriosa devono sempre essere escluse. L'uso del monitoraggio pressorio domiciliare o dell'Holter pressorio è di grande supporto sia nella fase diagnostica che nel monitoraggio dell'efficacia della terapia. L'Holter pressorio, in particolare, aggiunge informazioni riguardanti la variabilità pressoria (4) e la misurazione del fisiologico calo notturno; dovrebbe pertanto essere effettuato in pazienti con neuropatia autonomica, malattia renale cronica e sindrome delle apnee notturne.
Il follow-up del paziente iperteso dovrebbe essere eseguito almeno annualmente e comprendere anche una valutazione del rischio cardiovascolare globale. Controlli più ravvicinati possono essere necessari nella fase di ottimizzazione dei valori pressori o in presenza di marcato danno d'organo. L'osservazione di una variabilità pressoria in diverse misurazioni ambulatoriali deve essere considerata come possibile fattore di rischio cardiovascolare (5,6).

Obiettivi

Studi clinici randomizzati hanno dimostrato nei soggetti diabetici gli effetti positivi (riduzione degli eventi coronarici, ictus e nefropatia) della riduzione dei valori pressori (7-10). Una

recente meta-analisi (40 trials; 100,354 soggetti con diabete tipo 2) dimostra che ogni riduzione pari a 10 mmHg della pressione sistolica si associa a una significativa riduzione della mortalità per tutte le cause (RR 0.87; 95%CI 0.78-0.96), degli eventi cardiovascolari (RR 0.89; 95%CI 0.83-0.95), di quelli coronarici (RR 0.88, 95%CI 0.80-0.98), dell'ictus (RR 0.73; 95%CI 0-64-0.83), dello scompenso cardiaco (RR 0.86; 95%CI 0.74-1.00), dell'albuminuria (RR 0.83; 95%CI 0.79-0.87) e della retinopatia (RR 0.87; 05%CI 0.76-0.99). Non significativa l'associazione con l'insufficienza renale (RR 0.91; 95%CI 0.74-1.12). Riduzioni più evidenti del rischio relativo di mortalità, eventi cardiovascolari, eventi coronarici, scompenso cardiaco sono state riportate nei soggetti con pressione arteriosa basale >140 mmHg rispetto a quelli con pressione basale <140 mmHg, mentre la riduzione del rischio relativo di ictus e di albuminuria era altrettanto forte indipendentemente dai valori basali della pressione sistolica (11). Raggiungere grazie al trattamento valori di pressione sistolica <130 mmHg non si associa a riduzioni del rischio relativo di mortalità, eventi cardiovascolari, eventi coronarici, scompenso cardiaco, ma a riduzioni del rischio relativo di ictus, retinopatia e albuminuria (11). Tuttavia, le evidenze a favore di un effetto cardiovascolare benefico per valori di pressione sistolica <130 mmHg sono scarse e derivano da studi prospettici di coorte (12) e dagli studi ABCD. Una pressione sistolica di 132 mmHg riduce la mortalità totale nello studio ABCD-HT (13) e una pressione sistolica di 128 mmHg riduce l'ictus nello studio ABCD-NT (14). Anche i risultati dello studio PROGRESS (15) hanno dimostrato in pazienti sopravvissuti all'ictus una progressiva riduzione della recidiva di ictus ischemici ed emorragici, per PA sistolica <115 mmHg, in assenza di curva *J.* I risultati dello studio ACCORD (16) non supportano tuttavia la raccomandazione di ridurre la pressione sistolica a livelli inferiori a 130 mmHg e lo studio INVEST (17) ha evidenziato un aumento della mortalità per tutte le cause nel gruppo di pazienti con una pressione sistolica inferiore a 110 mmHg. Al contrario, lo studio SPRINT (18), recentemente pubblicato, ha dimostrato che la riduzione della pressione sistolica a valori inferiori a 120 mmHg determinava una riduzione significativa degli outcome primari. Tuttavia, poiché i pazienti diabetici sono stati esclusi dalla partecipazione allo studio SPRINT, sarebbe poco corretto estrapolare questi dati alla popolazione diabetica. Queste osservazioni permettono di considerare ancora ragionevole la raccomandazione di un goal pressorio inferiore a 140 mmHg, per la sistolica. Tuttavia, lo pubblicazione dello studio SPRINT (18) ha indotto un serrato confronto con i risultati dell'ACCORD (16). Lo SPRINT dimostra una riduzione del 25% ($p<0.001$) del rischio relativo di infarto del miocardio, altre sindromi coronariche acute, ictus, scompenso cardiaco e morte per cause cardiovascolari, mentre l'ACCORD mostra una riduzione non significativa del 12% ($p=0.20$) del rischio relativo dell'endpoint primario (infarto del miocardio, ictus, morte per cause cardiovascolari). Quindi, l'ACCORD, in una popolazione diversa, tende nella stessa direzione dello SPRINT, ma in un campione di minori dimensioni (4733 pazienti con diabete tipo 2 vs 9361 soggetti adulti ipertesi). Molti editoriali apparsi dopo la pubblicazione dello SPRINT imputano la differenza tra i due studi al diverso potere statistico. Molti opinion leader ritengono che i risultati dello SPRINT possano essere generalizzati e quindi applicati anche alla popolazione diabetica; altri sostengono che lo studio SPRINT, dato l'ACCORD, non può imporre nuovi target per il trattamento del paziente iperteso diabetico. E' interessante tuttavia osservare che il follow-up a lungo termine dell'ACCORD (ACCORDION trial) – 8.8 anni dalla randomizzazione – mette in risalto una significativa interazione tra intervento sulla glicemia e intervento sulla pressione arteriosa con evidenze di benefici derivanti dall'intervento intensivo sulla pressione arteriosa nei soggetti in trattamento standard per la glicemia (HR=0.79; 95%CI 0.65-0.96). Questi ultimi risultati dell'ACCORD sono in linea con quelli dello SPRINT e potrebbero sollecitare una nuova revisione dei target pressori anche per la popolazione diabetica.

Per quanto riguarda la pressione diastolica, i dati della letteratura sono ancora meno concordi. Il target diastolico di 80 mmHg è soltanto parzialmente supportato dai risultati degli studi UKPDS-38 (7) e HOT (9), in quanto entrambi gli studi hanno dimostrato una riduzione delle complicazioni micro- e macrovascolari e della mortalità cardiovascolare, non raggiungendo tuttavia valori pressori diastolici inferiori a 80 mmHg. Sulla base di queste considerazioni, le recenti linee-guida ESC/ESH (19) raccomandano un goal pressorio

inferiore a 85 e non 80 mmHg. Tuttavia, il tema dell'obiettivo pressorio diastolico nel diabete è ancora largamente dibattuto, come dimostrato dal fatto che le principali linee-guida presentano pareri discordanti (20-23). La ragione di tale difficoltà risiede in due principali ordini di problemi: il primo, relativo al fatto che per la pressione diastolica, fino a 70 mmHg non viene descritta una curva J per gli eventi cardiovascolari (24). Il secondo problema è rappresentato dalla difficoltà pratica di raggiungere l'obiettivo sistolico separatamente da quello diastolico. Tuttavia, in assenza di evidenze che supportino un vantaggio ad ottenere valori di pressione diastolica inferiori a 90 mmHg, non appare necessario al momento raccomandare una intensificazione della terapia anti-ipertensiva, volta ad ottenere valori di pressione diastolica inferiori a 80 mmHg. Pertanto, riteniamo che sia ragionevole una raccomandazione con massimo livello di evidenza e forza per un obiettivo sistolico inferiore a 140 mmHg e diastolico inferiore a 90 mmHg.
Per i pazienti con nefropatia diabetica, si rimanda al capitolo relativo (**B. Screening e trattamento della nefropatia diabetica**). E' tuttavia utile riportare anche qui le conclusioni di una recente metanalisi di 157 studi e 43,256 partecipanti con diabete tipo 2 e malattia renale cronica (25). La combinazione di diabete e malattia renale cronica è associata ad un aumento di almeno quattro volte nella prevalenza di malattia cardiovascolare e di mortalità. La riduzione della pressione arteriosa con anti-ipertensivi è centrale nel trattamento del paziente con diabete e malattia renale cronica ed è accreditato quale intervento che ha contribuito alla riduzione nella prevalenza di ESRD nella popolazione diabetica registrato negli ultimi 10 anni. La metanalisi di Palmer e coll. (25) dimostra che nessuna strategia con anti-ipertensivi sembra migliorare l'aspettativa di vita di adulti con diabete tipo 2 e malattia renale cronica (con la sola marginale eccezione della combinazione ACEi e calcio-antagonista), mentre la monoterapia con ARB (odds ratio 0.77; 95%CI 0.65-0.92) o la combinazione ACEi e ARB (odds ratio 0.62; 95%CI 0.43-0.90) è la strategia più efficace per la prevenzione dell'ESRD. Ogni beneficio deve essere bilanciato in relazione al potenziale aumentato rischio di iperpotassiemia ed insufficienza renale acuta.
In conclusione, l'analisi dei dati più recenti della letteratura suggerisce che in pazienti con diabete mellito tipo 2, i benefici ottenuti dalla riduzione della pressione arteriosa a valori inferiori a 130/80 mmHg sono pochi e poco convincenti. Al contrario, poiché una riduzione troppo aggressiva e rapida della pressione arteriosa potrebbe essere pericolosa per il paziente, è necessario cominciare a definire non soltanto l'obiettivo pressorio da raggiungere, ma anche quello sotto il quale non scendere; in altre parole, l'intervallo pressorio ottimale, per ridurre il rischio cardiovascolare. In pazienti selezionati (giovani, a rischio aumentato di ictus), possono essere consigliati livelli più bassi di pressione arteriosa.

Terapia comportamentale
Sebbene non esistano studi controllati su dieta ed esercizio fisico nel trattamento dell'ipertensione arteriosa nelle persone affette da diabete, tali misure (dieta iposodica, riduzione ponderale nei soggetti sovrappeso, esercizio fisico aerobico regolare, moderata restrizione dell'apporto alcolico, riduzione dell'apporto di caffeina, abolizione del fumo, aumento dell'assunzione di frutta e vegetali) si sono dimostrate efficaci nel ridurre i valori pressori nei soggetti non diabetici (26). Inoltre, queste strategie non farmacologiche possono modificare positivamente la glicemia e l'assetto lipidico. L'efficacia dell'applicazione di queste singole norme igienico-comportamentali sugli eventi cardiovascolari non è, peraltro, ben documentata.

Terapia farmacologica
L'obiettivo primario è il raggiungimento del target pressorio indipendentemente dalla classe di farmaci utilizzata. Infatti, numerosi studi hanno dimostrato che la riduzione dei livelli di pressione arteriosa ha, di per sé, un importante effetto cardioprotettivo a prescindere dalla classe di farmaci utilizzata per raggiungerlo (27).
Nella scelta della terapia antipertensiva è opportuno preferire classi di farmaci di dimostrata efficacia nel ridurre gli eventi cardiovascolari: ACE-inibitori, ARB, diuretici, calcioantagonisti e beta-bloccanti. In assenza di comorbilità, al momento non vi sono trial clinici randomizzati

che supportino la scelta di una particolare classe di farmaci, rispetto a un'altra. Tuttavia, la maggior parte delle linee-guida consiglia di utilizzare i farmaci che bloccano il sistema renina-angiotensina (ACE-inibitori o ARB) come farmaci di prima scelta (19,20). Tali raccomandazioni si basano principalmente sui risultati degli studi MICRO-HOPE e LIFE (8,28). Una recentissima revisione sistematica (29) ha confermato nuovamente come non ci siano evidenze scientifiche che indichino la scelta di un particolare farmaco antipertensivo al posto di un altro, quando vengono presi i considerazione mortalità, infarto del miocardio, rivascolarizzazione, scompenso cardiaco , stroke e end-stage renal disease.
L'utilizzo degli ACE-inibitori come farmaci di prima scelta nel diabetico con ipertensione arteriosa deve essere valutato, anche alla luce della loro potenziale efficacia nella prevenzione primaria della nefropatia diabetica (30,31).
La discussione relativa al farmaco di prima scelta è in parte accademica in considerazione del fatto che nel soggetto diabetico il raggiungimento del target terapeutico è arduo e richiede quasi sempre una terapia d'associazione (32). Una terapia di combinazione deve sempre comprendere, in assenza di controindicazioni, un farmaco attivo sul RAS. La scelta della combinazione dei farmaci dovrebbe essere guidata dalla presenza delle comorbilità (infarto, stroke, scompenso, malattia renale) e delle eventuali controindicazioni (es. neuropatia autonomica per l'uso dell'alfa-litico).
La maggior parte delle linee-guida inserisce gli alfa-litici tra i farmaci di ultima scelta in quanto nello studio ALLHAT (Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial) la doxazosina rispetto al clortalidone era meno efficace nella prevenzione di ictus e scompenso cardiaco (32). Tuttavia si ricorda che in quello studio i farmaci venivano dati come prima scelta ed inoltre una analisi post-hoc dimostra che nei pazienti con diabete preesistente o di recente diagnosi, il trattamento con doxazosina rispetto a quello con clortalidone si associava esclusivamente ad un maggiore rischio relativo (1.60-1.80) di scompenso cardiaco mentre era simile rispetto tutti gli altri eventi cardiovascolari, inclusa la morte per qualsiasi causa (33).
Lo studio ADVANCE (Action in diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron-MR Controlled Evaluation), che ha valutato la combinazione fissa di un ACE-inibitore e un diuretico (indapamide) vs. placebo in 11.140 diabetici tipo 2, ha dimostrato una significativa riduzione della mortalità cardiovascolare e delle complicanze micro/macrovascolari nei soggetti in terapia con ACE-inibitore e diuretico (10). Sebbene parte di tale effetto benefico possa essere dovuta ai minori livelli pressori nel gruppo trattato con ACE-inibitore e indapamide, tali risultati supportano la raccomandazione all'utilizzo della terapia di associazione ACE-inibitore/diuretico. Lo studio ASCOT-BPLA (Aglo-Scandinavian Cardiac Outcome Trial-Blood Pressare Lowering Arm) e più recentemente lo studio ACCOMPLISH hanno dimostrato in pazienti ipertesi con moderato rischio cardiovascolare la superiorità dell'associazione calcioantagonista/ACE-inibitore sulla riduzione di mortalità ed eventi cardiovascolari (34,35).
Il doppio blocco del RAS non ha mostrato alcun vantaggio in termini di protezione cardiovascolare, essendo al contrario gravato da numerosi effetti collaterali (36-39). Può pertanto essere preso in considerazione soltanto nei pazienti con proteinuria franca o con malattia renale cronica (25), ma comunque monitorando strettamente potassiemia e filtrato glomerulare (vedi sopra).
Qualora la triplice terapia con ACE-inibitore/ARB, diuretico e calcioantagonista non sia sufficiente al raggiungimento dell'obiettivo terapeutico sarà necessario aggiungere altri farmaci antipertensivi, come beta-bloccanti, alfa-bloccanti e risparmiatori di potassio. Questi ultimi vanno utilizzati con cautela nei pazienti in trattamento con farmaci che bloccano il sistema renina-angiotensina per il rischio di iperpotassiemia. Gli alfa bolccanti richiedono cautela nei soggetti a rischio di scompenso cardiaco e/o con ipotensione ortostatica. I beta-bloccanti possono essere utilizzati nella terapia di combinazione, specialmente nei pazienti con cardiopatia ischemica.
L'uso di una terapia di combinazione, sfruttando la sinergia dei diversi meccanismi d'azione, permette di raggiungere più rapidamente ed efficacemente gli obiettivi pressori, senza dover utilizzare dosaggi massimali dei singoli farmaci, con conseguente riduzione degli effetti

collaterali.

Monitoraggio

Prima dell'inizio del trattamento, la pressione arteriosa deve essere rivalutata entro un mese, al fine di confermare la presenza di ipertensione. Una pressione sistolica >140 mmHg o una pressione diastolica >90 mmHg richiede, in ogni caso, l'inizio del trattamento farmacologico, con l'obiettvo di ottenere una pressione arteriosa inferiore a 140/90 mmHg (39). I pazienti con ipertensione dovrebbero essere monitorati frequentemente e la dose del farmaco aggiustata finché non siano raggiunti gli obiettivi pressori consigliati. Il controllo glicemico e la presenza di altri fattori di rischio cardiovascolare, come obesità, dislipidemia, fumo, microalbuminuria (determinata prima dell'inizio della terapia), dovrebbero essere attentamente valutati e trattati.

Ipertensione e gravidanza

Per le donne diabetiche con ipertensione arteriosa cronica in gravidanza, le linee-guida ADA 2008 auspicano (e quelle 2016 confermano) (39) il raggiungimento di un valore pressorio di sistolica compreso tra 110-129 mmHg e di diastolica tra 65-79 mmHg, per il possibile effetto positivo a lungo termine sulla salute materna, ma anche per il favorevole impatto sulla crescita fetale. Le linee-guida NICE del 2011 suggeriscono obiettivi pressori diversi, in base alla presenza o assenza di danno d'organo (40). Tuttavia, deve essere sottolineato che quest'ultime non sono specificamente rivolte alla donna diabetica. Il trattamento con ACE-inibitori e ARB è controindicato durante la gravidanza, poiché può causare danno fetale, pertanto deve essere sospeso già in fase di pianificazione o al momento della diagnosi di gravidanza. In gravidanza l'uso cronico dei diuretici è stato associato a una riduzione del volume plasmatico materno, che potrebbe ridurre la perfusione uteroplacentare. Gli antipertensivi noti per essere efficaci e sicuri in gravidanza sono: metildopa, labetalolo, diltiazem, clonidina e prazosina. Le linee-guida NICE/BHS suggeriscono di utilizzare nifedipina come farmaco di prima scelta nelle donne diabetiche in gravidanza, mentre alfa-metildopa, calcioantagonisti *long-acting* e beta-bloccanti selettivi sono indicati come farmaci di prima scelta dalle linee-guida dell'ADA.

Bibliografia

1. Bruno G, De Micheli A, Frontoni S, et al. Highlights from "Italian Standards of care for Diabetes Mellitus 2009-2010". Nutr Metab Cardiovasc Dis 2011;21:302-14
2. Penno G, Solini A, Bonora E, et al.; for the Renal Insufficiency And Cardiovascular Events (RIACE) Study Group. HbA1c variability as an independent of nephropathy, but not retinopathy, in patients with type 2 diabetes: the Renal Insufficiency and Cardiovascular Events (RIACE) Italian Multicenter Study. Diabetes Care 2013;36:2301-10
3. Pellegrini F, Belfiglio M, De Berardis G, et al.; QuED Study Group. Role of organizational factors in poor blood pressure control in patients with type 2 diabetes: the QuED Study Group - quality of care and outcomes in type 2 diabetes. Arch Intern Med 2003;163:473-80
4. Mancia G. Short- and long-term blood pressure variability: present and future. Hypertension 2012;60:512-517
5. Hastie CE, Jeemon P, Coleman H, et al. Long-term and ultra long-term blood pressure variability during follow-up and mortality in 14,522 patients with hypertension. Hypertension 2013;62:698-705
6. Noshad S, Mousavizadeh M, Mozafari M, et al. Visit-to-visit blood pressure variability is related to albuminuria variability and progression in patients with type 2 diabetes. J Hum Hypertens 2014;28:37-43
7. UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. BMJ 1998;317:703-713
8. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. Lancet 2000;355:253-259
9. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, et al. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. HOT Study Group. Lancet 1998;351:1755-1762
10. Patel A, MacMahon S, Chalmers J, et al.; ADVANCE Collaborative Group. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial. Lancet 2007;370:829-840

11. Emdin CA, Rahimi K, Neal B, Callender T, Perkovic V, Patel A. Blood pressure lowering in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. JAMA. 2015: 10;313(6):603-15
12. Orchard TJ, Forrest KY, Kuller LH, et al.; Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications Study: Lipid and blood pressure treatment goals for type 1 diabetes: 10-year incidence data from the Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications Study. Diabetes Care 2001;24:1053-9
13. Estacio RO, Schrier RW. Antihypertensive therapy in type 2 diabetes: implications of the appropriate blood pressure control in diabetes (ABCD) trial. Am J Cardiol 1998;82:9R-14R
14. Schrier RW, Estacio RO, Esler A, et al. Effects of aggressive blood pressure control in normotensive type 2 diabetic patients on albuminuria, retinopathy and strokes. Kidney Int 2002;61:1086-97
15. Arima H, Chalmers J, Woodward M, et al.; PROGRESS Collaborative Group. Lower target blood pressures are safe and effective for the prevention of recurrent stroke: the PROGRESS trial. J Hypertens 2006;24:1201-8
16. Cushman WC, Evans GW, Byington RP, et al.; ACCORD Study Group. Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus. N Engl J Med 2010;62:1575-1585
17. Cooper-DeHoff RM, Gong Y, Handberg EM, et al. Tight blood pressure control and cardiovascular outcomes among hypertensive patients with diabetes and coronary artery disease. JAMA 2010;304:61-68
18. SPRINT Research Group. A randomized trial of intensive versus standard blood-pressure control. N Engl J Med. 2015: 26;373(22):2103-16.
19. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. Eur Heart J 2013;34:2159-219. Accessibile al: **http://eurheartj.oxfordjournals.org/content/34/28/2159.full.pdf**
20. ADA. Standards of Medical Care in Diabetes 2014. Diabetes Care 2014;37(Suppl 1)
21. 2014 Evidence-based Guideline for the management of High Blood Pressure in Adults - Report from the Panel Members Appointed to the Eighth National Committee (JNC 8). JAMA 2014;311:507-20. **Accessibile al: http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?articleid = 1791497**
22. KDIGO Clinical Practice Guideline for the Management of Blood Pressure in Chronic Kidney Disease. Kidney International 2012, Suppl 2. Accessibile al: **www.nature.com/kisup/journal/v2/n5/index.html**
23. International Diabetes Federation. Managing older people with type 2 diabetes. Accessibile al: **www.idf.org/guidelines/managing-older-people-type-2-Diabetes**
24. Anderson RJ, Bahn GD, Moritz TE, et al.; VADT Study Group. Blood pressure and cardiovascular disease risk in the Veterans Affairs Diabetes Trial. Diabetes Care 2011;34:34-38
25. Palmer SC, Mavridis D, Navarese E, Craig JC, Tonelli M, Salanti G, Wiebe N, Ruospo M, Wheeler DC, Strippoli GF. Comparative efficacy and safety of blood pressure-lowering agents in adults with diabetes and kidney disease: a network meta-analysis. Lancet. 2015: 23;385(9982):2047-56.
26. Sacks FM, Svetkey LP, Vollmer WM, et al.: DASH- Sodium Collaborative Research Group. Effects on blood pressure of reduced dietary sodium and the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) diet. N Engl J Med 2001;344:3-10
27. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of different blood pressure-lowering regimens on major cardiovascular events in individuals with and without diabetes mellitus: results of prospectively designed overviews of randomized trials. Arch Intern Med 2005;165:1410-1419
28. Lindholm LH, Ibsen H, Dahlof B, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in patients with diabetes in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. Lancet 2002;359:1004-1010
29. Bangalore S, Fakheri R, Toklu B, Messerli FH. Diabetes mellitus as a compelling indication for use of renin angiotensin system blockers: systematic review and meta-analysis of randomized trials. BMJ. 2016 Feb 11;352:i438.
30. Haller H, Ito S, Izzo JL Jr., et al. ROADMAP Trial Investigators. Olmesartan for the delay or prevention of microalbuminuria in type 2 diabetes. N Engl J Med 2011;364:907-917
31. Ruggenenti P, Fassi A, Ilieva AP, et al.; Bergamo Nephrologic diabetes. Complications Trial (BENEDICT) Investigators. Preventing microalbuminuria in type 2 diabetes. N Engl J Med 2004;351:1941-51
32. ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group: Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs. diuretic: the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). JAMA 2002;288:2981-2997
33. Barzilay JI for the ALLHAT Collaborative Research Group, *J Clin Hypertension 6: 116-125,* 2004
34. Dahlof B, Sever PS, Poulter NR, et al.; ASCOT Investigators: Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial. Lancet 2005;366:895-906
35. Jamerson K, Weber MA, Bakris GL, et al. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. N Engl J Med 2008;359:2417-2428
36. Mann J, Schmieder RE, McQueen M, et al.; on behalf of the ONTARGET investigators: Renal outcomes with telmisartan, ramipril, or both, in people at high vascular risk (the ONTARGET study): a multicentre, randomised, double-blind, controlled trial. Lancet 2008;372:547-553
37. Parving HH, Brenner BM, McMurray JJV, et al. Cardiorenal endpoint in a trial of aliskiren for type 2 diabetes. N Engl J Med 2012,367,2204-2213
38. Fried LF, Emanuele N, Zhang JH, et al.; VA NEPHRON-D Investigators. N Engl J Med 2013;369:1892-903
39. American Diabetes Association. Cardiovascular disease and risk management. Sec. 8 In Standad of Medical Care in Diabetes – 2016. Diabetes Care 2016; 39 (suppl. 1) S60-S71

40. NICE clinical guidelines 107. Hypertension in pregnancy. The management of hypertensive disorders during pregnancy. Accessibile al: **www.guidance.nice.org.uk/cg107**

5. ABOLIZIONE DEL FUMO

RACCOMANDAZIONI

Gli operatori sanitari devono consigliare a tutte le persone con diabete la sospensione del fumo di sigaretta.
(**Livello della prova I, Forza della raccomandazione A**)

Il counselling alla sospensione del fumo, la terapia sostitutiva nicotinica o altre terapie farmacologiche possono essere considerate componenti terapeutiche della cura del diabete.
(**Livello della prova III, Forza della raccomandazione B**)

L'utilizzo di sigaretta elettronica non deve essere raccomandato come strumento terapeutico funzionale all'abolizione dell'abitudine al fumo di sigaretta
(**Livello della prova VI, Forza della raccomandazione D**)

COMMENTO

Fumo di sigaretta e stato di salute
Dati epidemiologici, studi caso-controllo e studi di coorte documentano un'associazione causale tra abitudine al fumo di sigaretta e stato di salute. Non sono molti i dati a disposizione che abbiano preso specificamente in considerazione il ruolo del fumo di sigaretta nella popolazione di individui diabetici ma è ragionevole che i rischi associati al fumo di sigaretta possano esprimersi nei pazienti diabetici almeno in maniera equivalente a quanto possano farlo nella popolazione di individui non diabetici. La prevalenza di abitudine al fumo nella popolazione diabetica italiana può essere desunta dallo studio DAI, condotto su 19.570 soggetti diabetici fine anni 90 (1); sono risultati fumatori il 19% dei maschi e il 6% delle femmine. Inoltre, i dati degli Annali AMD 2010 indicano che il 29% dei diabetici tipo 1 e il 17% dei pazienti diabetici tipo 2 sono fumatori (2).

Fumo di sigaretta e rischio cardiovascolare
Il fumo di sigaretta induce noti effetti sfavorevoli emodinamici, reologici e procoagulativi (3-6). Il suo coinvolgimento nel processo aterogeno è verosimilmente dovuto a un danno intimale legato all'accumulo locale di carbossiemoglobina e di monossido di carbonio (3). I soggetti fumatori inoltre presentano un profilo lipidico pro-aterogeno con aumento di colesterolo totale, trigliceridi e VLDL e diminuzione delle HDL (7). Lo studio Framingham, tra gli altri, ha dimostrato una relazione tra fumo e coronaropatia, claudicatio intermittens e arteriopatia obliterante (7-8). Nei diabetici fumatori vi è un rischio aumentato di morbilità e di morte prematura associate alle complicanze macroangiopatiche; inoltre il fumo di sigaretta svolge anche un ruolo nella patogenesi delle complicanze microvascolari (9-10).

Fumo di sigaretta e diabete
Una revisione della letteratura e conseguente metanalisi ha suggerito che i fumatori attivi sono a rischio più elevato di sviluppare il diabete tipo 2 e che questo effetto è dosedipendente; più elevato nei soggetti fumatori di >20 sigarette/die (11). Uno studio prospettico recente ha suggerito che anche il fumo passivo in una popolazione che comprende giovani adolescenti e adulte di sesso femminile si associa a un'incidenza futura più elevata di diabete tipo 2 (12). In parallelo l'abolizione all'abitudine del fumo di sigaretta in soggetti con recente insorgenza di diabete tipo 2 si associa a un miglioramento dei parametri metabolici, pressione arteriosa e albuminuria a 1 anno (13).

Terapia

Smettere di fumare è un processo complesso e difficoltoso data l'esistenza di una dipendenza fisica e psicologica. Il semplice invito a smettere di fumare da parte del medico ha un effetto modesto, con un tasso di sospensione compreso tra 2, 5 e 14,7% e un NNT pari a 35 (14-15). Molti studi clinici randomizzati hanno dimostrato l'efficacia del counselling sulla modificazione dell'abitudine al fumo (16-17). Per i pazienti motivati a smettere di fumare l'associazione al counselling della terapia farmacologica può essere più efficace del solo counselling (18). L'utilizzo della terapia nicotinica sostitutiva è efficace nell'aumentare il tasso di sospensione di 1,5-2 volte (19), ma non ci sono evidenze sulla sua efficacia in coloro che fumano meno di 15 sigarette al giorno. Il trattamento con bupropione, clonidina o con amitriptilina può aumentare il tasso di sospensione del fumo, ma non è scevro da effetti collaterali (20-21). L'agopuntura si è rivelato un intervento non efficace nella sospensione del fumo (22). Da qualche anno è in commercio un nuovo farmaco, la vareniclina, con l'indicazione per la cessazione dell'abitudine al fumo negli adulti. Viene suggerita in pazienti motivati a smettere di fumare e che ricevono una consulenza aggiuntiva e di supporto. La vareniclina, si lega ai recettori nicotinici dell'acetilcolina a4b2 e agisce in due modi: da un lato, svolge una funzione analoga alla nicotina (parziale attività agonista), contribuendo in tal modo ad alleviare i sintomi del desiderio compulsivo, e dall'altro lato ostacola il legame nicotinico (attività antagonista), sostituendosi alla nicotina e riducendo gli effetti del piacere legato al fumo. La vareniclina aumenta le probabilità di successo a lungo termine nella cessazione del fumo tra le 2 e 3 volte paragonata a tentativi non farmacologici e inoltre, più soggetti smettono di fumare con vareniclina rispetto a bupropione (23). L'evento avverso principale di vareniclina è la nausea che tende a cessare con il tempo. Possibili eventi avversi gravi quali depressione, agitazione e pensieri di suicidio sono sotto osservazione. Nel periodo di osservazione postmarketing sono stati inoltre descritti casi di infarto del miocardio associati all'uso di vareniclina.

La sigaretta elettronica

I dati 2013, presentati in occasione della Giornata mondiale senza tabacco 2013, rilevano che il 91,2% degli italiani conosce la sigaretta elettronica, il 10,1% intende provarla e che il 74,2% non intende provarla. Utilizza la e-cig regolarmente (mediamente 9 volte al giorno) l'1,0% degli italiani equivalente a circa 500 mila persone e il 3,2% occasionalmente. Tra i consumatori di e-cig il 10,6% ha smesso di fumare le sigarette tradizionali, mentre il 44,4% ha diminuito leggermente il numero, il 22,9% ha diminuito drasticamente il numero e il 22,1% non ha modificato le abitudini tabagiche. Quindi, l'89,4% dei consumatori di e-cig sono ancora fumatori, tanto che il 95,6% di essi utilizzano i devices con nicotina.

I risultati di Ji-Yeun Park (24) relativi alla National Youth Tobacco Survey negli Stati Uniti, ha valutato nel 2012 ben 20.193 giovani e il loro comportamento rispetto al fumo, oltre che l'uso di ecig. I ragazzi che usavano sigarette elettroniche e avevano sperimentato il fumo hanno dichiarato l'intenzione di cominciare a fumare più di tre volte tanto rispetto a quanti non usavano e-cig. Non è stata trovata invece alcuna associazione tra uso di sigaretta elettronica nei giovani e intenzione di smettere di fumare. Gli autori concludono che negli USA l'uso di sigarette elettroniche tra i giovani è associato all'intenzione di passare al fumo tradizionale, ma non di usarla (tra quanti già fumano) come ausilio per la cessazione. Per questo motivo i non fumatori devono essere scoraggiati dall'utilizzo della sigaretta elettronica.

Il 4/06/2013 il Consiglio Superiore di Sanità ha reso al ministro un parere in merito alla eventuale collocazione delle sigarette elettroniche contenenti nicotina tra i medicinali, pur in assenza di una esplicita destinazione d'uso in tal senso (medicinali "per funzione"), nonché su una metodologia per la valutazione della pericolosità di tali articoli messa a punto dall'ISS nella relazione del 20/12/2012 (25). Non ci sono, allo stato delle conoscenze, sufficienti evidenze per far rientrare le sigarette elettroniche tra i medicinali "per funzione". L'ISS ha raccomandato al Ministero della Salute di costituire un tavolo permanente ove far convogliare le diverse fonti di dati e osservatori e di progettare iniziative informative sui potenziali pericoli legati all'uso di questi strumenti e di promuovere attività di ricerca e studio sui vari aspetti della problematica. Ha inoltre raccomandato di mantenere il divieto di vendita ai minori di anni 18 di sigarette elettroniche con presenza di nicotina previsto dall'ordinanza

del ministro della salute del 2/04/2013. Ha poi indicato alcune prescrizioni relative all'etichettatura e alle informazioni da fornire al cittadino, sia per le sigarette elettroniche sia per le cartucce di ricarica, e il monitoraggio di possibili sovradosaggi da nicotina. Il Consiglio si è riservato di riesaminare la questione non appena si renderanno disponibili a livello nazionale e internazionale nuovi e rilevanti elementi. Al momento l'effetto nel breve e lungo termine della sigaretta elettronica in termini di sicurezza cardiopolmonare e in termini di efficacia sulla cessazione all'abitudine al fumo di sigaretta rimane ancora largamente da determinare (26).

Bibliografia

1. Maggini M, Spila Alegiani S, Raschetti R. Complicanze macroangiopatiche nei pazienti diabetici di tipo 2 afferenti ai Servizi di Diabetologia italiani. Ann Ist Sup Sanità 2003;39:165-171
2. Annali AMD 2010. Indicatori di qualità dell'assistenza diabetologica in Italia
3. Belch JJ, McArdle BM, Burns P, et al. The effects of acute smoking on platelet behaviour, fibrinolysis and haemorheology in habitual smokers. Thromb Haemostas 1984;51:6-8
4. Wald N, Howard S, Smith PG, et al. Association between atherosclerotic disease and carboxy-hemoglobin level in tobacco smokers. Br Med J 1973;1:761-765
5. Nadler JL, Velasco JS, Horton R. Cigarette smoking inhibits prostacyclin formation. Lancet 1983;1:1248-1250
6. Levin PH. An acute effect of cigarette smoking on platelet function: a possible link between smoking and arterial thrombosis. Circulation 1973;48:619-623
7. Brischetto CS, Connor WE, Connor SL, et al. Plasma lipid and lipoprotein profile of cigarette smokers from randomly selected family: enhancement of hyperlipidemia and depression of high density lipoprotein. Am J Cardiol 1983;52:675-680
8. Kannel WB, McGee DL. diabetes and cardiovascular risk factors: the Framingham study. Circulation 1979;59:8-13
9. Kannel WB, McGee DL. diabetes and disease: the Framingham study. JAMA 1979;241:2035-2038
10. Haire-Joshu D, Glasgow RE, Tibbs TL. Smoking and diabetes. Diabetes Care 1999;22:1887-1898
11. Willi C, Bodenmann P, Ghali WA, et al. Active smoking and the risk of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. JAMA 2007 12;298:2654-64
12. Lajous M, Tondeour L, Fagherazzi G, et al. Childhood and adult secondhand smoke and type 2 diabetes in women. Diabetes Care 2013;36:2720-2725
13. Voulgari C, Katsilambros N, Tentolouris N. Smoking cessation predicts amelioration of microalbuminuria in newly diagnosed type 2 diabetes mellitus: a 1-year prospective study. Metabolism 2011;60:1456-1464
14. Canga N, De Irala J, Vera E, et al. Intervention study for smoking cessation in diabetic patients: a randomized controlled trial in both clinical and primary care settings. Diabetes Care 2000;23:1455-1460
15. Silagy C, Stead LF. Physician advice for smoking cessation (Cochrane Review). Cochrane Database Syst Rev 2001;(2):CD000165
16. Kottke TE, Battista RN, De Friese GH. Attributes of successful smoking cessation interventions in medical practice: metanalisys of 39 controlled trial. JAMA 1998;259:2883-2889
17. Law M, Tang JL. An analysis of effectiveness of interventions intended to held people stop smoking. Arch Int Med 1995;155:1933-1941
18. Ranney L, Melvin C, Lux L, et al. Systematic review: smoking cessation intervention strategies for adults and adults in special populations. Ann Intern Med 2006;145:845-856
19. Silagy C, Lancaster T, Stead LF, Mant D, Fowler G. Nicotine replacement theraphy for smoking cessation. (Cochrane Review). Cochrane Database Syst Rev 2001;(3):CD000146
20. Hughes JR, Stead LF, Lancaster T. Anxiolytics and antidepressant for smoking cessation. (Cochrane Review). Cochrane Database Syst Rev 2000;(4):CD000031
21. Gourlay SG, Stead LF, Benowitz NL. Clonidine for smoking cessation. (Cochrane Review). Cochrane Database Syst Rev 2000;(2):CD000058
22. White AR, Rampes H, Ernst E. Acupucture and related interventions for smoking cessation. (Cochrane Review). Cochrane Database Syst Rev 2006 Jan 25;(1):CD000009
23. Cahill K, Stead LF, Lancaster T. Nicotine receptor partial agonists for smoking cessation. Cochrane Database Syst Rev 2011;(2):CD006103
24. Park JY, Seo DC, Lin HC. E-Cigarette Use and Intention to Initiate or Quit Smoking Among US Youths. Am J Public Health. 2016 Apr;106(4):672-8.
25. Istituto Superiore di Sanità. Richiesta di aggiornamento scientifico in merito alla pericolosità delle sigarette elettroniche contenenti nicotina. Prot 20/12/2012-0046571
26. Bhatnagar A, Whitsel LP, Ribisl KM, et al.; American Heart Association Advocacy Coordinating Committee, Council on Cardiovascular and Stroke Nursing, Council on Clinical Cardiology, and Council on Quality of Care and Outcomes Research. Electronic cigarettes: a policy statement from the American Heart Association. Circulation

6. FARMACI ANTIAGGREGANTI PIASTRINICI

RACCOMANDAZIONI

La terapia antiaggregante con acido acetilsalicilico (75-160 mg/die) è indicata nei diabetici con pregresso evento cardiovascolare, cerebrovascolare o con arteriopatia obliterante periferica.
(Livello della prova I, Forza della raccomandazione A)

Un inibitore del recettore di P2Y12 (clopidogrel o prasugrel o ticagrelor) è indicato in pazienti con diabete e SCA e in coloro che sono andati incontro a procedure di rivascolarizzazione trans vascolare per almeno 1 anno dopo l'evento.
(Livello della prova I, Forza della raccomandazione A)

La terapia antiaggregante non è raccomandata nei diabetici a rischio cardiovascolare basso/moderato.
(Livello della prova III, Forza della raccomandazione A)

In alternativa all'acido acetilsalicilico, nei soggetti intolleranti può essere preso in considerazione l'utilizzo del clopidogrel **(Livello della prova I, Forza della raccomandazione B)** oppure in seconda scelta della ticlopidina **(Livello della prova II, Forza della raccomandazione B)**

La terapia antiaggregante con acido acetilsalicilico può essere considerata nei diabetici in prevenzione cardiovascolare primaria con elevato rischio cardiovascolare (con multipli fattori di rischio).
(Livello della prova III, Forza della raccomandazione C)

In presenza di sanguinamento gastrointestinale recente, ipertensione arteriosa non controllata, malattie epatiche in fase attiva, allergia al farmaco, il trattamento con aspirina non è indicato.
(Livello della prova I, Forza della raccomandazione A)

COMMENTO

Funzione piastrinica, aterosclerosi e diabete

L'attivazione piastrinica gioca un ruolo fondamentale nella patogenesi e nella progressione dei processi di aterotrombosi (1). Alterazioni dell'emostasi sono state dimostrate da lungo tempo nel paziente con diabete (2) ma più recentemente anche anche in condizioni di "pre-diabete" caratterizzate da insulino-resistenza (3).

Acido acetil salicilico

L'aspirina inibisce l'attivazione e aggregazione piastrinica trombossano dipendente grazie all'inibizione della ciclo ossigenasi (COX-1) piastrinica (4). A dispetto del fatto che non siano stati eseguiti studi di comparazione tra soggetti con e senza diabete, è stato suggerito che la somministrazione di basse dosi di aspirina potrebbe inibire in modo incompleto l'attività COX-1, e quindi la funzione trombossano-dipendente nel paziente diabetico (5-7) forse a causa di un aumentato turnover piastrinico (8).

Prevenzione secondaria

E' stato osservasto già a aprtire dal primo report del Collaborative overview of the Antiplatelet Trialists' Collaboration che la terapia antiaggregante ha effetti comparabili tra i

pazienti con e senza diabete in prevenzione cardiovascolare secondaria (9). Non esistono quindi attualmente ragioni evidenti per trattare differentemente pazienti con diabete rispetto a quelli senza malattia e la terapia con bassa dose di aspirina è raccomandata sia per il trattamento delle sindromi coronariche acute che per la gestione del paziente in prevenzione secondaria con nota malattia cronica.

Prevenzione primaria

A dispetto dei presupposti sopra citati e a dispetto di diverse raccomandazioni nordamericane (10-12), mancano evidenze dirette dell'efficacia della terapia antiaggregante, o per lo meno il vantaggio del suo utilizzo è reso dubbio dal rapporto vantaggi/svantaggi – come indicato dalla metanalisi dell'Istituto Mario Negri Sud che ha valutato 10117 pazienti e i cui risultati dimostrano come un chiaro beneficio dato dall'utilizzo dell'aspirina in prevenzione primaria in pazienti con diabete rimanga ancora poco definito, a fronte di un possibile incremento di eventi emorragici (13). Il Primary Prevention Project (PPP) che ha valutato l'efficacia della terapia con ASA 100 mg (14) nell'analisi del sottogruppo dei soggetti con diabetici (n = 1031) non ha dimostrato efficacia ne per gli eventi ne per la mortalità cardiovascolare. Nello studio ETDRS, effettuato su 3711 diabetici seguiti per 7 anni, la somministrazione di ASA 650 mg ha determinato una riduzione di mortalità generale e di infarto fatale e non fatale (15) in assenza di maggior rischio di emorragie retiniche, vitreali e gastrointestinali, ma quando questi dati sono stati inclusi nella metanalisi dell'Antithrombotic Trialists' Collaboration, nei nove studi esaminati relativi a pazienti diabetici (n =4961, inclusi i 3711 dello studio ETDRS) la riduzione del rischio cardiovascolare pari al 7%, non è risultata significativa (16). Gli studi più recenti eseguiti selettivamente in una popolazione di pazienti diabetici non hanno però chiarito l'impatto della terapia con ASA in prevenzione primaria sia per problemi tecnici di reclutamento che di interpretazione e allargamento delle conclusioni alla popolazione diabetica in generale (17,18). Questi risultati suggeriscono che l'aspirina è probabilmente in grado di ridurre il rischio di eventi cardiovascolari ma al momento i dati a disposizione ne precludono la stima precisa. I dati degli studi suggeriscono che la terapia con l'aspirina si è associata a un rischio aumentato del del 55% di sanguinamenti extracranici (gastrointestinali) sia nei pazienti con che senza diabete tenendo conto che inoltre, in questi studi, i soggetti potenzialmente più a rischio di sanguinamento erano stati esclusi in base ai criteri di reclutamento. Sono al momento in corso ulteriori trial, incluso uno, italiano – l'ACCEPT-D – supportato dall'AIFA (Agenzia italiana del farmaco) che dovrebbero essere in grado di superare questi limiti e definire quindi in modo univoco il rapporto rischio beneficio del trattamento antiaggregante nei diabetici (19,20).

Effetto della terapia anti aggregante piastrinica oltre 1 anno dopo l'evento

La terapia anti aggregante viene di solito raccomandata per 1 anno dopo la sindrome coronarica acuta ma gli effetti di una terapia prolungata oltre questo intervallo di tempo non è noto. Sono stati pubblicati almeno due RCTs che hanno cercato di dare una risposta a questo quesito (21,22) dimostrando consistentemente una significativa riduzione di malattia CVD. Si è osservata una riduzione del 29% degli eventi cardiovascolari ischemici nella doppia anti aggregazione clopidogrel or prasugrel + ASA prolungata per > 12 mesi (21) e una riduzione del 15% nell'end-point primario (morte cardiovascolare, infarto del miocardio e stroke non fatali) nello studio con Ticagrelor add-on a ASA a due diversi dosaggi (22). Nel primo studio la riduzione di CVD è stata osservata alle spese di un eccesso di mortalità per sanguinamento e cancro mentre nel secondo studio non è stato confermato l'eccesso di mortalità, ma è stato riportato un rischio doppio di sanguinamenti (esclusa emorragia cerebrale) e di necessità di trasfusione. Al momento quindi questi studi suggeriscono che non tutte le doppie terapia anti aggreganti prolungate oltre i 12 mesi devono generare lo stesso timore di eccesso di mortalità ma allo stesso tempo i risultati rendono ancora molto difficile stabilire il confine tra vantaggi/svantaggi di questo tipo di approccio terapeutico.

Altri farmaci antiaggreganti

Non esistono al momento studi specificamente disegnati in soggetti diabetici trattati con ticlopidina. Il clopidogrel, un antagonista irreversibile del recettore P2Y12 dell'adenosina difosfato costituisce una valida alternativa all'uso di Aspirina per i pazienti che a quest'ultima sono intolleranti, perché il suo uso per periodi di tempo prolungati in prevenzione secondaria garantisce outcomes simili a quelli dell'aspirina (23,24). In particolare nell'analisi post-hoc del sottogruppo dei pazienti con diabete (n = 3866) dello studio CAPRIE (Clopidogrel Versus Aspirin in Patients with Risk of Ischemic Events) (23) è stata documentata una più bassa incidenza di stroke ischemico, IMA, morte vascolare o re-ospedalizzazione per ischemia o sanguinamento (endpoint primario composito) nei pazienti randomizzati al trattamento con 75 mg/die di clopidogrel rispetto a quelli che assumevano 325 mg di ASA. L'effetto dell'aggiunta di clopidogrel a una bassa dose di ASA è stato invece studiato nel trial CHARISMA (Clopidogrel and Aspirin Versus Aspirin Alone for the Prevention of Atherothrombotic Events) (25). In questo studio, in cui il 42% dei pazienti inclusi era diabetico, non è stato documento un beneficio significativo sull'endpoint primario (IMA, stroke o morte cardiovascolare) nei pazienti che assumevano clopidogrel e aspirina; un moderato beneficio è emerso invece nell'endpoint composito secondario, che comprendeva anche l'ospedalizzazione per angina instabile, l'attacco ischemico transitorio o la rivascolarizzazione. Ci sono però evidenze che suggeriscono che l'associazione clopidogrel add-on all'aspirina può avere effetti deleteri nei pazienti con insufficienza renale cronica (26).
Sono ora disponibili antagonisti del recettore dell'adenosi difosfato più efficaci: si tratta di prasugrel e ticagrelor, un antagonista reversibile (27). Nello studio TRITON-TIMI 38 il prasugrel (bolo di 60 mg seguito dalla dose di 10 mg/die) ha dimostrato superiorità rispetto al clopidogrel (bolo di 300 mg seguito dalla dose di 75 mg/die) nella prevenzione di eventi ischemici ricorrenti che recidivano una sindrome coronarica acuta; nell'intera corte questo beneficio era accompagnato da sanguinamenti maggiori (28) ma non nel sottogruppo dei pazienti con diabete (29). Anche ticagrelor (bolo di 180 seguito dalla dose di 90 mg 2 volte al giorno) si è rivelato più efficace di clopidogrel (bolo di 300-600 mg seguito dalla dose di 75 mg/die) nel ridurre la morte cardiovascolare a 12 mesi in una coorte di pazienti con sindrome coronaria acuta (30) e ha ridotto gli eventi ischemici nei pazienti diabetici senza causare eccesso di sanguinamenti (31). Tale superiorità nei confronti di clopidogrel si è osservata anche nei pazienti con insufficienza renale (32). In riferimento a questi farmaci di più recente introduzione (clopidogrel, prasugrel, ticaglelor) non esistono evidenze che possano essere più o meno efficaci nei pazienti con diabete rispetto ai pazienti non diabetici.

Bibliografia

1. Davi G, Patrono C. Platelet activation and atherothrombosis. N Engl J Med 2007;357:2482-2494
2. Davi G, Catalano I, Averna M, et al. Thromboxane biosynthesis and platelet function in type II diabetes mellitus. N Engl J Med 1990;322:1769-1774
3. Santilli F, Formoso G, Sbraccia P, et al. Postprandial hyperglycemia is a determinant of platelet activation in early type 2 diabetes mellitus. J Thromb Haemost 2010;8:828-837
4. Patrono C, Garcia Rodriguez LA, Landolfi R, et al. Low-dose aspirin for the prevention of atherothrombosis. N Engl J Med 2005;353:2373-2383
5. DiChiara J, Bliden KP, Tantry US, et al. The effect of aspirin dosing on platelet function in diabetic and nondiabetic patients: an analysis from the aspirin-induced platelet effect (ASPECT) study. Diabetes 2007;56:3014-3019
6. Pulcinelli FM, Biasucci LM, Riondino S, et al. COX-1 sensitivity and thromboxane A2 production in type 1 and type 2 diabetic patients under chronic aspirin treatment. Eur Heart J 2009;30:1279-1286
7. Evangelista V, de Berardis G, Totani L, et al. Persistent platelet activation in patients with type 2 diabetes treated with low doses of aspirin. J Thromb Haemost 2007;5:2197-2203
8. Rocca B, Santilli F, Pitocco D, Mucci L, et al. The Recovery of Platelet Cyclooxygenase Activity Explains Interindividual Variability in Responsiveness to Low-Dose Aspirin in Patients With and Without Diabetes. J Thromb Haemost 2012;10:1220-1230
9. Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy: I: Prevention of death, myocardial infarction and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. Antiplatelet Trialists' Collaboration. BMJ 1994;308:81-106

10. Pignone M, Alberts MJ, Colwell JA, et al. Aspirin for primary prevention of cardiovascular events in people with Diabetes: a position statement of the American Diabetes Association, a scientific statement of the American Heart Association and an expert consensus document of the American College of Cardiology Foundation. Circulation 2010;121:2694-2701
11. Rosenzweig JL, Ferrannini E, Grundy SM, et al. Primary prevention of cardiovascular disease and type 2 diabetes in patients at metabolic risk: an endocrine society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab 2008;93:3671-3689
12. America Diabetes Association. Executive Summary: Standards of Medical Care in Diabetes. Diabetes Care 2013;36(Suppl 1):S7
13. De Berardis G, Sacco M, Strippoli GF, et al. Aspirin for primary prevention of cardiovascular events in people with diabetes: meta-analysis of randomised controlled trials. BMJ 2009 Nov 6;339:b4531
14. Sacco M, Pellegrini F, Roncaglioni MC, et al. PPP Collaborative Group. Primary prevention of cardiovascular events with low dose of aspirin and vitamin E in type 2 diabetes patients: results of the Primary Prevention Project (PPP) trial. Diabetes Care 2003;26:3264-3272
15. ETDRS Investigators. Aspirin effects on mortality and morbidity in patients with diabetes mellitus. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study report 14. JAMA 1992;268:1292-1300
16) Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction and stroke in high risk patients. BMJ 2002;324:71-86
17. Belch J, MacCuish A, Campbell I, et al.; Prevention of Progression of Arterial Disease and Diabetes Study Group; Diabetes Registry Group; Royal College of Physicians Edinburgh. The prevention of progression of arterial disease and diabetes (POPADAD) trial: factorial randomised placebo controlled trial of aspirin and antioxidants in patients with diabetes and asymptomatic peripheral arterial disease. BMJ 2008;337:a1840
18. Ogawa H, Nakayama M, Morimoto T, et al. Low-dose aspirin for primary prevention of atherosclerotic events in patients with type 2 diabetes: A randomized controlled trial. JAMA 2008;300:2134-2141
19. De Berardis G, Sacco M, Evangelista V, et al.; ACCEPT-D Study Group. Aspirin and Simvastatin Combination for Cardiovascular Events Prevention Trial in Diabetes (ACCEPT-D): design of a randomized study of the efficacy of lowdose aspirin in the prevention of cardiovascular events in subjects with diabetes mellitus treated with statins. Trials 2007;28:8-21
20. Nicolucci A. Aspirin for primary prevention of cardiovascular events in diabetes: still an open question. JAMA 2008;300:2180-2181
21. Mauri L, Kereiakes DJ, Yeh RW, et al. Twelve or 30 months of dual antiplatelet therapy after drug-eluting stents. N Engl J Med 2014;371:2155-66.
22. Bonaca MP, Bhatt DL, Cohen M, et al. Long-term use of ticagrelor in patients with prior myocardial infarction. N Engl J Med 2015;372:1791-800.
23. CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). Lancet 1996;348:1329-1339
24. Patrono C, Andreotti F, Arnesen H, et al. Antiplatelet agents for the treatment and prevention of atherothrombosis. Eur Heart J 2011;32:2922-2932
25. Bhatt DL, Fox KA, Hacke W, et al.; CHARISMA Investigators. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. N Engl J Med 2006;354:1706-1717
26. Dasgupta A, Steinhubl SR, Bhatt DL, et al. Clinical outcomes of patients with diabetic nephropathy randomized to clopidogrel plus aspirin versus aspirin alone (a post hoc analysis of the clopidogrel for high atherothrombotic risk and ischemic stabilization, management and avoidance [CHARISMA] trial). Am J Cardiol 2009;103:1359-1363
27. Patrono C, Andreotti F, Arnesen H, et al. Antiplatelet agents for the treatment and prevention of atherothrombosis. Eur Heart J 2011;32:2922-2932
28. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, et al. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. N Engl J Med 2007;357:2001-2015
29. Wiviott SD, Braunwald E, Angiolillo DJ, et al. Greater clinical benefit of more intensive oral antiplatelet therapy with prasugrel in patients with diabetes mellitus in the trial to assess improvement in therapeutic outcomes by optimizing platelet inhibition with prasugrel-Thrombolysis in Myocardial Infarction 38. Circulation 2008;118:1626-1636
30. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. N Engl J Med 2009;361:1045-1057
31. James S, Angiolillo DJ, Cornel JH, et al. Ticagrelor vs. clopidogrel in patients with acute coronary syndromes and diabetes: a substudy from the PLATelet inhibition and patient Outcomes (PLATO) trial. Eur Heart J 2010;31:3006-3016
32. James S, Budaj A, Aylward P, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in acute coronary syndromes in relation to renal function: results from the Platelet Inhibition and Patient Outcomes (PLATO) trial. Circulation 2010;122:1056-1067

7. SCREENING E TRATTAMENTO DELLA MALATTIA CARDIOVASCOLARE

RACCOMANDAZIONI

Screening

E' consigliabile che lo screening di base sia effettuato annualmente in tutte le persone con diabete a partire dalla diagnosi della malattia.
(Livello della prova III, Forza della raccomandazione B)

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

- esame dei polsi periferici e ricerca di soffi vascolari;
- ECG basale;
- determinazione dell'indice di Winsor (se normale può essere rivalutato a distanza di 3-5 anni; se <0,9 deve essere eseguito un ecodoppler degli arti inferiori).

(Livello della prova III, Forza della raccomandazione B)

Lo screening indiscriminato per l'eventuale presenza di cardiopatia ischemica (IC) silente in pazienti asintomatici non è raccomandato, poiché non migliora gli outcomes se tutti i fattori di rischio CVD sono trattati al meglio.
(Livello della prova II, Forza della Raccomandazione B)

Lo screening per l'eventuale presenza di cardiopatia ischemica (IC) silente deve essere effettuato solo in pazienti con elevata probabilità pre-test di IC silente e con ragionevole aspettativa e qualità di vita, in particolare se potenzialmente eleggibili per una eventuale rivascolarizzazione.
(Livello della prova VI, Forza della Raccomandazione B)

L'identificazione dei pazienti diabetici con elevata probabilità di IC silente in atto può essere fatta sulla base di alterazioni elettrocardiografiche a riposo suggestive di ischemia (blocco di branca sinistro, alterazioni della ripolarizzazione ventricolare suggestive per ischemia miocardica, presenza di onda Q o di alterazioni del tratto S-T) e/o della copresenza dei fattori di rischio e delle condizioni cliniche evidenziate nella **Tabella 19**.
(Livello della prova VI, Forza della Raccomandazione B)

La ricerca della cardiopatia ischemica asintomatica va effettuata dopo una attenta anamnesi ed esame obiettivo che ricerchi la presenza di sintomi (anche equivalenti coronarici come la dispnea da sforzo, affaticabilità, dolore toracico) o segni di cardiopatia.
(Livello della prova VI, Forza della Raccomandazione B)

La diagnostica strumentale iniziale si deve basare su esami semplici poco costosi e facilmente accessibili (ECG) (**Figura 3**).
(Livello della prova VI, Forza della Raccomandazione B)

Gli esami di secondo livello devono essere esami funzionali, atti a ricercare un difetto di perfusione miocardica sotto stress (**Figura 3**).
(Livello della prova I, Forza della Raccomandazione A)

Il primo esame da eseguire, se possibile e in assenza di controindicazioni, è l'ECG da sforzo (**Figura 3**).
(Livello della prova VI, Forza della Raccomandazione B)

Tabella 19. Condizioni cliniche per l'identificazione dei pazienti ad alto rischio di cardiopatia ischemica silente

Macroangiopatia non coronarico avanzata/molto avanzata
Sintomatica
- Precedenti eventi aterotrombotici
- Interventi di rivascolarizzazione

Non sintomatica
- Arteriopatia periferica con ABI <0,9

Score di rischio coronarico (UKPDS) >30% a 10 anni

Score di rischio coronarico (UKPDS) >20% a 10 anni + almeno uno dei seguenti:
- Placche ateromasiche determinanti stenosi ≥20%
- GFR <30 ml/min per 1,73 m^2
- Neuropatia autonomica cardiaca
- Disfunzione erettile
- Familiarità di 1° grado positiva per cardiopatia ischemica in giovane età (<55 anni maschi; <65 anni femmine)

Score di rischio coronarico (UKPDS) >20% a 10 anni + almeno due dei seguenti:
- GFR <30 ml/min per 1,73 m^2
- Micro- o macroalbuminuria
- Retinopatia laser-trattata/proliferante

* Da ref. 1.

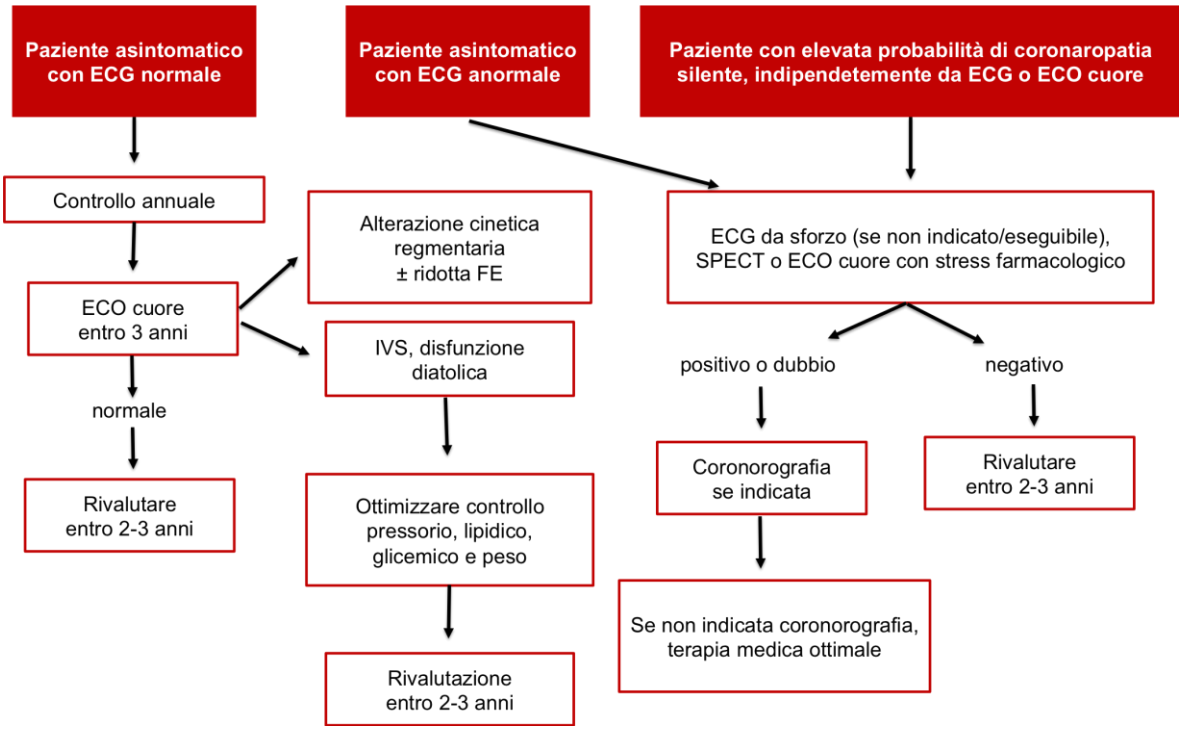
Nel caso il paziente non sia eleggibile per l'ECG da sforzo o esegua un ECG da sforzo non diagnostico o non valutabile andrà sottoposto a ecocardiografia (preferibile per l'assenza di esposizione a radiazioni ionizzanti) o a scintigrafia miocardica con stress farmacologico (**Figura 3**).
(Livello della prova VI, Forza della Raccomandazione B)

Il riscontro di una condizione ad alto rischio di mortalità cardiaca (**Tabella 19**), evidenziata mediante esami funzionali, pone l'indicazione all'esecuzione di una coronarografia.
(Livello della prova VI, Forza della Raccomandazione B)

E' necessario ricercare la cardiopatia ischemica silente nei pazienti diabetici per identificare i soggetti con alto rischio di morte cardiaca (>3% annuo) (**Tabella 19**), in quanto possono trarre beneficio dalla rivascolarizzazione coronarica.
(Livello della prova VI, Forza della Raccomandazione B)

In tutti i pazienti diabetici a elevato rischio di IC silente è opportuno eseguire un ecodoppler dei tronchi sovraaortici e degli arti inferiori da ripetere ogni 1-3 anni a seconda del risultato
(Livello della prova VI, Forza della Raccomandazione B)

Figura 3. Algoritmo per lo screening diagnostico della cardiopatia ischemica*.



* Da ref. 1.

Trattamento

I diabetici con malattia cardiovascolare devono essere sottoposti a idoneo trattamento fino al raggiungimento dei valori ottimali di tutti i fattori di rischio cardiovascolare e a terapia antiaggregante come riportato nelle sezioni del capitolo sui fattori di rischio.
(Livello della prova I, Forza della raccomandazione A)

Nei diabetici con malattia cardiovascolare è indicato il trattamento con aspirina e statina (se non ci sono controindicazioni in atto) e si dovrebbe considerare una terapia con ACE inibitore o ARB per ridurre il rischio di eventi cardiovascolari. Nei pazienti con precedente infarto del miocardio il trattamento con beta bloccanti andrebbe continuato per almeno 2 anni dall'evento.
(Livello della prova I, Forza della raccomandazione A)

Nei pazienti con pregressi eventi cardiovascolari maggiori non sufficientemente controllati con la metformina, o con intolleranza o controindicazioni alla metformina, gli inibitori SGLT-2 dovrebbero essere considerati farmaci di prima scelta
(Livello della prova II Forza della raccomandazione B).

L'uso di sulfaniluree si associa a un aumento del rischio di eventi cardiovascolari maggiori e di mortalità cardiovascolare e/o per tutte le cause. Tali effetti avversi sono più evidenti per glibenclamide. La glibenclamide non è quindi raccomandata per il trattamento delle persone con diabete.
(Livello della prova III, Forza della raccomandazione B)

Nei diabetici classe funzionale NYHA 1 il rischio di sviluppare scompenso cardiaco, probabilmente secondario a ritenzione idrica, controindica l'uso dei tiazolidinedioni

(pioglitazone) nei pazienti con insufficienza cardiaca o a rischio per tale complicanza.
(Livello della prova II, Forza della raccomandazione A

Nei pazienti con diabete di tipo 2 con insufficienza cardiaca congestizia stabile la metformina può essere utilizzata se la funzione renale è normale, ma dovrebbe essere evitata nei pazienti instabili o ospedalizzati con insufficienza cardiaca congestizia.
(Livello della prova III, Forza della raccomandazione B)

COMMENTO

L'identificazione del paziente da indirizzare allo screening per la eventuale presenza di IC silente o di altra complicanza cardiovascolare rappresenta il primo livello dell'algoritmo diagnostico. Questa problematica, almeno per quanto riguarda l'IC, è stata oggetto di una *consensus* specifica elaborata da esperti delle diverse società medico-scientifiche interessate e alla quale si rimanda per una trattazione più completa (1,2) (**Consensus: Screening e terapia della cardiopatia ischemica nel paziente diabetico**) (**www.aemmedi.it/files/Linee-guida_Raccomandazioni/2010/2010-consensus completo.pdf**).

Per ottimizzare lo screening, aumentando la possibilità di individuare pazienti con cardiopatia ischemica silente è necessario che la probabilità a priori (prevalenza) di coronaropatia sia elevata, con un valore almeno pari al 20% a dieci anni (3).
Lo screening CVD in pazienti asintomatici, e trattati a target per tutti i fattori di rischio cardiovascolare si è dimostrato inefficace nel migliorare la prognosi quando sono stati confrontati a pazienti non sottoposti a screening CVD ma ugualmente trattati a target. Questo è stato visto in uno studio randomizzato che ha confrontato due gruppi di pazienti diabetici ad alto rischio, uno studiato mediante angiografia coronarica con TC (CCTA), l'altro seguito clinicamente. Entrambi i gruppi sono stati trattati secondo le linee guida, e lo screening con CCTA non ha ridotto gli end-points inclusa la mortalità da tutte le cause, l'infarto non-fatale, etc. (4)

Le linee-guida finora pubblicate dalle società medico-scientifiche hanno suggerito vari approcci per identificare il paziente ad alto rischio, basati sia sulla valutazione dei fattori di rischio clinici e bioumorali che sull'identificazione di aterosclerosi subclinica (5,6). E' interessante osservare come i classici fattori di rischio cardiovascolare forniscano uno scadente potere predittivo positivo per un esame funzionale cardiaco alterato. Ciò può essere spiegato dal fatto che i fattori di rischio coronarici e gli scores di rischio cardiovascolare proiettano il rischio su una lunga traiettoria temporale, generalmente dieci anni. Pertanto, se il paziente presenta un rischio coronarico a 10 anni pari al 15%, tale rischio si riduce a un anno al 1,5% e a distanza di trenta giorni dal calcolo del rischio, allo 0,125%. Così, in un soggetto con tale rischio coronarico la possibilità di identificare un'ischemia miocardica importante è certamente minima nel breve periodo. Al contrario, la presenza di un'ateromasia importante in altri distretti vascolari dimostra che l'albero arterioso del paziente ha già subito danni che, con ogni probabilità, sono presenti anche a livello coronarico. Questo spiega la più forte associazione osservata tra la presenza di difetti di perfusione coronarica e di vasculopatia periferica rispetto alla presenza di fattori di rischio bioumorali (7).

Non esistendo algoritmi diagnostici della cardiopatia ischemica asintomatica adeguatamente valutati in studi controllati, ogni suggerimento al riguardo si basa sull'opinione di esperti maturata da inferenze di studi che stratificano il rischio coronarico e di *consensus*.

Nella *consensus* a cui si è fatto già riferimento si è convenuto che i requisiti pre-test sufficientemente potenti per identificare una popolazione con elevata prevalenza di

cardiopatia ischemica silente siano quelli riportati nella **Tabella 20**.

Tabella 20. Criteri per la definizione del rischio del paziente in base ai test cardiologici*

Pazienti a rischio elevato (mortalità annua >3%)
1. Frazione di eiezione a riposo del ventricolo sinistro <35%. 2. Test da sforzo ad alto rischio (score di Duke ≤ -11). 3. Importante disfunzione ventricolare sinistra in corso di esercizio (FE <35%). 4. Difetti di perfusione ampi, soprattutto se anteriori, allo stress test. 5. Difetti di perfusione multipli di dimensioni medie. 6. Difetti di perfusione estesi che non si modificano in corso di stress test, con dilatazione del ventricolo sinistro o captazione polmonare del tallio-201. 7. Difetti di perfusione di entità media in corso di stress test, con dilatazione del ventricolo sinistro o captazione polmonare del tallio-201. 8. Alterazioni della cinetica in più di due segmenti in corso di eco-stress a basse dosi di dobutamina (≤10 mg/kg/min) o con frequenza cardiaca <120 b/m. 9. Evidenza di ischemia estesa all'eco-stress.

* Da ref. 1.

La scelta di includere nello screening pazienti con aterosclerosi non coronarica sintomatica o asintomatica è giustificata dall'osservazione che la compromissione ateromasica di un distretto vascolare è spesso spia di una diffusione più ampia, che coinvolge più distretti vascolari (7,8). L'utilizzo di uno score di rischio coronarico consente non solo di considerare i classici fattori cardiovascolari come variabili continue ma anche di integrare il loro valore prognostico. La scelta dello **UKPDS RISK ENGINE** (**www.dtu.ox.ac.uk/riskengine/**) è basata sul fatto che è stato calcolato su una popolazione affetta da diabete mellito tipo 2 ed è l'unico algoritmo che prenda in considerazione, nel calcolo del rischio, il controllo glicemico espresso come emoglobina glicata e la durata del diabete. D'altra parte, il suo potere predittivo può essere sovrastimato in una popolazione come quella italiana a minor rischio coronarico rispetto a quella britannica anche se, calcolando il rischio coronarico mediante l'utilizzo del risk engine dell'UKPDS, nella popolazione dello studio DAI (9) si ottengono risultati del tutto simili a quelli osservati La proposta di suggerire probabilità di rischio coronarico elevate, calcolate con il risk engine, consente implicitamente di escludere dallo screening gran parte dei pazienti con un profilo di rischio cardiovascolare ben controllato farmacologicamente, lasciando, come potenzialmente eleggibili, pazienti con fattori di rischio coronarico non ben controllati, in accordo con il suggerimento proposto dall'ADA (5).

Diversi studi non hanno dimostrato beneficio clinico dello screening nei pazienti con diabete di tipo 2 e ECG normale, visto che nella maggior parte dei casi non sarà possibile identificare i pazienti che andranno incontro a ischemia silente (10-12). Di conseguenza, anche se i pazienti diabetici hanno un rischio maggiore di sviluppare eventi cardiaci, lo screening indiscriminato non è considerato conveniente, né dal punto di vista clinico, né dal punto di vista dei costi.

Va precisato che la presenza di possibili equivalenti ischemici (dispnea, affaticabilità, questionario di Rose positivo, ECG diagnostico per ischemia probabile o certa, ecocardiografia positiva) pone il paziente al di fuori della cardiopatia asintomatica e richiede sempre un approfondimento diagnostico.

L'obiettivo dello screening della cardiopatia ischemica asintomatica è l'identificazione di soggetti con ischemia miocardica attualmente presente. Ciò significa che non è sufficiente identificare un soggetto a rischio coronarico potenzialmente molto elevato utilizzando algoritmi clinico-bioumorali o tecniche d'immagine morfologiche, anche le più avanzate, quali lo score del calcio coronarico o l'angiografia coronarica mediante tomografia computerizzata,

ma è necessario documentare la presenza d'ischemia miocardica inducibile sotto stress utilizzando metodiche funzionali (6). In quest'ottica gli esami disponibili sono l'ECG sotto sforzo, l'ecocardiocontrastografia con test da sforzo o stress farmacologico, la SPECT con test da sforzo o stress farmacologico, la PET con test da sforzo o stress farmacologico, la stress Cine-RMN (l'algoritmo consigliato è schematizzato nella **Figura 3**).

Il riscontro con uno di questi test funzionali di una condizione di alto rischio di mortalità cardiaca (**Tabella 20**) pone l'indicazione all'esecuzione di una coronarografia.

I pazienti ad alto rischio di malattia cardiovascolare dovrebbero assumere aspirina, statina e ACE inibitori o antagonisti del recettore dell'angiotensina se presente anche ipertensione, eccetto i casi in cui ci siano controindicazioni.
Mentre è dimostrato il beneficio della terapia con ACE inibitori o antagonisti del recettore dell'angiotensina nei pazienti con nefropatia e ipertensione, nei pazienti con malattia cardiovascolare in assenza di queste condizioni è meno chiaro, in particolare quando il colesterolo LDL è nella norma (13,14).
Nei pazienti con precedente infarto del miocardio, i beta-bloccanti dovrebbero essere continuati per almeno 2 anni dopo l'evento (15).

I dati sugli effetti dei farmaci ipo-glicemizzanti sugli outcomes cardiaci hanno dimostrato che i tiazolidinedioni possono portare ad una maggiore incidenza di insufficienza cardiaca (16-18). Lo studio PROactive ha mostrato un aumento dei ricoveri per scompenso cardiaco nel gruppo in trattamento con pioglitazone, senza tuttavia incremento della mortalità per insufficienza cardiaca (19,20). Successive metanalisi hanno confermato l'incremento del rischio per scompenso cardiaco nei soggetti diabetici in trattamento con pioglitazone (21,22). Il rischio di sviluppare scompenso cardiaco, probabilmente secondario a ritenzione idrica (23,24), ne controindica l'uso nei pazienti con insufficienza cardiaca o a rischio per tale complicanza.

L'analisi combinata degli eventi cardiovascolari maggiori registrati durante gli studi clinici di fase III, effettuata dall'Agenzia Europea per i Farmaci nel processo di registrazione, non ha mostrato alcun segnale di rischio per SGLT2 (dapagliflozin, canagliflozin e empagliflozin) Il primo studio di outcome cardiovascolare con SGLT-2 inibitori, lo studio EMPA-REG OUTCOME con empagliflozin in pazienti con pregressi eventi cardiovascolari, ha mostrato, rispetto al placebo, una riduzione del 14% degli eventi cardiovascolari maggiori, una riduzione del 38% della mortalità cardiovascolare e del 32% della mortalità totale (25). L'entità di tali risultati, che non sono stati osservati con altri farmaci per il diabete (26-30), inducono a preferire gli SGLT-2, rispetto alle altre opzioni terapeutiche disponibili, nei pazienti con pregressi eventi cardiovascolari maggiori.

Numerosi studi osservazionali e meta-analisi degli stessi suggeriscono che le sulfoniluree aumentino il rischio di eventi cardiovascolari maggiori e di mortalità cardiovascolare e/o per tutte le cause (31-43). Tali effetti avversi sono ben più evidenti per glibenclamide che per altre molecole della classe. La molecola con il più basso rischio d'ipoglicemia, il minore impatto sul precondizionamento ischemico e la più bassa associazione con la malattia cardiovascolare e la mortalità è gliclazide (31,33,36,43-46). Il maggiore rischio legato all'uso di glibenclamide è citato nelle principali linee guida e anche nell'algoritmo AIFA per la terapia del diabete. Da notare che nel 2013 gliclazide ha sostituito la glibenclamide nella lista dei farmaci essenziali periodicamente redatta dal WHO.

Per quanto riguarda l'associazione tra inibitori di DDP-4 o gliptine (sitagliptin, vildagliptin, saxagliptin, linagliptin e alogliptin) e scompenso cardiaco, nello studio SAVOR-TIMI53, il trattamento con saxagliptin è risultato associato a un aumento, modesto ma significativo, dell'incidenza di ricovero per scompenso cardiaco, senza differenze nella mortalità (26); un analogo trend, seppure non significativo, è stato osservato nello studio EXAMINE con

alogliptin (47), mentre nessun segnale di rischio è emerso nello studio TECOS con sitagliptin (28) o nei precedenti trial con endpoint metabolico, indipendentemente dalla molecola usata (48). Tre recenti metanalisi hanno esplorato la possibile associazione fra DPP-4 e scompenso cardiaco (49-51); la prima ha concluso per un possibile lieve eccesso di ospedalizzazioni. La seconda ha oservato un'assenza di associazione. La terza ha concluso per un possibile effetto di riduzione degli episodi di scompenso in trattamento con inibitori del DPP4 rispetto all'uso di sulfaniluree.

La metformina si è dimostrata sicura almeno quanto altre terapia ipoglicemizzanti, e può essere utilizzata nei pazienti con diabete e insufficienza cardiaca congestizia stabile, anche in quelli con ridotta frazione di eiezione ventricolare sinistra o concomitante malattia renale cronica; tuttavia la metformina dovrebbe comunque essere evitata nei pazienti instabili o ospedalizzati (52).

Bibliografia

1. Piatti PM, et al. Consensus: screening e terapia della cardiopatia ischemica nel paziente diabetico. Il Diabete 2010;22:167-213
2. Rivellese AA, Piatti PM; Italian Intersociety Consensus Group. Consensus on: Screening and therapy of coronary heart disease in diabetic patients. Nutr Metab Cardiovasc Dis 2011;21:757-64
3. Wackers FJT. Asymptomatic patients with diabetes mellitus should be screened for coronary artery disease. J Nucl Cardiol 2006;13:609-615
4. Muhlestein JB, Lappé DL, Lima JA, Rosen BD, May HT, Knight S, Bluemke DA, Towner SR, Le V, Bair TL, Vavere AL, Anderson JL. Effect of screening for coronary artery disease using CT angiography on mortality and cardiac events in high-risk patients with diabetes: the FACTOR-64 randomized clinical trial. JAMA. 2014 Dec 3;312(21):2234-43.
5. Bax JJ, Young LH, Frye RL, et al. ADA Screening for coronary artery disease in patients with diabetes. Diabetes Care 2007;30:2729-2736
6. ACCF/SCAI/STS/AATS/AHA/ASNC 2009 Appropriateness Criteria for Coronary Revascularization A Report of the American College of Cardiology Foundation Appropriateness Criteria Task Force, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Thoracic Surgeons, American Association for Thoracic Surgery, American Heart Association, and the American Society of Nuclear Cardiology. Circulation 2009;119:1330-1352
7. Rajagopalan N, Miller TD, Hodge DO, et al. Identifying high-risk asymptomatic diabetic patients who are candidates for screening stress single-photon emission computed tomography imaging. J Am Coll Cardiol 2005;45:43-49
8. Aronow WS, Ahn C. Prevalence of coexistence of coronary artery disease, peripheral arterial disease, and atherothrombotic brain infarction in men and women <62 years of age. Am J Cardiol 1994;74:64-65
9. Avogaro A, Giorda CB, Maggini M, et al. Incidence of coronary heart disease in type 2 diabetic men and women. Diabetes Care 2007;30:1241-1247
10. Young LH, Wackers FJT, Chyun DA, et al.; DIAD Investigators. Cardiac outcomes after screening for asymptomatic coronary artery disease in patients with type 2 diabetes: the DIAD study: a randomized controlled trial. JAMA 2009;301:1547–1555).
11. Wackers FJT, Young LH, Inzucchi SE, et al.; Detection of Ischemia in Asymptomatic Diabetics Investigators. Detection of silent myocardial ischemia in asymptomatic diabetic subjects: the DIAD study. Diabetes Care 2004; 27:1954–1961;
12. Scognamiglio R, Negut C, Ramondo A, Tiengo A, Avogaro A. Detection of coronary artery disease in asymptomatic patients with type 2 diabetes mellitus. J Am Coll Cardiol 2006;47:65–71.
13. Braunwald E, Domanski MJ, Fowler SE, et al.; PEACE Trial Investigators. Angiotensinconverting- enzyme inhibition in stable coronary artery disease. N Engl J Med 2004;351:2058–2068;
14. Telmisartan Randomised AssessmeNt Study in ACE iNtolerant subjects with cardiovascular Disease (TRANSCEND) Investigators. Effects of the angiotensin-receptor blocker telmisartan on cardiovascular events in highrisk patients intolerant to angiotensin-converting enzyme inhibitors: a randomised controlled trial. Lancet 2008;372:1174–1183.
15. Kezerashvili A, Marzo K, De Leon J. Beta blocker use after acute myocardial infarction in the patient with normal systolic function: when is it "ok" to discontinue? Curr Cardiol Rev 2012;8:77–84.
16. Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJA, et al.; PROactive Investigators. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomised controlled trial. Lancet 2005;366:1279–1289.
17. Singh S, Loke YK, Furberg CD. Long-term risk of cardiovascular events with rosiglitazone: a meta-analysis. JAMA 2007;298:1189–1195.
18. Lincoff AM, Wolski K, Nicholls SJ, Nissen SE. Pioglitazone and risk of cardiovascular events in patients with type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of randomized trials. JAMA 2007;298:1180 1188.

19. Erdmann E, Charbonnel B, Wilcox RG, et al.; PROactive investigators. Pioglitazone use and heart failure in patients with type 2 diabetes and preexisting cardiovascular disease: data from the PROactive study (PROactive 08). Diabetes Care 2007;30:2773-8
20. Lago RM, Singh PP, Nesto RW. Congestive heart failure and cardiovascular death in patients with "prediabetes" and type 2 diabetes given thiazolidinediones: a meta-analysis of randomised clinical trials. Lancet 2007;370:1129-1136
21. Lincoff AM, Wolski K, Nicholls SJ, et al. Pioglitazone and risk of cardiovascular events in patients with type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of randomized trials. JAMA 2007;298:1180-1188
22. Patel C, Wyne KL, McGuire DK. Thiazolidinediones, peripheral oedema and congestive heart failure: what is the evidence? Diab Vasc Dis Res 2005;2:61-66
23. American Heart Association and American Diabetes Association, Thiazolidinedione use, fluid retention, and congestive heart failure: a consensus statement from the American Heart Association and American Diabetes Association. Circulation 2003;23:2941-2948
24. Charbonnel B, DeFronzo R, Davidson J, et al.; PROactive investigators. Pioglitazone use in combination with insulin in the prospective pioglitazone clinical trial in macrovascular events study (PROactive19). J Clin Endocrinol Metab 2010;95:2163-71
25. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. N Engl J Med. 2015; 373:2117-28
26. Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, et al.; the SAVOR-TIMI 53 Steering Committee and Investigators. saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. N Engl J Med 2013;369:1317-1326
27. White WB, Cannon CP, Heller SR, et al.; the EXAMINE Investigators. Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med 2013;369:1327-1335
28. Green JB, Bethel MA, Armstrong PW, et al. Effect of Sitagliptin on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. N Engl J Med 2015;373:232-242.
29. Pfeffer MA, Claggett B, Diaz R, et al. Lixisenatide in Patients with Type 2 Diabetes and Acute Coronary Syndrome. N Engl J Med. 2015;373:2247-5
30. Gerstein HC, Bosch J, Dagenais GR, et al.; ORIGIN Trial Investigators. Basal insulin and cardiovascular and other outcomes in dysglycemia. N Engl J Med 2012;367:319-328
31. Monami M et al. Three-year mortality in diabetic patients treated with different combinations of insulin secretagogues and metformin. Diabetes Metab Res Rev 2006; 22: 477-82.
32. Evans JM et al. Risk of mortality and adverse cardiovascular outcomes in type 2 diabetes: a comparison of patients treated with sulfonylureas and metformin. Diabetologia 2006; 49: 930-6.
33. Gangji AS et al. A systematic review and meta-analysis of hypoglycemia and cardiovascular events: a comparison of glyburide with other secretagogues and with insulin. Diabetes Care 2007; 30: 389-94.
34. Rao AD et al. Is the combination of sulfonylureas and metformin associated with an increased risk of cardiovascular disease or all-cause mortality?: a meta-analysis of observational studies. Diabetes Care 2008; 31:1672-8
35. Tzoulaki I et al. Risk of cardiovascular disease and all cause mortality among patients with type 2 diabetes prescribed oral antidiabetes drugs: retrospective cohort study using UK general practice research database. BMJ 2009; 339: b4731.
36. Schramm TK et al. Mortality and cardiovascular risk associated with different insulin secretagogues compared with metformin in type 2 diabetes, with or without a previous myocardial infarction: a nationwide study. Eur Heart J 2011; 32: 1900-8
37. Pantalone KM et al. Increase in overall mortality risk in patients with type 2 diabetes receiving glipizide, glyburide or glimepiride monotherapy versus metformin: a retrospective analysis. Diabetes Obes Metab. 2012; 14:803-9.
38. Forst T et al. Association of sulphonylurea treatment with all-cause and cardiovascular mortality: a systematic review and meta-analysis of observational studies. Diabetes Vasc Dis Res 2013; 10; 302-14.
39. Phung OJ et al. Sulphonylureas and risk of cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis. Diabet Med 2013; 30: 1160-71.
40. Morgan CL et al. Combination therapy with metformin plus sulphonylureas versus metformin plus DPP-4 inhibitors: association with major adverse cardiovascular events and all-cause mortality. Diabetes Obes Metab. 2014; 16: 977-83
41. Li Y et al. Sulfonylurea use and incident cardiovascular disease among patients with type 2 diabetes: prospective cohort study among women. Diabetes Care 2014; 37: 3106-13
42. Mogensen UM et al. Sulfonylurea in combination with insulin is associated with increased mortality compared with a combination of insulin and metformin in a retrospective Danish nationwide study. Diabetologia. 2015; 58: 50-8.
43. Simpson SH et al. Mortality risk among sulfonylureas: a systematic review and network meta-analysis. Lancet Diabetes Endocrinol 2015; 3:43-51
44. Tessier D et al. Glibenclamide vs gliclazide in type 2 diabetes of the elderly. Diabet Med 1994; 11: 974-80.
45. Schernthaner G et al. GUIDE study: double-blind comparison of once-daily gliclazide MR and glimepiride in type 2 diabetic patients. Eur J Clin Invest 2004; 34: 535-42.
46. Loubani M et al. The effect of gliclazide and glibenclamide on preconditioning of the human myocardium. Eur J Pharmacol 2005; 16; 515: 142-9
47. Zannad F, Cannon CP, Cushman WC, et al. Heart failure and mortality outcomes in patients with type 2

diabetes taking alogliptin versus placebo in EXAMINE: a multicentre, randomised, double-blind trial. Lancet 2015;385:2067-2076
48. Monami M, Dicembrini I, Mannucci E. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and heart failure: a meta-analysis of randomized clinical trials. Nutr Metab Cardiovasc Dis 2014;24:689-697.
49. Li L, Li S, Deng K, Liu J, Vandvik PO, Zhao P, et al. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and risk of heart failure in type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis of randomised and observational studies. BMJ 2016;352:i610
50. Filion KB, Azoulay L, Platt RW, Dahl M, Dormuth CR, Clemens KK, Hu N, Paterson JM, Targownik L, Turin TC, Udell JA, Ernst P for the CNODES Investigators. A Multicenter Observational Study of Incretin-based Drugs and Heart Failure. N Engl J Med 2016; 374:1145-1154
51. Fadini GP, Avogaro A, Degli Esposti L, Russo P, Saragoni S, Buda S, Rosano G, Pecorelli S, Pani L; OsMed Health-DB Network. Risk of hospitalization for heart failure in patients with type 2 diabetes newly treated with DPP-4 inhibitors or other oral glucose-lowering medications: a retrospective registry study on 127,555 patients from the Nationwide OsMed Health-DB Database. Eur Heart J. 2015 Sep 21;36(36):2454-62
52. Eurich DT,Weir DL,Majumdar SR, et al. Comparative safety and effectiveness of metformin in patients with diabetes mellitus and heart failure: systematic review of observational studies involving 34,000 patients. Circ Heart Fail 2013;6:395–402.

B. SCREENING E TRATTAMENTO DEL DANNO RENALE IN CORSO DI DIABETE

RACCOMANDAZIONI

Raccomandazioni generali

Tutti gli individui con nefropatia diabetica devono essere considerati a elevato rischio di eventi cardiovascolari e dovrebbero essere trattati per ridurre tale rischio, attraverso un intervento mirato a correggere tutti i fattori di rischio.
(Livello della prova I, Forza della raccomandazione A)

Ottimizzare il compenso glicemico per ridurre il rischio e/o rallentare la progressione della nefropatia.
(Livello della prova I, Forza della raccomandazione A)

Ottimizzare il controllo pressorio per ridurre il rischio e/o rallentare la progressione della nefropatia.
(Livello della prova I, Forza della raccomandazione A)

Ottimizzare il controllo degli altri fattori di rischio (lipidi, fumo) per rallentare la progressione della nefropatia.
(Livello della prova I, Forza della raccomandazione B)

Nei pazienti con nefropatia conclamata l'apporto proteico con la dieta dovrebbe essere pari a 0,8 g/kg/die. Un'ulteriore riduzione (0,6-0,8 g/kg/die) può essere utile nel rallentare il declino del filtrato glomerulare (GFR) in pazienti che mostrano una tendenza alla progressione del danno nonostante l'ottimizzazione del controllo glicemico e pressorio e l'uso di ACE-inibitori e/o ARB.
(Livello della prova III, Forza della raccomandazione B)

Nei pazienti in terapia dialitica deve essere considerato un apporto proteico superiore
(Livello della prova I, Forza della raccomandazione A)

Screening e stadiazione

Eseguire annualmente un test per valutare l'escrezione renale di albumina ed escludere la presenza di microalbuminuria: nei diabetici tipo 1 con durata del diabete >5 anni, in tutti i diabetici tipo 2 iniziando alla diagnosi di diabete e nelle donne diabetiche in gravidanza.
(Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B)

La creatinina sierica dovrebbe essere misurata annualmente in tutti gli adulti con diabete indipendentemente dal grado d'escrezione urinaria di albumina. La creatinina sierica da sola non dovrebbe essere usata come misura della funzionalità renale, ma piuttosto essere utilizzata per stimare la velocità di filtrazione glomerulare per eseguire una stadiazione della malattia.
(Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B)

La valutazione della velocità di filtrazione glomerulare va eseguita almeno una volta l'anno nei pazienti normoalbuminurici; più spesso nei pazienti microalbuminurici o portatori di nefropatia conclamata.
(Livello della prova VI; Forza della raccomandazione B)

Dosaggio della albuminuria e stima del filtrato glomerulare dovrebbero essere integrati nello screening, diagnosi e monitoraggio dei soggetti con nefropatia diabetica; questo perché una quota rilevante di pazienti con diabete tipo 2 va incontro a malattia renale cronica pur rimanendo normoalbuminurico.
(Livello della prova IV, Forza della raccomandazione A)

Terapia

I pazienti con micro- o macroalbuminuria devono essere trattati con ACE-inibitori o ARB a prescindere dai loro livelli pressori. Tali farmaci sono controindicati in gravidanza.
(Livello della prova I, Forza della raccomandazione A)

Sebbene non esistano adeguati confronti diretti tra ACE-inibitori e ARB, vi sono trial a supporto di ognuna delle seguenti affermazioni:

Nei pazienti con diabete tipo 1, ipertensione e qualsiasi grado di albuminuria gli ACEinibitori rallentano la progressione della nefropatia.
(Livello della prova I, Forza della raccomandazione A)

Nei pazienti con diabete tipo 2, ipertensione e normoalbuminuria gli ACE-inibitori riducono il rischio di sviluppare microalbuminuria.
(Livello della prova I, Forza della raccomandazione A)

Nei pazienti con diabete tipo 2, normotesi e microalbuminurici, gli ACE-inibitori riducono il rischio cardiovascolare.
(Livello della prova I, Forza della raccomandazione A)

Nei pazienti con diabete tipo 2, ipertensione e microalbuminuria sia gli ACE-inibitori che gli ARB rallentano la progressione a macroalbuminuria.
(Livello della prova I, Forza della raccomandazione A)

Nei pazienti con diabete tipo 2, ipertensione, macroalbuminuria e insufficienza renale (creatininemia >1,5 mg/dl), gli ARB rallentano la progressione della nefropatia.
(Livello della prova I, Forza della raccomandazione A)

Se una delle due classi non è tollerata dovrebbe essere sostituita con l'altra.
(Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B)

Se si utilizzano un ACE-inibitore o un ARB è opportuno controllare la funzione renale e la potassiemia 1-2 settimane dopo l'inizio del trattamento o dopo un aumento di dosaggio, e poi con cadenza annuale o più ravvicinata in pazienti con funzione renale ridotta.
(Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B)

Il doppio blocco del RAS può essere considerato soltanto nei pazienti con proteinuria franca. Tuttavia, in questo caso, deve essere eseguito uno stretto monitoraggio della funzione renale e della potassiemia.
(Livello della prova V, Forza della raccomandazione C)

Per valutare sia la risposta alla terapia sia la progressione della malattia si raccomanda una sorveglianza semestrale della microalbuminuria/proteinuria.
(Livello della prova V, Forza della raccomandazione B)

Prendere in considerazione la consulenza di un medico esperto in nefropatia diabetica quando il GFR è <60 ml • min^{-1}• 1,73 m^{-2} o se vi sono difficoltà nella gestione
delle comorbilità (ipertensione, alterazioni bilancio idro-elettrolitico, metabolismo fosfo-calcico, anemia) o quando vi sia il sospetto di una nefropatia non diabetica. E' necessaria la consulenza nefrologica quando il GFR è <30 ml• min^{-1}• 1,73 m^{-2}.
(Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B)

COMMENTO

Generalità

La nefropatia diabetica si manifesta nel 20-40% dei pazienti diabetici). La microalbuminuria (**Tabella 21**) è considerata lo stadio più precoce della nefropatia diabetica nel diabete tipo 1 e un marcatore per lo sviluppo della nefropatia nel diabete tipo 2; l'aumentata escrezione urinaria di albumina, già nel range alto-normale è, inoltre, un marcatore di rischio di patologia cardiovascolare nel diabete e nella popolazione generale (1,2). I pazienti con alterata escrezione urinaria di albumina che progrediscono verso la macroalbuminuria (≥300 mg/24 ore) hanno un'elevata probabilità di sviluppare nel corso degli anni insufficienza renale cronica terminale (3,4). Tuttavia, diversi interventi terapeutici si sono dimostrati efficaci nel ridurre il rischio e rallentare la progressione della malattia renale. Studi osservazionali recenti condotti in Italia (5,6) su soggetti con diabete tipo 2 riportano una prevalenza di micro-macroalbuminuria del 27-34%.
Tra le cause primarie di ESRD incidente in Italia, attualmente il diabete è presente in più del 20% dei casi ed è tra le 3 cause più frequenti, insieme alle patologie vascolari e alle cause ignote, che nel nostro paese sono indicate in un'elevata percentuale di casi. Tuttavia, indipendentemente da problemi di codifica, il contributo del diabete alla ESRD in Italia è in aumento, come mostrato dall'andamento degli ultimi anni (7).

Tabella 21. Escrezione urinaria di albumina

Categoria	Raccolta spot (mg/g o µg/mg creatinina)	Raccolta minutata (µg/min)	Raccolta nelle 24 ore (mg/24 ore)
Albuminuria normale	<10 (uomini); <15 (donne)	<10	<10
Albuminuria alta-normale	<25 (uomini); <35 (donne)	10-19	10-29
Microalbuminuria	30-299	20-199	30-299
Macroalbuminuria	≥300	≥200	≥300

Compenso glicemico

Tutte le linee-guida concordano nel raccomandare l'ottimizzazione del compenso glicemico. Ampi studi prospettici randomizzati hanno infatti dimostrato che la gestione intensiva del diabete, con l'obiettivo di raggiungere valori glicemici quanto più possibile vicini alla normoglicemia, è in grado di ritardare l'insorgenza di microalbuminuria e la progressione dallo stato di microalbuminuria a quello di macroalbuminuria nei pazienti con diabete tipo 1 (8,9) e tipo 2 (10,11). E' interessante notare come il beneficio di un controllo glicemico prolungato perduri anche quando i pazienti non sono più sotto stretto controllo glicemico. Infatti, lo studio EDIC (follow-up del DCCT) e il follow-up dell'UKPDS hanno dimostrato che i pazienti in stretto controllo glicemico durante lo studio avevano un minor rischio di sviluppare sia micro- sia macroalbuminuria (12-14). Una analisi post-hoc dello studio ADVANCE

documenta un impatto significativo dello stretto controllo glicemico anche sull'endpoint renale composito (15). Nel tipo 1, lo studio FinnDiane, ha dimostrato che l'emoglobina glicata predice l'incidenza di ESRD nei macroalbuminurici (16).

Controllo pressorio

L'UKPDS ha dimostrato che il controllo della pressione arteriosa può ridurre l'insorgenza della nefropatia diabetica (17). L'obiettivo pressorio di <130/80 mmHg, precedentemente raccomandato dalla maggior parte delle linee-guida in tutti i pazienti diabetici, è attualmente in fase di revisione; le linee-guida KDIGO lo confermano come target ideale in tutti i pazienti con micro-macroalbuminuria (18). La riduzione pressoria, ottenuta nella maggior parte degli studi clinici mediante inibizione del sistema renina-angiotensina-aldosterone, è in grado di prevenire/ritardare la nefropatia diabetica nei pazienti microalbuminurici/proteinurici, sia con diabete tipo 1 sia con diabete tipo 2 (19-22). L'effetto eredità del buon/cattivo controllo pregresso, che si osserva per il controllo glicemico, non è applicabile al controllo pressorio (23). Ampi studi prospettici randomizzati in pazienti diabetici tipo 1 hanno dimostrato che il raggiungimento di livelli pressori sistolici <140 mmHg, utilizzando la terapia con ACE-inibitori, fornisce un beneficio selettivo rispetto alle altre classi di antipertensivi, ritarda la progressione dallo stato microalbuminurico a quello della macroalbuminuria e può rallentare il declino della filtrazione glomerulare (GFR) nei pazienti con macroalbuminuria (19,20). Nei pazienti con diabete tipo 2 gli ARB hanno anch'essi dimostrato di ridurre la progressione dalla microalbuminuria alla macroalbuminuria come pure quella verso la insufficienza renale cronica terminale (24,25). Inoltre, lo studio BENEDICT ha dimostrato che nei soggetti con diabete tipo 2, normoalbuminurici e ipertesi l'ACE-inibitore tralandopril riduce l'incidenza di microalbuminuria, mentre l'effetto del verapamil è paragonabile a quello della terapia antipertensiva convenzionale (26). Mauer et al non hanno confermato in una coorte di pazienti con diabete tipo 1, normotesi e normoalbuminurici effetti benefici del trattamento con farmaci bloccanti il RAS per quanto riguarda la comparsa di microalbuminuria (27).

Gli ACE-inibitori e gli ARB vanno utilizzati al massimo dosaggio tollerato dal paziente al fine di ritardare la progressione verso l'insufficienza renale terminale. Riguardo all'utilizzo di una terapia di associazione ACE-inibitore più ARB, lo studio ONTARGET, condotto su soggetti a elevato rischio cardiovascolare trattati con ramipril e/o telmisartan, ha mostrato effetti negativi sulla funzionalità renale e sul rischio di ESRD e mortalità (28), pur in presenza di un maggior effetto antiproteinurico. Lo studio VA NEPHRON-D, ha dimostrato un incremento di eventi avversi, in assenza di alcun vantaggio in termini renali o cardiovascolari, in pazienti con nefropatia diabetica trattati con doppio blocco (29). Questo approccio terapeutico è comunque tuttora utilizzato (30). Una metanalisi ha dimostrato come, pur in assenza di miglioramento della sopravvivenza, ACE-inibitori, ARBs e, soprattutto, la loro combinazione, sono le strategie più efficaci nel ridurre la progressione verso la insufficienza renale terminale dei pazienti con malattia renale cronica (31). Va anche precisato come i dati dello studio ALTITUDE abbiano portato alla controindicazione all'uso dell'inibitore della renina in pazienti già trattati con inibitore del RAS (32). Gli altri farmaci antipertensivi, quali diuretici, calcioantagonisti e beta-bloccanti, dovrebbero essere utilizzati come terapia addizionale per ottenere il raggiungimento del target pressorio in pazienti già trattati con ACE-inibitori o ARB, o come farmaco di prima scelta negli individui che non tollerano i farmaci attivi sul RAS. Qualunque combinazione efficace può essere utilizzata; tuttavia, lo studio ACCOMPLISH ha documentato una migliore protezione cardiorenale, esercitata dall'associazione ACE-inibitore/calcioantagonista in pazienti a elevato rischio cardiovascolare normo o microalbuminurici (33). Nei pazienti in trattamento con ACE-inibitori o ARB occorre monitorare la potassiemia e la creatininemia 1-2 settimane dopo l'inizio della terapia o dopo un aumento del dosaggio, e successivamente con cadenza annuale. Un incremento dei livelli di creatinina maggiore del 30% rispetto ai valori di partenza richiederebbe un approfondimento diagnostico per escludere la presenza di stenosi dell'arteria renale. Una dieta povera in potassio e/o diuretici non risparmiatori di potassio possono aiutare a prevenire/controllare l'iperpotassiemia. I farmaci che interferiscono con il sistema renina-angiotensina possono causare malformazioni congenite. Pertanto, se una donna diabetica in

terapia con ACE-inibitori o ARB pianifica una gravidanza dovrebbe sospendere l'assunzione di tali farmaci prima del concepimento.
Dati epidemiologici raccolti in Italia documentano una prevalenza di pazienti diabetici tipo 2 trattati con ACE-inibitori o AT1 bloccanti del 62% (5); purtroppo, ben il 34,3% dei pazienti micro-macroalbuminurici non è in trattamento con un farmaco attivo sul RAS (6).

Trattamento dislipidemia
Non sono disponibili studi randomizzati, che abbiano documentato effetti protettivi delle statine sulla progressione della nefropatia diabetica. Lo studio FIELD (34) ha documentato una riduzione dell'albuminuria e un rallentamento della curva di perdita del filtrato glomerulare associata all'uso del fibrato. L'associazione statina-ezetimibe ha dimostrato un effetto benefico sulla progressione delle nefropatie croniche (35).

Abolizione del fumo
Il fumo è un fattore di rischio indipendente per la comparsa di microalbuminuria e per la sua progressione, nonché per lo sviluppo di ESRD (36,37).

Trattamento multifattoriale
Lo studio DCCT-EDIC nel tipo 1 (38) e lo Steno-2 e l'ADVANCE nel tipo 2 (39,40) hannodimostrato come un trattamento farmacologico intensivo finalizzato alla ottimizzazione non solo del compenso glicemico e pressorio, ma anche di quello lipidico, sia efficace nel ridurre il rischio di progressione da nefropatia incipiente a nefropatia conclamata.

Restrizione proteica
Alcuni studi clinici randomizzati hanno dimostrato un effetto benefico della restrizione dell'introito proteico sulla progressione della nefropatia (41).

Screening, stadiazione e monitoraggio
Le raccomandazioni relative allo screening derivano dall'esperienza clinica o da consensus di esperti e presentano un elevato grado di omogeneità tra le diverse linee- guida. Il test di screening per valutare l'escrezione renale di albumina (AER) ed escludere la presenza di micro- o macroalbuminuria deve essere preceduto dall'esame standard delle urine; se questo dimostra la presenza di proteine (dipstick positivo), è necessario eseguire una valutazione quantitativa e qualitativa della proteinuria (dosaggio escrezione urinaria di albumina) e una stima del filtrato glomerulare; se il dipstick è negativo si deve comunque procedere al test di screening. L'attività fisica estrema, infezioni, febbre, scompenso cardiaco, grave iperglicemia e marcata ipertensione possono falsare i valori di AER e, in presenza di tali condizioni, è consigliabile rimandare il test di screening.
La valutazione dell'AER può essere effettuata con tre modalità:
1) misurazione del rapporto albumina/creatinina (A/C, mg/g; µg/mg o mg/mmol) su un campione di urina del mattino (metodo preferito per lo screening; Livello della prova VI; Forza della raccomandazione A);
2) raccolta delle 24 ore (mg/24 ore);
3) raccolta temporizzata (preferibilmente notturna, µg/min); gli intervalli di normalità sono riportati nella Tabella 21.
La misurazione della sola albuminuria senza il dosaggio contemporaneo della creatininuria è meno costosa ma suscettibile di falsi positivi e negativi per le possibili variazioni della concentrazione urinaria, e non è pertanto raccomandata. La misurazione sulla raccolta temporizzata è talora preferita, come test di conferma, per la sua maggiore accuratezza.
Lo screening è raccomandato annualmente nel diabete tipo 1 con durata del diabete >5 anni, in tutti i diabetici tipo 2 al momento della diagnosi di diabete e nelle donne diabetiche in gravidanza (nel diabete gestazionale la presenza di microalbuminuria in assenza di infezioni delle vie urinarie è un forte indice predittivo di preeclampsia). A causa della variabilità dell'escrezione urinaria di albumina (AER), prima di considerare un soggetto come

micro/macroalbuminurico è necessario riscontrare valori anormali in almeno due su tre test effettuati nell'arco temporale di 6 mesi.
La maggior parte degli esperti concorda nel raccomandare una sorveglianza semestrale della micro/macroalbuminuria, sia per valutare la risposta alla terapia antipertensiva sia per monitorare la progressione della malattia. Alcuni autori, inoltre, ritengono che riportare i valori di microalbuminuria nella o vicino alla normalità possa migliorare la prognosi renale e cardiovascolare (42,43), sebbene ciò non sia stato formalmente dimostrato in studi prospettici. Gli Annali AMD hanno documentato come la determinazione della escrezione urinaria di albumina venga eseguita annualmente solo nel 41,3% dei pazienti diabetici (5). La creatinina sierica dovrebbe essere misurata annualmente e utilizzata per la stima del GFR e la stadiazione della malattia renale cronica in tutti gli adulti con diabete, indipendentemente dal livello di escrezione urinaria di albumina, poiché la prevalenza di pazienti con CKD e normoalbuminuria è elevata (44-46). La creatinina sierica da sola non dovrebbe mai essere usata come indicatore della funzionalità renale. Qualora non riportato nel referto di laboratorio, il GFR può essere calcolato con la formula di Cockroft-Gault, l'equazione MDRD o con la equazione Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI), che utilizza gli stessi parametri della formula semplificata dello studio MDRD, ma è più precisa di quest'ultima e più accurata nel definire il rischio cardiovascolare in relazione alla malattia renale cronica sia nella popolazione non diabetica sia in quella con diabete tipo 2 (47,48). La stima del GFR può essere facilmente calcolata andando all'indirizzo web: **https://www.kidney.org/professionals/kdoqi/gfr.**
La malattia renale cronica viene tuttora classificata secondo le indicazioni della National Kidney Foundation (Tabella 22); va però sottolineato come siano state proposte classificazioni alternative che si basano su una stratificazione più dettagliata per livelli di albuminuria e range di GFR permettendo una stadiazione più precisa della malattia (a fini prevalentemente prognostici) ed espandendo il concetto del "continuum" del danno renale in corso di diabete (49,50).
In presenza di malattia renale cronica di stadio 3, è importante valutare la presenza di complicanze della malattia renale cronica (anemia, malnutrizione, iperparatiroidismo, deficit di vitamina D). Inoltre, la consulenza di un medico esperto di nefropatia diabetica va considerata quando il GFR è <60 ml•min-1•1,73 m-2 o se vi sono difficoltà nella gestione dell'ipertensione o dell'iperpotassiemia. E' necessaria la consulenza nefrologica quando il GFR è <30 ml•min-1•1,73 m-2; una consulenza precoce in questi pazienti ha infatti dimostrato di ridurre i costi, migliorare la qualità della cura e ritardare l'ingresso in dialisi (51).

Tabella 22. Stadi della malattia renale cronica

Tabella 22. Stadi della malattia renale cronica

Stadio	Descrizione	GFR (ml/min per 1,73 m^2)
1	Danno renale* con GFR normale o aumentato	≥90
2	Danno renale* con GFR lievemente ridotto	60-89
3a	Riduzione del GFR lieve-moderata	45-59
3b	Riduzione del GFR moderata-severa	30-45
4	Severa riduzione del GFR	15-29
5	Insufficienza renale terminale	<15 o dialisi

* Il danno renale è definito dalla presenza di albuminuria, anormalità del sedimento urinario, ematochimiche, anatomopatologiche o degli esami strumentali.

Bibliografia

1. Klausen K, Borch-Johnsen K, Feldt-Rasmussen B, et al. Very low levels of microalbuminuria are associated with increased risk of coronary heart disease and death independently of renal function, hypertension, and diabetes. Circulation 2004;110:32-35
2. Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium, Matsushita K, van der Velde M, Astor BC, et al. Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality in general population cohorts: a collaborative meta-analysis. Lancet 2010;375:2073-2081
3. Gall MA, Hougaard P, Borch-Johnsen K, et al. Risk factors for development of incipient and overt diabetic nephropathy in patients with non-insulin dependent diabetes mellitus: prospective, observational study. Br Med J 1997;314:783-788
4. Ninomiya T, Perkovic V, de Galan BE, et al.; ADVANCE Collaborative Group: Albuminuria and kidney function independently predict cardiovascular and renal outcomes in diabetes. J Am Soc Nephrol 2009;20:1813-1821
5. Penno G, Solini A, Bonora E, et al.; Renal Insufficiency And Cardiovascular Events (RIACE) study, group. Gender differences in cardiovascular disease risk factors, treatments and complications in patients with type 2 diabetes: the RIACE Italian multicentre study. J Intern Med 2013;274:176-191
6. Annali AMD 2011. Focus su: pattern assistenziali in base al livello di funzionalità renale
7. Registro Italiano di Dialisi e Trapianto. **www.sin-italy.org**
8. Reichard P, Nilsson BY, Rosenqvist U. The effect of long-term intensified insulin treatment on the development of microvascular complications of diabetes mellitus. N Engl J Med 1993;329:304-309
9. The Diabetes Control and Complications (DCCT) Research Group: Effect of intensive therapy on the development and progression of diabetic nephropathy in the Diabetes Control and Complications Trial. Kidney Int 1995;47:1703-1720
10. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group: Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). Lancet 1998;352:837-853
11. ADVANCE Collaborative Group, Patel A, MacMahon S, Chalmers J, et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med 2008;358:2560-2572
12. The Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group. Retinopathy and nephropathy in patients with type 1 diabetes four years after a trial of intensive therapy. N Engl J Med 2000;342:381-389
13. Writing Team for the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group: Sustained effect of intensive treatment of type 1 diabetes mellitus on development and progression of diabetic nephropathy: the Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC) study. JAMA 2003;290:2159-2167
14. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, et al. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. N Engl J Med 2008;359:1577-1589
15. Perkovic V, Heerspink HL, Chalmers J, et al.; ADVANCE Collaborative Group: Intensive glucose control improves kidney outcomes in patients with type 2 diabetes. Kidney Int 2013;83:517-523
16. Forsblom C, Harjutsalo V, Thorn LM, et al.; FinnDiane Study Group. Competing-risk analysis of ESRD and death among patients with type 1 diabetes and macroalbuminuria. J Am Soc Nephrol 2011;22:537-544
17. UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. Br Med J 1998;317:703-713
18. KDIGO Clinical Practice Guideline for the management of Blood Pressure in CKD. Kidney Int 2012(Suppl);2:363-369
19. Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP, et al. The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy: the Collaborative Study Group. N Engl J Med 1993;329:1456-1462
20. Laffel LM, McGill JB, Gans DJ. The beneficial effect of angiotensin-converting enzyme inhibition with captopril on diabetic nephropathy in normotensive IDDM patients with microalbuminuria: North American Microalbuminuria Study Group. Am J Med 1995;99:497-504
21. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators: Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. Lancet 2000;355:253-259
22. Patel A; ADVANCE Collaborative Group, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, et al. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial. Lancet 2007;370(9590):829-840
23. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, et al. Long-term follow-up after tight control of blood pressure in type 2 diabetes. N Engl J Med 2008;359:1565-1576
24. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, et al. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. N Engl J Med 2001;345:851-860
25. Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. N Engl J Med 2001;345:861-869
26. Ruggenenti P, Fassi A, Ilieva AP, et al.; Bergamo Nephrologic Diabetes Complications Trial (BENEDICT) Investigators: Preventing microalbuminuria in type 2 diabetes. N Engl J Med 2004;351:1941-1951
27. Mauer M, Zinman B, Gardiner R, et al. Renal and retinal effects of enalapril and losartan in type 1 diabetes. N Engl J Med 2009;361:40-51

28. Mann J, Schmieder RE, McQueen M, et al.; on behalf of the ONTARGET investigators. Renal outcomes with telmisartan, ramipril, or both, in people at high vascular risk (the ONTARGET study): a multicentre, randomised, double-blind, controlled trial. Lancet 2008;372:547-553
29. Fried LF, Emanuele N, Zhang JH, et al.; VA NEPHRON-D Investigators. Combined Angiotensin inhibition for the treatment of diabetic nephropathy. N Engl J Med 2013;369:1892-1903
30. Remission Clinic Task Force: Clinical Research Center “Aldo e Cele Daccò”. The remission clinic approach to halt the progression of kidney disease. J Nephrol 2011;24:274-281
31. Palmer SC, Mavridis D, Navarese E, et al.;. Comparative efficacy and safety of blood pressure-lowering agents in adults with diabetes and kidney disease: a network meta-analysis. Lancet 2015;385:2047-2056.
32. Parving HH, Brenner BM, McMurray JJ, et al.; ALTITUDE Investigators. Cardiorenal end points in a trial of aliskiren for type 2 diabetes. N Engl J Med 2012;367:2204-2213
33. Bakris GL, Sarafidis PA, Weir MR, et al.; ACCOMPLISH Trial investigators. Renal outcomes with different fixed-dose combination therapies in patients with hypertension at high risk for cardiovascular events (ACCOMPLISH): a prespecified secondary analysis of a randomised controlled trial. Lancet 2010;375:1173-1181
34. Davis TM, Ting R, Best JD, et al.; Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes Study investigators. Effects of fenofibrate on renal function in patients with type 2 diabetes mellitus: the Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes (FIELD) Study. Diabetologia 2011;54:280-290
35. Baigent C, Landray MJ, Reith C, et al. The effects of lowering LDL cholesterol with simvastatin plus ezetimibe in patients with chronic kidney disease (Study of Heart and Renal Protection): a randomised placebo-controlled trial. Lancet 2011;377(9784):2181-2192
36. Scott LJ, Warram JH, Hanna LS, et al. A nonlinear effect of hyperglycemia and current cigarette smoking are major determinants of the onset of microalbuminuria in type 1 diabetes. Diabetes 2001;50:2842-2849
37. Chuahirun T, Simoni J, Hudson C, et al. Cigarette smoking exacerbates and its cessation ameliorates renal injury in type 2 diabetes. Am J Med Sci 2004;327:57-67
38. de Boer IH, Rue TC, Cleary PA, et al.; Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Study Research Group, White NH, Danis RP, Davis MD, et al. Long-term renal outcomes of patients with type 1 diabetes mellitus and microalbuminuria: an analysis of the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications cohort. Arch Intern Med 2011;171:412-420
39. Gaede P, Vedel P, Parving HH, et al. Intensified multifactorial intervention in patients with type 2 diabetes mellitus and microalbuminuria: the Steno type 2 randomised study. Lancet 1999;353:617-622
40. Zoungas S, de Galan BE, Ninomiya T, et al. Combined effects of routine blood pressure lowering and intensive glucose control on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes: New results from the ADVANCE trial. Diabetes Care 2009;32:2068-2074
41. Nezu U, Kamiyama H, Kondo Y, et al. Effect of low-protein diet on kidney function in diabetic nephropathy: metanalysis of randomised controlled trials. BMJ Open 2013;3(5). pii: e00293
42. Parving HH, Lehnert H, Brochner-Mortensen J, et al.; Irbesartan in patients with type 2 diabetes and Microalbuminuria Study Group. The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med 2001;345:870-878
43. Asselbergs FW, Diercks GFH, Hillege H, et al.; Prevention of Renal and Vascular Endstage Disease Intervention Trial (PREVEND IT) Investigators. Effects of fosinopril and pravastatin on cardiovascular events in subjects with microalbuminuria. Circulation 2004;110:2809-2816
44. MacIsaac RJ Tsalamandris C, Panagiotopoulos S, et al. Nonalbuminuric renal insufficiency in type 2 diabetes. Diabetes Care 2004;27:195-200
45. Retnakaran R, Cull CA, Thorne KI, et al.; UKPDS Study Group. Risk factors for renal dysfunction in type 2 diabetes: UK Prospective Diabetes Study 74. Diabetes 2006;55:1832-1839
46. Penno G, Solini A, Bonora E, et al.; Renal Insufficiency And Cardiovascular Events (RIACE) Study Group. Clinical significance of nonalbuminuric renal impairment in type 2 diabetes. J Hypertens 2011;29:1802-1809
47. Earley A, Miskulin D, Lamb EJ, et al. Estimating equations for glomerular filtration rate in the era of creatinine standardization: a systematic review. Ann Intern Med 2012;156:785-795, W-270-W-278
48. Hsu CY. CKD-EPI eGFR categories were better than MDRD categories for predicting mortality in a range of populations. Ann Intern Med 2012;157:JC5-12
49. Levey AS, de Jong PE, Coresh J, et al. The definition, classification, and prognosis of chronic kidney disease: a KDIGO Controversies Conference report. Kidney Int 2011;80:17-28
50. KDIGO 2012 Clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. Kidney Int 2013;3:1-150
51 Levinsky NG. Specialist evaluation in chronic kidney disease: too little, too late. Ann Intern Med 2002;137:542-543

C. SCREENING E TRATTAMENTO DELLA RETINOPATIA DIABETICA

RACCOMANDAZIONI

Raccomandazioni generali

Ottimizzare il compenso glicemico riduce il rischio e la progressione della retinopatia.**(Livello della prova I, Forza della raccomandazione A)**

Un rapido miglioramento del controllo glicemico può essere seguito, nel breve termine, da un aggravamento della retinopatia diabetica che tende però a stabilizzarsi nel tempo e nel lungo termine, mantenendo il buon compenso metabolico, ne rallenta la progressione. Questa eventualità deve essere tenuta presente soprattutto nell'approccio terapeutico dei pazienti diabetici con retinopatia non proliferante grave, che può evolvere rapidamente nella forma proliferante.
(Livello della prova I, Forza della raccomandazione A)

Ottimizzare il controllo pressorio riduce il rischio e la progressione della retinopatia. **(Livello della prova I, Forza della raccomandazione A)**

Principi generali di screening

I pazienti con diabete tipo 1 dovrebbero avere una prima valutazione del fundus oculi in dilatazione, dopo 5 anni dalla diagnosi del diabete o alla pubertà. **(Livello della prova VI, Forza della raccomandazione A)**

I pazienti con diabete tipo 2 dovrebbero avere una prima valutazione del fundus oculi in dilatazione, alla diagnosi di diabete.
(Livello della prova VI, Forza della raccomandazione A)

I successivi esami, in entrambi i tipi di diabete, dovrebbero essere ripetuti almeno ogni 2 anni Se la retinopatia è in progressione, l'esame dovrà essere effettuato più frequentemente.
(Livello della prova VI, Forza della raccomandazione A)

Le donne diabetiche che pianificano una gravidanza dovrebbero essere sottoposte a un esame completo dell'occhio ed essere informate sui rischi dello sviluppo o della progressione della retinopatia diabetica.
(Livello della prova VI, Forza della raccomandazione A)

Le donne diabetiche in gravidanza dovrebbero essere sottoposte a un esame completo alla conferma della gravidanza e seguite fino al parto (in assenza di lesioni, almeno ogni 3 mesi; in presenza di retinopatia di qualsiasi gravità, a giudizio dell'oculista).
(Livello della prova VI, Forza della raccomandazione A)

Lo screening della retinopatia diabetica può essere eseguito mediante una o più delle seguenti metodiche: oftalmoscopia (diretta e/o indiretta), biomicroscopia (lampada a fessura con lenti sia a contatto che non) con pupille dilatate; fotografie a colori o in bianco e nero del fondo oculare.
(Livello della prova V, Forza della raccomandazione C)

La fluorangiografia retinica non è indicata come strumento per lo screening della retinopatia diabetica.
(Livello della prova VI, Forza della raccomandazione D)

Diagnosi

La fluorangiografia retinica non è indicata come strumento per la diagnosi della retinopatia diabetica.
(Livello della prova VI, Forza della raccomandazione D)

Il ricorso alla fluorangiografia retinica, finalizzata al trattamento laser, è necessario per chiarire la patogenesi delle lesioni, impossibile sulla base del solo esame clinico. In particolare:

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

(Livello della prova VI, Forza della raccomandazione D)

La fluoroangiografia è sconsigliata in gravidanza.
(Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B)

Screening della retinopatia diabetica (RD): classificazione delle lesioni e urgenza della consulenza oculistica
Vedi **Tabella 23**
(Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B)

Trattamento della retinopatia proliferante

La panfotocoagulazione retinica deve essere eseguita con urgenza in tutti i casi di retinopatia diabetica proliferante ad alto rischio e/o neovascolarizzazioni papillari o retiniche, associate a emorragie preretiniche o vitreali.
(Livello della prova I, Forza della raccomandazione A)

La panfotocoagulazione retinica è indicata nei pazienti che presentano una retinopatia diabetica proliferante non ad alto rischio oppure una retinopatia non proliferante grave se il monitoraggio è reso problematico dalla scarsa collaborazione del paziente o da difficoltà logistiche.
(Livello della prova I, Forza della raccomandazione A)

In presenza di una retinopatia diabetica proliferante ad alto rischio, il trattamento dell'edema maculare deve essere eseguito in concomitanza con l'inizio della panfotocoagulazione.
(Livello della prova I, Forza della raccomandazione A)

La vitrectomia associata a fotocoagulazione laser sarà eseguita a giudizio dell'oculista in condizioni particolari legate alla retinopatia diabetica proliferante avanzata.
(Livello della prova I, Forza della raccomandazione A)

L'iniezione intravitreale di farmaci antiangiogenici è stata proposta come alternativa alla panfotocoagulazione nel trattamento della retinopatia diabetica proliferante.
(Livello della prova III, Forza della raccomandazione C)

Trattamento dell'edema maculare diabetico

In pazienti diabetici con edema maculare clinicamente significativo non centrale, ossia se il centro della macula non è coinvolto, è indicata la fotocoagulazione laser. In pazienti diabetici con edema maculare che coinvolge il centro della macula e determina riduzione dell'acuità visiva, la terapia antiangiogenica e in alternativa con impianto di steroide è preferibile alla fotocoagulazione laser.
(Livello della prova I, Forza della raccomandazione A)

Analisi per sottogruppi condotte in uno studio randomizzato controllato suggeriscono che, in pazienti diabetici con edema maculare che coinvolge il centro della macula e determina riduzione dell'acuità visiva, la terapia laser può essere considerata in prima linea se lo spessore OCT nel central subfield è inferiore a 400 µm, utilizzando la terapia antiangiogenica come seconda linea nei casi in cui la risposta clinica sia insufficiente. La terapia antiangiogenica è sempre preferibile in prima linea se lo spessore OCT nel central subfield è superiore a 400 µm.
(Livello della prova III, Forza della raccomandazione B)

Follow-up
La frequenza dei controlli deve essere:

- a. in assenza di retinopatia, almeno ogni 2 anni
- b. in presenza di retinopatia non proliferante lieve ogni 12 mesi
- c. in presenza di retinopatia non proliferante moderata, ogni 6-12 mesi
- d. in presenza di retinopatia più avanzata, a giudizio dell'oculista

(Livello della prova VI, Forza della raccomandazione A)

COMMENTO

La retinopatia diabetica è la più importante complicanza oculare del diabete mellito e costituisce nei paesi industrializzati la principale causa di cecità legale tra i soggetti in età lavorativa. I sintomi a essa correlati spesso compaiono tardivamente, quando le lesioni sono già avanzate, e ciò sovente limita l'efficacia del trattamento.

Epidemiologia
A livello nazionale non esistono dati relativi alla prevalenza e incidenza della cecità legale (residuo visivo non superiore a 1/20 nell'occhio migliore) nei pazienti diabetici, e neppure un registro dei soggetti affetti da diabete mellito. Esistono tuttavia dati epidemiologici da cui emerge che almeno il 30% della popolazione diabetica è affetto da retinopatia e che annualmente l'1% viene colpito dalle forme gravi della stessa. I principali fattori di rischio associati alla comparsa più precoce e a un'evoluzione più rapida della retinopatia sono la durata del diabete, lo scompenso glicemico e l'eventuale ipertensione arteriosa concomitante, sia nei pazienti con diabete tipo 1 sia in quelli tipo 2.
Una recente metanalisi sui più importanti studi internazionali di prevalenza, basati su casistiche di registri, ha dimostrato, su un totale di 35 studi (1980-2008) con dati di 22.896 pazienti diabetici, una prevalenza complessiva di RD del 34,6% (IC 95% 34,5-34,8), di retinopatia proliferante del 6,96% (6,87-7,04), di edema maculare diabetico (DME) del 6,81% (6,74-6,89) e di retinopatia ad alto rischio del 10,2% (10,1-10,3). Pertanto, circa un terzo della popolazione diabetica è affetto da RD in forma più o meno grave. I principali fattori di rischio associati sono rappresentati dalla durata del diabete, dai livelli di emoglobina glicata, dalla pressione arteriosa e dall'essere affetti da diabete tipo 1 piuttosto che tipo 2 (1).
La prevalenza della RD è trascurabile nei giovani con diabete di durata inferiore ai 5 anni e in età prepubere. Quando il diabete è diagnosticato dopo i 30 anni di età, la prevalenza di retinopatia è del 20% dopo 5 anni di malattia, 40-50% dopo 10 anni e oltre il 90% dopo i 20 anni (2,3). L'incidenza cumulativa di retinopatia in un periodo di osservazione di 4 anni varia

dal 34 al 59%, a seconda che si tratti rispettivamente di pazienti anziani trattati con sola dieta o di giovani insulino dipendenti (4,5).
Secondo i dati dei 25 anni di follow-up del più importante survey epidemiologico sulla RD, il Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy (WESDR) (6), la progressione cumulativa della RD è 83% e quella di RD proliferante 42% in un campione di 955 pazienti con diabete tipo 1 residenti nel Wisconsin meridionale. Per la prima volta è stata verificata e misurata anche la regressione spontanea della RD, risultata del 18% annuo. I principali fattori di rischio per la progressione della RD si sono confermati essere valori più elevati di emoglobina glicata, la durata complessiva della malattia e, per la progressione a RD proliferante, la presenza di microalbuminuria.
Studi epidemiologici condotti in varie aree geografiche concordano nell'indicare che le complicanze oculari del diabete rappresentano la più comune causa di cecità negli adulti in età lavorativa, in Italia come in altri paesi industrializzati. I pochi dati disponibili per l'Italia mostrano che nella Provincia di Torino, nel 1995, l'incidenza di cecità secondaria al diabete era di circa 2 casi/100.000 abitanti/anno (7) e la RD era causa del 13% dei casi di grave handicap visivo. In provincia di Viterbo, nel 2002-2003, la RD risultava causa del 15% dei casi di cecità, insieme al glaucoma (15%) e dopo la degenerazione maculare senile (19%) (8). Da un'indagine più recente condotta fra 15.725 membri dell'Unione Italiana Ciechi, di cui 6133 (39%) ipovedenti e 9592 (61%) ciechi totali, le cause principali di deficit visivo risultavano la miopia grave (11,78%), la degenerazione maculare senile (11,0%), la cataratta (8,92%), il glaucoma (8,31%), la RD (8,23%) e la retinite pigmentosa (6,96%) (9).
Dal WESDR arrivano peraltro dati incoraggianti riguardo la prognosi visiva dei pazienti con RD. Infatti, in pazienti nei quali il diabete tipo 1 era stato diagnosticato nei periodi < 1960, 1960-69, 1970-74 e 1975-79, l'acuità visiva risultava progressivamente migliore nelle coorti con diagnosi avvenuta negli anni più recenti (OR per categoria = 0,91; IC 95% 0,88-0,93) anche dopo correzione per HbA_{1c}, pressione arteriosa e altri fattori di rischio. Gli autori interpretano questo dato come il possibile risultato di una ridotta incidenza di RD proliferante e di DME, a loro volta dovuti al miglioramento del controllo metabolico e al trattamento laser più tempestivo e mirato nei pazienti con diagnosi più recente di diabete tipo 1 (10).
Dati analoghi che suggeriscono una ridotta incidenza di RD proliferante nel diabete tipo 1 sono stati pubblicati in Danimarca (11) e in Finlandia (12). Una metanalisi condotta su 28 studi e 27.120 pazienti complessivi conferma tassi di incidenza in riduzione per la RD proliferante e per il deficit visivo grave: 11,0 e 7,2%, rispettivamente dopo 4 anni, con valori più bassi nelle coorti seguite negli anni 1986-2008 che in quelle esaminate nel 1975-1985 (13). La tendenza potrebbe tuttavia essere di un ritardo nello sviluppo della RD proliferante, piuttosto che di una sua riduzione in termini assoluti (14).
Per il futuro, pur se l'incidenza di RD grave sembra rallentare, la situazione in termini assoluti potrebbe peggiorare in virtù del numero di persone che ammaleranno di diabete. Un'estrapolazione basata sui dati di prevalenza della RD lieve-moderata e ad alto rischio raccolti dal National Health Interview Survey e dal US Census Bureau suggerisce che il numero di cittadini statunitensi di età uguale o superiore ai 40 anni con RD è destinato a triplicare dai 5,5 milioni del 2005 a 16 milioni nel 2050, e quello dei pazienti con RD ad alto rischio da 1,2 a 3,4 milioni nello stesso periodo. Anche i casi di cataratta sono destinati a crescere del 235% nello stesso periodo (15).

Prevenzione e trattamento medico della retinopatia diabetica
Il controllo glicemico rimane il più importante dei fattori di rischio modificabili. E' stato dimostrato, mediante studi di intervento, che ottimizzare il controllo glicemico (modificazione dello stile di vita con interventi di educazione sanitaria strutturata, intensificazione del trattamento farmacologico, supporto polispecialistico) ritarda la comparsa e rallenta il peggioramento della retinopatia, sia nei pazienti con diabete tipo 1 (16) che in quelli tipo 2, indipendentemente dal tipo di trattamento ipoglicemizzante seguito (17). Inoltre, gli effetti di qualunque periodo di buon controllo metabolico sembrano persistere nel tempo grazie a un non meglio caratterizzato effetto di "memoria metabolica" (18). Tuttavia, due recenti metanalisi condotte sui più importanti trial cinici relativi al diabete tipo 2 concludono che il

controllo ottimizzato della glicemia è efficace nel ridurre l'incidenza di nuova retinopatia e la progressione delle sole forme lievi, ma non previene l'utilizzo della fotocoagulazione e l'incidenza del danno visivo grave e della cecità. Questi dati rafforzano il concetto che il controllo ottimizzato della glicemia deve essere impostato precocemente e a scopo preventivo, quando la retinopatia non è ancora comparsa o al più presente in forma lieve, in quanto inefficace negli stadi moderati o più avanzati della complicanza (19,20).
La sensazione clinica che l'ipertensione arteriosa possa peggiorare l'evoluzione della retinopatia ha trovato conferma definitiva nello studio UKPDS (21). In base a tale studio, ridurre i valori pressori da 154/87 a 144/82, mantenendoli su livelli più bassi di quelli ritenuti accettabili fino a pochi anni addietro, ha ridotto la frequenza e la gravità delle lesioni retiniche. Peraltro, i dati più recenti degli studi ADVANCE (22) e ACCORD (23) indicano come non sia utile perseguire valori pressori molto più bassi degli obiettivi indicati dalle linee-guida internazionali.
L'utilità della cessazione del fumo di sigaretta e del controllo dei lipidi circolanti, benchè utile per la prevenzione di altre patologie vascolari, non è dimostrata nel caso della retinopatia diabetica.
Oltre alla retinopatia, il diabete è associato ad altre alterazioni oculari. La cataratta non solo è più frequente ma tende a manifestarsi più precocemente e la sua asportazione chirurgica può avere esiti meno favorevoli per il recupero visivo rispetto alla popolazione non diabetica.

Prevenzione mediante screening
Le evidenze scientifiche oggi disponibili hanno dimostrato che, mediante programmi di screening e trattamento della retinopatia diabetica (RD), è possibile ridurre drasticamente la cecità da diabete. Nei paesi in cui tali programmi sono già stati applicati, è stata ottenuta una sostanziale riduzione della cecità da diabete, accompagnata da importanti risparmi in termini di economia sociosanitaria. La RD è infatti una patologia la cui prevenzione comporta un ottimo rapporto costo-beneficio; cioè a fronte di un costo ridotto dell'intervento medico vi è un ottimo risultato per quanto attiene alla qualità di vita del paziente.
In Italia, dove solo raramente tali programmi sono applicati sul territorio, sono ancora molti i pazienti diabetici nei quali si riscontrano le complicanze più gravi della retinopatia. I dati dello studio ARNO al riguardo sono sconfortanti, dimostrando che, nel 2010, solo il 10% di un'ampia popolazione italiana di pazienti diabetici ambulatoriali aveva eseguito un controllo del fondo dell'occhio nel corso dell'anno precedente (24). Per modificare questa situazione è indispensabile da un lato realizzare programmi di informazione rivolti sia ai pazienti che alle varie categorie del personale sanitario coinvolte a vario titolo nella loro assistenza e dall'altro convincere i decisori che la prevenzione attraverso screening è irrinunciabile dai punti di vista etico ed economico.

Terapia oftalmologica
La fotocoagulazione laser è stata lo standard di cura della RD proliferante e dell'edema maculare diabetico negli ultimi decenni. Più recentemente, l'interesse verso la somministrazione di sostanze per via intravitreale che agiscono sulla permeabilità e proliferazione vascolare retinica ha promosso la ricerca sull'uso di farmaci che hanno un buon rapporto tra efficacia e sicurezza se iniettati direttamente nel bulbo oculare.
La fotocoagulazione laser. Il meccanismo attraverso cui il laser è in grado di contrastare l'edema e la neoangiogenesi retinica, pur essendo stato oggetto di vari studi e numerose teorie, rimane scarsamente compreso; recentemente è stato anche ipotizzato che un danno retinico a tutto spessore, come avviene con il laser convenzionale, non sia necessario per ottenere effetti terapeutici. La sua efficacia sembrerebbe legata alla capacità di ridurre la concentrazione intraoculare di VEGF e di altri fattori proangiogenici e pro-edemigeni nella retina trattata, tramite la fotodistruzione delle cellule loro produttrici. Altri possibili meccanismi d'azione sono: la fotocoagulazione diretta di aree di iperpermeabilità focale come i microaneurismi e la stimolazione dell'epitelio pigmentato retinico (EPR) con riduzione delle citochine infiammatorie nel microambiente retinico (25). Recentemente, Lavinski et al. hanno condotto uno studio randomizzato controllato, che suggerisce la superiorità del trattamento

laser micropulsato ad alta densità rispetto al trattamento laser ETDRS modificato (26). Anche i dati della micro perimetria incoraggerebbero l'utilizzo di questo nuovo approccio meno aggressivo nel trattamento dell'edema maculare clinicamente significativo (27). Tuttavia, lo strumento laser utilizzato per il trattamento micropulsato è scarsamente diffuso.
I farmaci intravitreali. I farmaci intravitreali vengono utilizzati da alcuni anni per il trattamento delle maggiori patologie retiniche, con il vantaggio di iniettare la concentrazione di farmaco efficace in camera vitrea garantendone un rilascio prolungato e ridurre la dose circolante, limitando così il rischio di eventi avversi sistemici (28). Le molecole più utilizzate sono farmaci anti-VEGF e corticosteroidi. Sulla base della loro capacità di bloccare direttamente o indirettamente i fenomeni di leakage capillare, queste molecole trovano attualmente impiego nel trattamento della maculopatia diabetica (29) e si intravede per il prossimo futuro anche un utilizzo alternativo alla fotocoagulazione (30,31).
Per ulteriori approfondimenti, sulla retinopatia diabetica, si rimanda alle LINEE-GUIDA PER LO SCREENING, LA DIAGNOSTICA E IL TRATTAMENTO DELLA RETINOPATIA DIABETICA IN ITALIA, Revisione e aggiornamento 2015 della versione 2013 a cura del Gruppo di Studio sulle Complicanze Oculari del Diabete della Società Italiana di Diabetologia.

Bibliografia

1. Yau JW, Rogers SL, Kawasaki R, et al., on behalf of the Meta-Analysis for Eye Disease (META-EYE) Study Group. Global Prevalence and Major Risk Factors of Diabetic Retinopathy. Diabetes Care 2012:35:556-564
2. Klein R, Klein BEK, Moss SE, et al. The Wisconsin Epidemiologic Study of diabetic retinopathy II Prevalence and risk of diabetic retinopathy when age at diagnosis is less than 30 years. Arch Ophthalmol 1984;102:520-526
3. Klein R, Klein BEK, Moss SE, et al. The Wisconsin Epidemiologic Study of diabetic retinopathy III Prevalence and risk of diabetic retinopathy when age at diagnosis is 30 or more years. Arch Ophthalmol 1984;102:527-533
4. Klein R, Klein BEK, Moss SE, et al. The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy. IX. Four-year incidence and progression of diabetic retinopathy when age at diagnosis is less than 30 years. Arch Ophthalmol 1989;107:237-243
5. Klein R, Klein BEK, Moss SE, et al. The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy. X. Four-year incidence and progression of diabetic retinopathy when age at diagnosis is 30 years or more. Arch Ophthalmol 1989;107:244-249
6. Klein R, Knudtson MD, Lee KE, et al. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy: XXII the twenty-five-year progression of retinopathy in persons with type 1 diabetes. Ophthalmology 2008;115:1859-68
7. Porta M, Tomalino MG, Santoro F, et al. Diabetic retinopathy as a cause of blindness in the province of Turin, North-West Italy, in 1967-1991. Diabetic Medicine 12, 355-361, 1995
8. Cruciani F, Abdolrahimzadeh S, Vicari A, et al. Causes of blind certification in an Italian province and comparison with other European countries. Clin Ter 2010;161:e11-6
9. Cruciani F, Amore F, Albanese G, et al. Investigation about causes of blindness and low vision among members of Blind and Visually Impaired Italian Union (UICI). Clin Ter 2011;162:e35-42
10. Klein R, Lee KE, Knudtson MD, et al. Changes in visual impairment prevalence by period of diagnosis of diabetes: the Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. Ophthalmology 2009;116;1937-42
11. Hovind P, Tarnow L, Rossing K, et al. Decreasing incidence of severe diabetic microangiopathy in type 1 diabetes. Diabetes Care 2003;26:1258-1264
12. Kytö JP, Harjutsalo V, Forsblom C, et al. FinnDiane Study Group. Decline in the cumulative incidence of severe diabetic retinopathy in patients with type 1 diabetes. Diabetes Care 2011;34:2005-7
13. Wong TY, Mwamburi M, Klein R, et al. Rates of progression in diabetic retinopathy during different time periods: a systematic review and meta-analysis. Diabetes Care 32, 2307-13, 2009
14. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. Lifetime benefits and costs of intensive therapy as practiced in the Diabetes Control and Complications Trial. JAMA 1996;276:1409-1415
15. Saaddine JB, Honeycutt AA, Narayan KM, et al. Projection of diabetic retinopathy and other major eye diseases among people with diabetes mellitus: United States, 2005-2050. Arch Ophthalmol 2008;126:1740-7
16. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. N Engl J Med 1993;329:977-986
17. UK Prospective Diabetes Study Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). Lancet 1998;352:837-853
18. The Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Research Group. Modernday clinical course of type 1. diabetes mellitus after 30 years' duration. The Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications and

Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications Experience (1983-2005). Arch Intern Med 2009;169:1307-1316
19. Boussageon R, Bejan-Angoulvant T, Saadatian-Elahi M, et al. Effect of intensive glucose lowering treatment on all cause mortality, cardiovascular death, and microvascular events in type 2 diabetes: meta-analysis of randomised controlled trials. Br Med J 2011;343:d4169
20. Hemmingsen B, Lund SS, Gluud C, et al. Intensive glycaemic control for patients with type 2 diabetes: systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis of randomised clinical trials. BMJ 2011;343:d6898
21. UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. Br Med J 317, 703-713, 1998
22. ADVANCE Collaborative Group. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial. Lancet 2007;370:829-840
23. The ACCORD Study Group and ACCORD Eye Study Group. Effects of medical therapies on retinopathy progression in type 2 diabetes. N Engl J Med 2010;363:233-244
24. Bruno G, Bonora E, Miccoli R, et al.; SID-CINECA ARNO Working Group. Quality of diabetes care in Italy: information from a large population-based multiregional observatory (ARNO Diabetes). Diabetes Care 2012;35:e64
25. Ogata N, Ando A, Uyama M et al.Expression of cytokines and transcription factors in photocoagulated human retinal pigment epithelial cells. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 239, 87-95, 2001.
26. Lavinsky D, Cardillo JA, Melo LA Jr et al. Randomized clinical trial evaluating mETDRS versus normal or highdensity micropulse photocoagulation for diabetic macular edema. Invest Ophthalmol Vis Sci 52, 4314-23, 2011.
27. Vujosevic S, Bottega E, Casciano M et al. Microperimetry and fundus autofluorescence in diabetic macular edema: subthreshold micropulse diode laser versus modified early treatment diabetic retinopathy study laser photocoagulation. Retina 30, 908-916, 2010.
28. Lee SS, Hughes PM, Robinson MR. Recent advances in drug delivery systems for treating ocular complications of systemic diseases. Curr Opin Ophthalmol 20, 511-9, 2009.
29. Boyer DS, Yoon YH, Belfort R Jr, Bandello F, Maturi RK, Augustin AJ, Li XY, Cui H, Hashad Y, Whitcup SM, Ozurdex MEAD Study Group. Three-year, randomized, sham-controlled Trial of Dexamethasone Intravitreal Implant in Patients with DME
Ophthalmology 2014; 121: 1904-14
30. Simunovic MP, Maberley DA. Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Therapy for Proliferaitve Diabetic Retinopathy: a Systematic Review and Meta-Analysis. Retina 2015; 35: 1931-42
31. Olsen TW. Anti-VEGF Pharmacotherapy as an Alternative to Panretinal Laser Photocoagulation for Proliferative Diabetic Retinopathy. JAMA 2015; 314: 315-6

Tabella 23. Screening della retinopatia diabetica (RD): classificazione delle lesioni e urgenza della consulenza oculistica

Sintomi e segni	Diagnosi presuntiva	Azione
• Assenza di disturbi visivi • Nessuna lesione	Assenza di RD	*Rivedere in sede di screening a 24 mesi*
• Assenza di disturbi visivi • Microaneurismi isolati	RD non proliferante lieve	*Rivedere in sede di screening a 12 mesi*
• Assenza di disturbi visivi • Emorragie isolate e/o microaneurismi e/o essudati duri isolati e a più di un terzo di diametro papillare dal centro della macula • Noduli cotonosi non associati ad altri segni di retinopatia non proliferante grave	RD non proliferante moderata	*Rivedere in sede di screening a 6-12 mesi*
• Assenza o presenza di disturbi visivi • Essudati duri a circinnata o a placca, all'interno delle arcate vascolari temporali • Qualsiasi altro reperto che l'osservatore non si senta in grado di interpretare con sicurezza • Segni di pregressa fotocoagulazione se il paziente non risulta seguito regolarmente da un oculista	RD non proliferante moderata con possibile DME	*Approfondire entro 3-6 mesi in ambiente specialistico*
• Assenza o presenza di disturbi visivi • Irregolarità venose (a corona di rosario, formazione di anse, sdoppiamenti) e/o • Emorragie multiple e/o • noduli cotonosi multipli e/o • Anomalie microvascolari intraretiniche (IRMA)	RD non proliferante grave (pre-proliferante)	*Approfondire entro 3 mesi in ambiente specialistico*
• Riduzione dell'acuità visiva non correggibile mediante foro stenopeico • Emorragie e/o essudati duri entro un terzo di diametro papillare dalla macula	Edema maculare clinicamente significativo o Maculopatia ischemica	*Approfondire con urgenza in ambiente specialistico*
• Neovasi della papilla ottica e/o della retina • Emorragie preretiniche	RD proliferante	*Approfondire con urgenza in ambiente specialistico*
• Neovasi di grandi dimensioni (>1/3 dell'area papillare) o neovasi associati a emorragie preretiniche	RD proliferante ad alto rischio	*Approfondire con urgenza in ambiente specialistico*
• Tessuto fibrovascolare retino-vitreale o papillo-vitreale • Distacco di retina • Rubeosi dell'iride	Oftalmopatia diabetica avanzata	*Approfondire con urgenza in ambiente specialistico*

RD, retinopatia diabetica; DME, edema maculare diabetico.

D. SCREENING E TRATTAMENTO DELLA NEUROPATIA DIABETICA

RACCOMANDAZIONI

Raccomandazioni generali

Ottimizzare il compenso glicemico riduce il rischio di insorgenza e progressione della neuropatia.
(Livello della prova I, Forza della raccomandazione A, per il diabete tipo 1; Livello della prova II, Forza della raccomandazione B, per il diabete tipo 2)

Lo screening della neuropatia deve essere eseguito in tutti i diabetici tipo 2 alla diagnosi e nei diabetici tipo 1 dopo 5 anni di durata della malattia. Le successive valutazioni devono avere cadenza annuale.
(Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B)

Polineuropatia simmetrica distale (DPN)

Lo screening della polineuropatia sensitivo-motoria simmetrica distale cronica deve essere effettuato utilizzando semplici test clinici, quali la valutazione della perdita della sensibilità pressoria al monofilamento di 10 g e della sensibilità vibratoria mediante diapason sul dorso dell'alluce, preferibilmente inseriti in un sistema strutturato a punteggio.
(Livello della prova I, Forza della raccomandazione A)

Gli esami elettrofisiologici non sono necessari per lo screening della polineuropatia diabetica mentre sono indispensabili per la diagnosi differenziale qualora le caratteristiche cliniche siano atipiche.
(Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B)

Qualora sia diagnosticata la polineuropatia diabetica, è utile che il diabetico sia inserito in un programma di prevenzione delle ulcerazioni che includa l'educazione.
(Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B)

Neuropatia vegetativa

Lo screening per la neuropatia vegetativa deve essere eseguito attraverso un'accurata anamnesi, integrata dalla ricerca dei segni clinici e dai test dei riflessi cardiovascolari, in quanto i sintomi sono aspecifici e non consentono da soli di porre diagnosi di disfunzione vegetativa.
(Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B)

I test cardiovascolari sono particolarmente utili: in presenza di sintomi e segni suggestivi di disfunzione vegetativa, in presenza di alto rischio cardiovascolare o complicanze microangiopatiche (retinopatia o nefropatia diabetica), prima di un intervento chirurgico maggiore, nella preparazione di un programma di attività fisica, nei diabetici in scarso controllo glicemico.
(Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B)

Trattamento

Il trattamento farmacologico è indicato per il dolore neuropatico della DPN e per le forme cliniche della neuropatia autonomica per ridurre i sintomi e migliorare la qualità della vita.
(**Livello della prova I, Forza della raccomandazione A, per il dolore neuropatico; Livello della prova II, Forza della raccomandazione B, per le forme cliniche di neuropatia autonomica**).

COMMENTO

Polineuropatia diabetica (DPN)
La neuropatia diabetica è una patologia eterogenea con diverse forme cliniche. Negli ultimi anni sono state proposte numerose classificazioni; una delle più utilizzate distingue le polineuropatie simmetriche, suddivise in sensitivo-motoria cronica, dolorosa acuta e vegetativa, e le neuropatie focali e multifocali, comprendenti le mononeuropatie, le radiculopatie toracoaddominali e la amiotrofia (1).

La polineuropatia diabetica (DPN) è stata di recente ridefinita come una polineuropatia simmetrica sensitivo-motoria lunghezza-dipendente nei pazienti diabetici attribuibile ad alterazioni metaboliche e microvascolari conseguenti all'esposizione a iperglicemia cronica e a cofattori di rischio cardiovascolare (2).

La DPN è una complicanza comune, con una prevalenza nei diabetici adulti del 20% in casistiche non selezionate e del 30% circa in casistiche da ambulatori specialistici come risulta anche da studi epidemiologici Italiani (3). Uno studio multicentrico italiano condotto su pazienti diabetici tipo 1 e 2, che ha coinvolto 109 centri diabetologici per un totale di 8757 pazienti reclutati, riporta una prevalenza di DPN del 32,3% e dimostra come la severità della malattia aumenti con l'aumentare dell'età e della durata di malattia (4). Uno studio condotto in Piemonte in una coorte di 379 diabetici tipo 1 ha mostrato una prevalenza di DPN del 28,5% (5). La DPN è documentabile anche in pazienti in età giovanile con una maggiore prevalenza nel diabete tipo 2 rispetto al tipo 1 (25,7 vs. 8,2%), come emerge dallo studio SEARCH for Diabetes in the Youth (6).

Tra i fattori di rischio vi sono il compenso metabolico, la pressione arteriosa, i lipidi plasmatici, la durata del diabete, l'indice di massa corporea, il fumo di sigaretta e il consumo di alcol (1,5).

Lo screening della DPN deve essere effettuato utilizzando semplici test clinici, quali la valutazione della sensibilità pressoria mediante il monofilamento di 10 g e della sensibilità vibratoria all'alluce mediante diapason, preferibilmente inseriti in un sistema strutturato a punteggio come il Diabetic Neuropathy Index (**Tabella 24**) (4,7,9). Sono disponibili diversi sistemi di valutazione dei sintomi e dei segni mediante questionari a punteggio o *checklist*. Questi dispositivi, validati per la diagnosi di DPN, sono utili nel guidare il clinico nel percorso diagnostico favorendo un approccio accurato, efficace, rapido, e quantitativo. Il gruppo di studio "Neuropatia" della SID ha messo a punto una cartella elettronica che incorpora alcuni di questi sistemi in un percorso guidato alla diagnosi di DPN.

Tabella 24. Diabetic Neuropathy Index (DNI)*

	Punteggio (per ogni lato)
Ispezione del piede: • deformità • cute secca • callosità • infezione • ulcera	Normale = 0 Alterato = 1 (se ulcera: + 1)
Riflessi achillei	Presente = 0 Con rinforzo = 0,5 Assente = 1
Sensibilità vibratoria dell'alluce	Presente = 0 Ridotta = 0,5 Assente = 1

Test positivo: >2 punti. Da ref. 4

La valutazione dei segni della DPN è necessaria in quanto in più della metà dei casi è asintomatica, esponendo il paziente al rischio di lesioni ai piedi (9-10).

L'esame neurologico raccomandato è finalizzato alla ispezione dei piedi e all'identificazione della perdita della sensibilità protettiva (LOPS: Loss Of Protective Sensation) (10), che se presente rende opportuni l'inserimento del paziente in un programma di prevenzione delle ulcerazioni che includa l'educazione e la formazione strutturata degli operatori sanitari (10,11).
L'esame clinico iniziale è semplice e non richiede dispositivi costosi. Può essere condotto utilizzando le modalità della Tabella 25 (1,8,9), che esplorano la funzione delle grosse e piccole fibre sensitive. Le piccole fibre sono responsabili della sensibilità dolorifica e termica, mentre le grosse fibre garantiscono la sensibilità pressoria e vibratoria e del riflesso achilleo.

La riduzione della percezione della pressione tattile con monofilamento di 10 g e della sensibilità vibratoria sono i test più sensibili e specifici di rischio di ulcere del piede, identificando la presenza di LOPS. (1,8-10). Nuovi dispositivi maneggevoli di screening sono stati proposti di recente per valutare la compromissione di sudorazione, sensibilità vibratoria, pressoria, e termica a livello degli arti inferiori, e anche della funzione del nervo surale (12). L'Ipswich Touch Test, in cui l'operatore valuta la sensibilità tattile toccando con l'indice tre dita del piede del paziente, è stato proposto come alternativa a costo zero al monofilamento di 10 g per identificare il rischio di ulcerazione (12). Questi dispositivi, comunque, non sono stati ancora validati in termini di predittività di ulcerazione rispetto ai sistemi standardizzati in uso per la valutazione dei deficit neuropatici.

Secondo un approccio basato sulla gradazione della certezza diagnostica (2,13), una diagnosi di DPN che si basi sulla presenza di tipici sintomi o di segni neuropatici è una diagnosi di possibilità. La compresenza di sintomi e segni consente una diagnosi di probabilità, accettabile nella pratica clinica, mentre una diagnosi confermata richiede la presenza di anormalità dello studio della conduzione nervosa in aggiunta ai sintomi e/o segni, necessaria invece nella ricerca clinica (2,13).

Tabella 25. Modalità di valutazione dei segni di deficit neuropatico agli arti inferiori

Funzione nervosa	Dispositivi e/o modalità
Sensibilità pressoria	Monofilamento 10 g sul dorso dell'alluce
Sensibillità vibratoria	Diapason 128 Hz sul dorso dell'alluce
Sensibilità dolorifica	Puntura di spillo sul dorso dell'alluce (su cute integra)
Sensibilità tattile	Batuffolo di cotone sul dorso del piede
Riflessi	Riflessi rotuleo e achilleo
Forza muscolare	Estensione dell'alluce, dorsiflessione della caviglia

La diagnosi di DPN è di esclusione, anche se raramente sono necessari esami strumentali (1,9).

Una forma pura di polineuropatia delle piccole fibre può essere presente anche precocemente e si caratterizza per la presenza di sintomi e segni di danno delle piccole fibre (dolore, insensibilità dolorifica e termica, allodinia) in assenza di anormalità dello studio di conduzione del nervo surale e richiede per la conferma lo studio delle piccole fibre con biopsia di cute o delle soglie termiche (2,14).

Inoltre nei diabetici può essere presente una neuropatia non diabetica, che può essere efficacemente trattata.

Altre forme di neuropatia quali la polineuropatia demielinizzante infiammatoria cronica (CIDP), o cause di polineuropatia come la carenza di vitamina B12, le gammopatie monoclonali, l'ipotiroidismo e l'uremia devono essere escluse prima di formulare la diagnosi di DPN. A tal fine, possono essere utili la rilevazione dei segni clinici, il dosaggio plasmatico di vitamina B12 e del suo metabolita l'acido metilmalonico (in particolare in presenza di uso prolungato di metformina), protidogramma elettroforetico, creatinina e TSH. Deficit di sensibilità a distribuzione simmetrica e distale con o senza sintomi neuropatici tipici sono altamente suggestivi di DPN; nei casi atipici e dubbi, è necessario richiedere una consulenza neurologica e l'esecuzione di esami elettrofisiologici (1,2,8,9).

La valutazione del dolore neuropatico è fondamentale per la diagnosi della forma dolorosa di DPN e anche per il follow-up della risposta al trattamento (15). Il dolore neuropatico si definisce come un dolore che nasce come diretta conseguenza di una lesione o malattia del sistema somatosensitivo (2,16). Per la diagnosi di neuropatia diabetica dolorosa occorre che sia presente dolore neuropatico riferibile alla DPN, quindi con la stessa localizzazione dei deficit sensitivi (16). Sono in uso crescente dispositivi di screening per discriminare il dolore neuropatico da quello nocicettivo, come il DN4 (17,18), un questionario con un breve esame obiettivo nell'aria del dolore, che, di facile uso anche da parte di non specialisti, dimostra (al *cut-off* di 4) una sensibilità dell'80% e specificità del 91% per la diagnosi di dolore neuropatico (17) e di neuropatia diabetica dolorosa (18) (**Tabella 26**).

Tabella 26. Versione italiana del questionario di screening del dolore neuropatico DN4

Questionario DN4 Compilare il questionario scegliendo una risposta per ciascuno dei punti proposti nelle domande riportate sotto:		
INTERVISTA AL PAZIENTE		
Domanda 1. Il dolore ha una o più delle seguenti caratteristiche?		
1. BRUCIANTE/URENTE	SI	NO
2. SENSAZIONE DI FREDDO DOLOROSO	SI	NO
3. SCOSSE ELETTRICHE	SI	NO
Domanda 2. il dolore è associato a uno o più dei seguenti sintomi nell'area del dolore stesso?		
4. IPOESTESIA AL TATTO	SI	NO
ESAME DEL PAZIENTE		
Domanda 3. Il dolore è localizzato nella stessa area dove l'esame fisico può rilevare una o più delle seguenti caratteristiche?		
5. IPOESTESIA AL TATTO	SI	NO
6. IPOESTESIA ALLA PUNTURA	SI	NO
Domanda 4. Nell'area dolente il dolore può essere causato o peggiorato dallo:		
7. SFIORAMENTO DELLA PELLE	SI	NO
PUNTEGGIO DEL PAZIENTE: ……. / 10		

Mentre vi è evidenza netta che il controllo glicemico ottimale prevenga lo sviluppo della DPN e riduca le anormalità della conduzione nervosa e della sensibilità nel diabete tipo 1, come confermato dall'analisi Cochrane (19), e da studi più recenti (20,21) nel diabete tipo 2 non vi è evidenza altrettanto robusta e univoca che il controllo glicemico intensivo determini una riduzione significativa di sviluppo o progressione di DPN (19).
Gli studi clinici nel diabete tipo 2 sugli effetti dell'intensificazione del controllo glicemico su vari *outcome* (essendo la neuropatia quasi sempre un *outcome* secondario) non hanno documentato costantemente efficacia protettiva sulla DPN (risultati positivi negli studi UKPDS, ACCORD e BARI 2D, risultati non superiori al trattamento non intensivo nel VADT, Steno-2, ADVANCE, HOME e ADDITION) (18-22). E' possibile che nel diabete tipo 2 per ottenere una migliore protezione sia necessario un intervento terapeutico mirato oltre che all'iperglicemia anche ad altri fattori di rischio cardiovascolare.

Nei casi di neuropatia dolorosa è necessario instaurare un trattamento farmacologico (1,8,9,14). Sono attualmente disponibili diversi farmaci con efficacia confermata da trial controllati e randomizzati; tuttavia, a eccezione della duloxetina e del pregabalin, nessuno di essi è specificamente autorizzato per il trattamento del dolore da DPN (26-30). La US Food and Drug Administration (FDA) ha approvato insieme a pregabalin e duloxetina, il tapentadolo (disponibile anche in Italia) per il trattamento del dolore da DPN, ma nessuno garantisce una significativa riduzione del dolore in tutti i casi, anche se usati in combinazione.
E' da sottolineare, inoltre, come il trattamento della neuropatia dolorosa sia spesso problematico a causa dell'efficacia limitata dei farmaci disponibili e dei frequenti eventi avversi, che rendono necessari per molti dei farmaci la titolazione e il monitoraggio dell'efficacia e della sicurezza del trattamento; in caso di inefficacia o di eventi avversi è infatti necessario il passaggio da una classe di farmaci a un'altra.
Sono disponibili pochi studi di efficacia comparativa e trials che includano out-comes sulla qualità di vita, quindi la scelta del trattamento deve prendere in considerazione il singolo paziente e le comorbidità, e mirare alla riduzione del dolore e al miglioramento della qualità

di vita (26-30,33,34).

Nella **Tabella 27** sono riassunti i farmaci di prima linea per il trattamento della neuropatia diabetica dolorosa (26-30,33,34).

Tabella 27. Farmaci di prima linea per il trattamento della neuropatia diabetica dolorosa da scegliere in base alle comorbilità e controindicazioni

Classe	Molecola	Dose usuale
Triciclici	Amitriptilina	10-75 mg/die
	Imipramina	25-75 mg/die
Alfa2-delta ligandi	Gabapentin	300-3600 mg/die
	Pregabalin	150-600 mg/die
Antidepressivi serotoninergici noradrenergici (SNRI)	Duloxetina	60-120 mg/die

Le dosi indicate si riferiscono a pazienti adulti. E' preferibile iniziare con i dosaggi minori e aumentare lentamente la dose.
La dose ottimale è la dose più bassa richiesta per il massimo di efficacia senza significativi effetti avversi.

Quali farmaci di seconda linea, possono essere presi in considerazione gli oppioidi (tramadolo da 50 a 400 mg/die, ossicodone RP da 10 a 60 mg/die, tapentadolo RP da 100 a 200 mg/die) (26-30,33,34). Altre possibili opzioni sono le terapie topiche con capsaicina per forme localizzate di dolore e fisiche con la TENS con buon profilo di sicurezza (27,34).

Per i limiti sia di efficacia sia di tollerabilità dei farmaci disponibili si sono sperimentate terapie di combinazione con farmaci di diverse classi, in particolare gabapentin o pregabalin con oppioidi, con quasi costante guadagno in efficacia e sicurezza. Il recente studio COMBO-DN, pur non confermando una superiorità significativa della combinazione pregabalin-duloxetina sulla monoterapia ad alte dosi dei due farmaci, ha mostrato un trend di migliore efficacia su endpoint secondari e migliore tollerabilità (35).
Le ultime raccomandazioni per il trattamento del dolore neuropatico del NeuPSIG 2015 della IASP (36) confermano come farmaci di prima linea gli antidepressivi triciclici, la duloxetina e venlafaxina, il pregabalin e il gabapentin, mentre suggeriscono cautela nell'uso degli oppioidi (morfina e ossicodone) posizionati come farmaci di terza linea ad eccezione del tramadolo considerato di seconda linea. Non vengono formulate raccomandazioni conclusive per insufficienti evidenze su farmaci come carbamazepina, oxcarbazepina, capsaicina, e tapentadolo cui viene però riconosciuto un possibile miglior profilo di sicurezza rispetto agli altri oppioidi (36)

Neuropatia vegetativa (DAN)

La DAN (*diabetic autonomic neuropathy*) è una complicanza frequente del diabete mellito e si associa a un'aumentata mortalità (37). Si ritiene che interessi circa il 20% dei pazienti: la prevalenza oscilla dal 17 al 21% nel diabete tipo 1 e dal 16 al 22% nel diabete tipo 2, in rapporto alle metodiche diagnostiche utilizzate e alle caratteristiche della popolazione esaminata. Età, durata della malattia, tipo di diabete, compenso metabolico e fattori di rischio cardiovascolare sono fattori associati alla comparsa della complicanza (37,38).

Uno studio prospettico di coorte clinica, condotto nel 2000, ha valutato la relazione esistente tra il prolungamento dell'intervallo QT (indice specifico di neuropatia autonomica

cardiovascolare) e la mortalità in diabetici tipo 1. In un follow-up di 5 anni, l'allungamento del QT corretto (>440 msec) era l'unico predittore indipendente di mortalità in analisi multivariata (odds ratio 24,6) (39). Altri studi hanno confermato anche nel diabete tipo 2 la predittività sulla mortalità per tutte le cause e per cause cardiache di alcuni indici di funzione autonomica (alta frequenza cardiaca, ridotta variabilità della frequenza cardiaca, allungamento dell'intervallo QT, ipotensione ortostatica e reverse dipping), indipendentemente da altri fattori di rischio cardiovascolare e da fattori correlati al diabete (38,40). Queste importanti osservazioni sottolineano la necessità di una maggiore attenzione allo screening per la DAN, che potrebbe permettere il trattamento delle forme cliniche, una stratificazione del rischio cardiovascolare e la modulazione degli interventi preventivi nei diabetici affetti da tale complicanza (38,40).

Le manifestazioni cliniche della DAN sono numerose e possono interessare tutti gli apparati.
La neuropatia autonomica cardiovascolare (CAN *cardiovascular autonomic neuropathy*), fattore di rischio per morbilità e mortalità cardiovascolare (odds ratio per mortalità per tutte le cause di 3,65 in una metaanalisi di 15 studi per 2900 pazienti seguiti per 1-16 anni) (37,38), è la forma clinicamente più importante di neuropatia autonomica (9,37,38). Vedere, a tale proposito, le raccomandazioni sull'uso dei test cardiovascolari del gruppo di studio SID "Neuropatia diabetica" (41,42).

I segni clinici di CAN sono tachicardia a riposo, intolleranza all'esercizio fisico e ipotensione ortostatica. Molte altre anormalità sono associate alla CAN oltre a quelle già citate (allungamento dell'intervallo QT e reverse dipping), tra cui la perdita delle variazioni riflesse della frequenza cardiaca, una ridotta sensibilità del baroriflesso, uno squilibrio simpatovagale con predominanza simpatica, l'ischemia miocardica silente, e l'instabilità perioperatoria cardiovascolare e cardiaca (43). Queste alterazioni sono ipotetici meccanismi sottostanti l'eccesso di mortalità associato alla CAN (37,38,40).

Lo screening può essere effettuato con l'ausilio di una batteria di semplici e riproducibili test cardiovascolari, proposti da Ewing negli anni '70 del secolo scorso, che si basano sulle modificazioni riflesse della frequenza cardiaca o della pressione arteriosa; mentre i primi esplorano prevalentemente la funzione cardiaca vagale, il test dell'ipotensione ortostatica valuta la funzione simpatica (38,41). I test della frequenza cardiaca più utilizzati sono il *deep breathing* (serie di espirazioni e inspirazioni profonde), la manovra di Valsalva (espirazione forzata contro resistenza) e il *lying-to-standing* (alzarsi in piedi dopo essere stati sdraiati su un lettino). L'esecuzione di questi test richiede esclusivamente la disponibilità di uno sfigmomanometro e di un elettrocardiografo; sono disponibili in commercio anche software per l'esecuzione e la lettura dei test.

E' da sottolineare che i test cardiovascolari sono soggetti a molti fattori confondenti, in particolare l'adeguatezza dello stimolo e l'età; sono quindi necessari valori di riferimento in rapporto all'età per quelli basati sulla frequenza cardiaca, nonché cautela nell'interpretazione dei risultati in presenza di condizioni quali insufficienza respiratoria, scompenso cardiaco, uso di farmaci quali diuretici, alfa-litici, psicofarmaci (41,42).

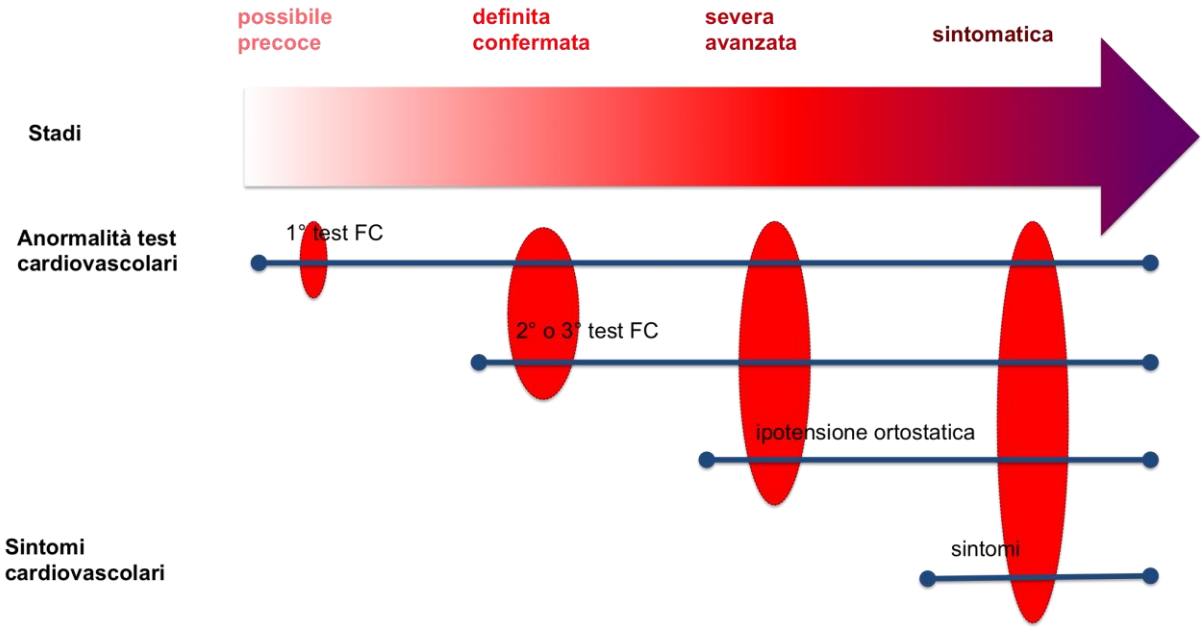
Per uno screening ambulatoriale possono essere utilizzati il test dell'ipotensione ortostatica più due test della frequenza cardiaca (*deep breathing* più manovra di Valsalva o *lying-to-standing*).

Il trattamento dell'ipotensione ortostatica è indicato solo nelle forme sintomatiche con l'obiettivo di minimizzare i sintomi ortostatici. Il primo approccio terapeutico prevede misure non farmacologiche (evitare farmaci che aggravino l'ipotensione) e strategie comportamentali cui educare il paziente (evitare situazioni favorenti, adeguato apporto di liquidi e sale, contromanovre fisiche nelle condizioni di stress ortostatico). Nel caso di insuccesso, si passa alla terapia farmacologica con midodrina (l'unico farmaco approvato per

questa indicazione) o il fluoroidrocortisone (44).

La stadiazione della CAN include una compromissione precoce (un solo test alterato), confermata (due test di frequenza cardiaca alterati) e avanzata (presenza di ipotensione ortostatica oltre ad anormalità dei test di frequenza cardiaca) (38) (**Figura 4**).

Figura 4. Stadi della neuropatia autonomica cardiovascolare*.



* Da ref. 32.

La neuropatia gastrointestinale è comune e può colpire qualsiasi tratto, provocando disfagia, gastroparesi, stipsi, diarrea, incontinenza fecale. La gastroparesi deve essere sospettata in pazienti con controllo glicemico irregolare, o con significativi sintomi gastrici senza altre cause apparenti. In presenza di sintomi gastrici suggestivi di gastroparesi (nausea, vomito, sensazione di ripienezza, sazietà precoce, gonfiore epigastrico), e in alternativa alla scintigrafia gastrica (esame gold standard), è possibile studiare lo svuotamento gastrico con il breath test all'acido ottanoico con carbonio 13, test senza uso di radioattivo approvato anche dalla FDA, tenendo presente l'effetto interferente dell'iperglicemia non controllata e della chetoacidosi. (45).

In adulti con gastroparesi può essere effettuato un tentativo terapeutico con gastrocinetici come metoclopramide, domperidone o eritromicina (46,47). Come per la DPN questi interventi terapeutici non modificano la storia naturale della neuropatia, ma hanno un impatto positivo sulla qualità della vita.

L'EMA ha posto limitazioni della dose e della durata d'impiego della metoclopramide che deve essere prescritta esclusivamente per un uso a breve termine per un massimo di 5 giorni, alla dose massima di 30 mg/die in 3 somministrazioni/die, al fine di minimizzare i rischi di reazioni avverse neurologiche come sintomi extrapiramidali e discinesia tardiva irreversibile (48,49). La possibilità di utilizzo della metoclopramide si restringe a condizioni di grave riacutizzazione dei sintomi gastrici non responsivi ad altri procinetici o antiemetici e per non più di 5 giorni.

La localizzazione urogenitale è causa di disfunzione vescicale, disfunzione erettile ed

eiaculazione retrograda (46,47). Infine, possono essere compromessi sia la funzionalità delle ghiandole sudoripare (47), sia la capacità di riconoscimento dei segni dell'ipoglicemia, fino alla comparsa di un quadro anemico secondario a inappropriata secrezione di eritropoietina.

Le norme sulla redazione del certificato diabetologico per la patente di guida prevedono l'obbligo di fornire indicazioni sulla presenza e gravità di polineuropatia diabetica e neuropatia autonomica. A tale riguardo si rimanda al documento preparato dal gruppo di studio "Neuropatia" della SID (50).

Bibliografia

1. Boulton AJ, Vinik AI, Arezzo JC, et al. Diabetic neuropathies: a statement by the American Diabetes Association. Diabetes Care 2005;28:956-962
2. Tesfaye S, Boulton AJ, Dyck PJ, et al.; Toronto Diabetic Neuropathy Expert Group. Diabetic neuropathies: update on definitions, diagnostic criteria, estimation of severity, and treatments. Diabetes Care 2010;33:2285-2293
3. Spallone V, Vermigli C. Neuropatia e assistenza al diabetico. In Bonora E, Sesti G (Ed.). Società Italiana di Diabetologia. Il diabete in Italia. Ediz. Bononia University Press, Bologna 2016, p.233-253.
4. Fedele D, Comi G, Coscelli C, et al. A multicenter study on the prevalence of diabetic neuropathy in Italy. Italian Diabetic Neuropathy Committee. Diabetes Care 1997;20:836-843
5. Veglio M, Sivieri R. Prevalence of neuropathy in IDDM patients in Piemonte, Italy. The Neuropathy Study Group of the Italian Society for the Study of Diabetes, Piemonte Affiliate. Diabetes Care 1993;16:456-461
6. Jaiswal M, Lauer A, Martin CL, et al.; SEARCH for Diabetes in Youth Study Group. Peripheral neuropathy in adolescents and young adults with type 1 and type 2 diabetes from the SEARCH for Diabetes in Youth follow-up cohort: a pilot study. Diabetes Care 2013;36:3903-3908
7. Feldman EL, Stevens MJ, Thomas PK, et al. A pratical two step quantitative clinical and electrophysiological assessment for the diagnosis and staging of diabetic neuropathy. Diabetes Care 1994;17:1281-1289
8. American Diabetes Association. Standards of medical care in Diabetes--2014. Diabetes Care 2014;37 Suppl 1:S14-80
9. Bril V, Perkinf B, Toth C; for the Canadian Diabetes Association Clinical Practice Guidelines Expert Committee. Clinical practice guidelines. Neuropathy. Can J Diabetes 2013;37:S142-S144
10. International Consensus on the Diabetic Foot & Practical guidelines on the management and prevention of the diabetic foot. International Working Group on the Diabetic Foot/Consultative Section of IDF - 2007
11. Dorresteijn JA, Kriegsman DM, Assendelft WJ, et al. Patient education for preventing diabetic foot ulceration. Cochrane Database Syst Rev 2012 Oct 17;10:CD001488
12. Papanas N, Ziegler D. New vistas in the diagnosis of diabetic polyneuropathy. Endocrine 2014;47:690-8
13. Dyck PJ, Albers JW, Andersen H, et al.; on behalf of the Toronto Expert Panel on Diabetic Neuropathy. Diabetic polyneuropathies: update on research definition, diagnostic criteria and estimation of severity. Diabetes Metab Res Rev 2011;27:620-628
14. Malik R, Veves A, Tesfaye S, et al.; on behalf of the Toronto Consensus Panel on Diabetic Neuropathy. Small fiber neuropathy: role in the diagnosis of diabetic sensorimotor polyneuropathy. Diabetes Metab Res Rev 2011;27:678-684
15. Tesfaye S, Boulton AJ, Dickenson AH. Mechanisms and management of diabetic painful distal symmetrical polyneuropathy. Diabetes Care 2013;36:2456-2465
16. Treede RD, Jensen TS, Campbell JN, et al. Neuropathic pain: redefinition and a grading system for clinical and research purposes. Neurology 2008 29;70:1630-1635
17. Cruccu G, Sommer C, Anand P, et al. EFNS guidelines on neuropathic pain assessment: revised 2009. Eur J Neurol 2010;17:1010-1018
18. Spallone V, Morganti R, D'Amato C, et al. Validation of DN4 as a screening tool for neuropathic pain in painful diabetic polyneuropathy. Diabet Med 2012;29:578-585
19. Callaghan BC, Little AA, Feldman EL, et al. Enhanced glucose control for preventing and treating diabetic neuropathy. Cochrane Database Syst Rev 2012;6:CD007543
20. Ang L, Jaiswal M, Martin C, Pop-Busui R. Glucose control and diabetic neuropathy: lessons from recent large clinical trials. Curr Diab Rep 2014;14:528
21. Martin CL, Albers JW, Pop-Busui R; DCCT/EDIC Research Group. Neuropathy and related findings in the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications study. Diabetes Care 2014;37:31–38
22. Pop-Busui R, Lu J, Brooks MM, et al.; BARI 2D Study Group. Impact of glycemic control strategies on the progression of diabetic peripheral neuropathy in the bypass angioplasty revascularization investigation 2 diabetes (BARI 2D) Cohort. Diabetes Care 2013;36:3208-3215
23. ADVANCE Collaborative Group, Patel A, MacMahon S, Chalmers J, et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med 2008;358:2560-2572
24. Kooy A, de Jager J, Lehert P, et al. Long-term effects of metformin on metabolism and microvascular and macrovascular disease in patients with type 2 diabetes mellitus. Arch Intern Med 2009;169:616-625
25. Charles M, Ejskjaer N, Witte DR, et al. Prevalence of neuropathy and peripheral arterial disease and the

impact of treatment in people with screen-detected type 2 diabetes: the ADDITION-Denmark study. Diabetes Care 2011;34:2244-2249
26. Diabetic peripheral neuropathic pain. Consensus guidelines for treatment. American Society of Pain Educators. J Fam Pract Suppl 3-19, 2006
27. Dworkin RH, O'Connor AB, Audette J, et al. Recommendations for the pharmacological management of neuropathic pain: an overview and literature update. Mayo Clin Proc 2010;85(Suppl 3):S3-14
28. National Institute for Health and Clinical Excellence (2010) Neuropathic pain: the pharmacological management of neuropathic pain in adults in non-specialist settings. London: National Institute for Health and Clinical Excellence. Accessibile al: **www.nice.org.uk/guidance/CG96**
29. Attal N, Cruccu G, Baron R, et al. EFNS guidelines on the pharmacological treatment of neuropathic pain: 2010 revision. Eur J Neurol 2010;17:1113-e88
30. Tesfaye S, Vileikyte L, Rayman G, et al.; on behalf of the Toronto Expert Panel on Diabetic Neuropathy. Painful diabetic peripheral neuropathy: consensus recommendations on diagnosis, assessment and management. Diabetes Metab Res Rev 2011;27:629-638
31. Griebeler ML, Morey-Vargas OL, Brito JP, et al. Pharmacologic interventions for painful diabetic neuropathy: an umbrella systematic review and comparative effectiveness network meta-analysis. Ann Intern Med 2014;161:639–649
32. Ziegler D, Fonseca V. From guideline to patient: a review of recent recommendations for pharmacotherapy of painful diabetic neuropathy. J Diabetes Complications 2015;29:146–156.
33. Handelsman Y, Mechanick JI, Blonde L, et al.; AACE Task Force for Developing Diabetes Comprehensive Care Plan. American Association of Clinical Endocrinologists Medical Guidelines for Clinical Practice for developing a diabetes mellitus comprehensive care plan. Endocr Pract 2011;17(Suppl 2):1-53
34. Bril V, England J, Franklin GM, et al.; American Academy of Neurology; American Association of Neuromuscular and Electrodiagnostic Medicine; American Academy of Physical Medicine and Rehabilitation. Evidence-based guideline: treatment of painful diabetic neuropathy: report of the American Academy of Neurology, the American Association of Neuromuscular and Electrodiagnostic Medicine, and the American Academy of Physical Medicine and Rehabilitation. Neurology 2011;76:1758-1765
35. Tesfaye S, Wilhelm S, Lledo A, et al. Duloxetine and pregabalin: High-dose monotherapy or their combination? The "COMBO-DN study" - a multinational, randomized, double-blind, parallel-group study in patients with diabetic peripheral neuropathic pain. Pain 2013 May 31
36. Finnerup NB, Attal N, Haroutounian S, McNicol E, Baron R, Dworkin RH, Gilron I, Haanpää M, Hansson P, Jensen TS, Kamerman PR, Lund K, Moore A, Raja SN, Rice AS, Rowbotham M, Sena E, Siddall P, Smith BH, Wallace M. Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: a systematic review and meta-analysis. Lancet Neurol. 2015 ;14:162-73
37. Vinik AI, Maser RE, Mitchell BD, et al. Diabetic Autonomic Neuropathy. Diabetes Care 2003;26:1553-1579
38. Spallone V, Ziegler D, Freeman R, et al.; on behalf of the Toronto Consensus Panel on Diabetic Neuropathy. Cardiovascular autonomic neuropathy in diabetes: clinical impact, assessment, diagnosis, and management. Diabetes Metab Res Rev 2011;27:639-653
39. Veglio M, Sivieri R, Chinaglia A, et al. QT interval prolongation and mortality in type 1 diabetic patients: a 5-year cohort prospective study. Neuropathy Study Group of the Italian Society of the Study of Diabetes, Piemonte Affiliate. Diabetes Care 2000;23:1381-1383
40. Bernardi L, Spallone V, Stevens M, et al.; on behalf of the Toronto Consensus Panel on Diabetic Neuropathy. Investigation methods for cardiac autonomic function in human research studies. Diabetes Metab Res Rev 2011;27:654-664
41. Spallone V, Bax G, Bellavere F, et al.; per il gruppo di studio SID "Neuropatia diabetica". Raccomandazioni sull'uso dei test cardiovascolari nella diagnosi di neuropatia autonomica diabetica. Il Diabete 2007;19:197-223
42. Spallone V, Bellavere F, Scionti L, et al.; Diabetic Neuropathy Study Group of the Italian Society of Diabetology. Recommendations for the use of cardiovascular tests in diagnosing diabetic autonomic neuropathy. Nutr Metab Cardiovasc Dis 2011;21:69-78
43. Kadoi Y. Perioperative considerations in diabetic patients. Curr Diabetes Rev 2010;6:236-246
44. Isaacson SH. Managed care approach to the treatment of neurogenic orthostatic hypotension. Am J Manag Care. 2015 Oct;21(13 Suppl):s258-68
45. Phillips LK, Rayner CK, Jones KL, Horowitz M. Measurement of gastric emptying in diabetes. J Diabetes Complications. 2014 Nov-Dec;28(6):894-903
46. National Institute for Health and Clinical Excellence. NICE Guidelines on types 2 diabetes - Newer agents (partial update of CG66) (CG87), 2009, p 246-250. Accessibile al: **www.nice.org.uk/guidance/CG87**
47. Kempler P, Amarenco G, Freeman R, et al.; on behalf of the Toronto Consensus Panel on Diabetic Neuropathy. Gastrointestinal autonomic neuropathy, erectile-, bladder- and sudomotor dysfunction in patients with diabetes mellitus: clinical impact, assessment, diagnosis, and management. Diabetes Metab Res Rev 2011;27:665-677
48. European Medicines Agency. European Medicines Agency recommends changes to the use of metoclopramide.
http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2013/07/news_detail_001854.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1
49. Ehrenpreis ED, Deepak P, Sifuentes H, Devi R, Du H, Leikin JB. The metoclopramide black box warning for tardive dyskinesia: effect on clinical practice, adverse event reporting, and prescription drug lawsuits. Am J Gastroenterol. 2013 Jun;108(6):866-72

50. Bax G, Bellavere F, Boemi M, et al.; per il gruppo di studio “Neuropatia diabetica” della Società Italiana di Diabetologia. Suggerimenti per la definizione e l’accertamento della presenza di neuropatia diabetica nella redazione del certificato diabetologico per la patente di guida. Accessibile al: **www.siditalia.it/altri-documenti.html**

E. DISFUNZIONE ERETTILE

RACCOMANDAZIONI

La disfunzione erettile (DE) ha un valore predittivo per evento cardiovascolare uguale o maggiore di altri fattori di rischio tradizionali quali la familiarità per cardiopatia ischemica, il fumo di sigaretta o la dislipidemia.
(Livello della prova III, Forza della raccomandazione A)

La valutazione della DE deve anche includere il suo grado di severità dal momento che questa si associa a maggior rischio di eventi cardiovascolari maggiori, all'estensione della cardiopatia ischemica e al rischio di arteriopatia obliterante.
(Livello della prova III, Forza della raccomandazione A)

La presenza di DE nei diabetici tipo 2 va ricercata già alla diagnosi e poi rivalutata una volta l'anno. Nei diabetici tipo 1 la DE va ricercata in presenza di una lunga durata di malattia (>10 anni) o di complicanze croniche, in particolare neuropatia e vasculopatia.
(Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B)

La risposta positiva impone di instaurare un percorso diagnostico composto da:
- International Index of Erectile Function (IIEF-15* o IIEF-5) (1,2);
- Anamnesi;
- Obiettività;
- esami di laboratorio (indice di testosterone libero, prolattina, TSH, PSA).

Una valutazione dei test vegetativi cardiovascolari può essere utile.
(Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B)
* L'IIEF-15 consente, in rapporto al punteggio ottenuto, di classificare la DE in: grave (<10), moderata (11-16), lieve (17-26), assente (26-30) (1).

Non sono in genere necessarie altre indagini a meno che non si preveda la necessità di intervenire chirurgicamente.
(Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B)

Il trattamento medico prevede l'utilizzo dei farmaci inibitori della PDE-5 (sildenafil, vardenafil, tadalafil, avanafil) tenendo in considerazione le specifiche caratteristiche farmacocinetiche e in
particolare la loro durata d'azione (4 ore per sildenafil e vardenafil, oltre 17 ore per tadalafil). Il calo ponderale, l'attività fisica e il miglioramento del controllo glicemico possono essere d'aiuto.
(Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B)

COMMENTO

La disfunzione erettile (DE) è la significativa o ricorrente inabilità dell'uomo nell'ottenere e/o mantenere l'erezione, fino al termine del rapporto sessuale. L'erezione peniena è un complesso evento neurovascolare che necessita dell'interazione di quattro sistemi:
1. sistema nervoso centrale
2. sistema nervoso periferico
3. sistema endocrino
4. muscolatura liscia delle arterie peniene e delle trabecole

Dati acquisiti dall'Olmsted County Study suggeriscono che la DE è maggiormente predittiva di cardiopatia ischemica negli uomini di età compresa tra 40 e 49 anni rispetto a quelli più

anziani (3). L'incidenza di cardiopatia ischemica negli uomini più giovani di 40 anni con DE è 7 volte maggiore rispetto a coloro senza DE. La DE ha, nei diabetici, una prevalenza 3 volte superiore di quella riscontrata nei soggetti non diabetici (4). Essa è spesso correlata alla presenza di una neuropatia periferica e/o di una vasculopatia (5). Considerato il forte rischio di complicanze arteriosclerotiche nei soggetti con DE, in particolare se in trattamento con PDE-inibitori, va calcolato il rischio cardiovascolare utilizzando gli algoritmi a disposizione compreso quello proposto dalla Second Princeton Consensus Conference (6). La situazione italiana è stata descritta con studi di popolazione, da Parazzini e coll. (7) nella popolazione generale e da Fedele e coll. (8-10) e De Berardis e coll. (11) nei diabetici. In 2010 maschi, intervistati da 143 medici di medicina generale, Parazzini riporta una prevalenza della DE del 12,8% strettamente correlata opatia, diabete, ipertensione, neuropatia e fumo. In 9868 diabetici, afferenti a 178 Servizi di diabetologia, Fedele e coll. (8) riscontrano una prevalenza media del 35,8%. Un'analisi in rapporto al tipo di diabete (9) evidenzia nei 1383 tipo 1 una prevalenza più elevata (51%) di quella riscontrata nei 8373 tipo 2 (37%). Anche nei diabetici la prevalenza è strettamente correlata all'età, al fumo, alla durata di malattia e alla presenza di altre complicanze croniche. L'incidenza della DE nei diabetici, valutata in 1010 soggetti con un follow-up di 2,8 anni (10), è risultata di 68 casi/1000/anno, più che doppia pertanto di quella riportata dal Massachusetts Male Aging Study nella popolazione generale statunitense (2,8%) (12). A un'analisi multivariata risultano predittori significativi di DE l'età, la durata del diabete, la nefropatia e l'ipertensione (12). Uno studio successivo coordinato dall'Istituto Mario Negri Sud (11) svolto su 1460 diabetici tipo 2 conferma una prevalenza della DE del 34% associata più frequentemente a depressione e a una peggiore qualità di vita. Più recentemente, lo studio ADVANCE (Action in diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron Modified-Release Controlled Evaluation) ha dimostrato che la presenza di DE al momento dell'arruolamento nello studio si associava a un elevato rischio per tutti gli eventi cardiovascolari (hazard ratio: 1,19; 95% intervallo di confidenza: 1,08 a 1,32), CHD (hazard ratio: 1,35; IC 95%: 1,16 a 1,56), e malattia cerebrovascolare (hazard ratio: 1,36; IC 95%: 1,11 a 1,67) (13). Uno studio epidemiologico recente condotto su 95.000 ricoveri in Australia ha documentato come la gravità del disturbo erettile fosse correlata alla morbilità e alla mortalità in qualsiasi fascia d'età (14). Da ricordare inoltre come la DE si associ anche alla LUTS (*lower urinary tract symptoms*) con meccanismi etiopatogenetici molto simili (15).

In relazione alla terapia si ricorda che la terapia farmacologica non modifica la malattia sottostante o la storia naturale della malattia e della complicanza ma può migliorare la qualità di vita dei pazienti

Bibliografia

1. Rosen RC, Riley A, Wagner G, et al. The international index of erectile function (IIEF): a multi-dimensional scale for assessment of erectile dysfunction. Urology 1997;49:822-830.
2. Rosen RC, Cappelleri JC, Smith MD, et al. Development and evaluation of an abridged, 5-item version of the International Index of Erectile Function (IIEF-5) as a diagnostic tool for erectile dysfunction. Int J Impot Res 1999;11:319-326.
3. Gades NM, Jacobson DJ, McGree ME, et al. Longitudinal evaluation of sexual function in a male cohort: the Olmsted county study of urinary symptoms and health status among men. J Sex Med 2009;6:2455-2466.
4. Hatzimouratidis K, Hatzichristou D. How to treat erectile dysfunction in men with diabetes: from pathophysiology to treatment. Curr Diab Rep. 2014;14(11):545.5. Jackson G, Boon N, Eardley I, et al. Erectile dysfunction and coronary artery disease prediction: evidence based guidance and consensus. Int J Clin Pract 2010;64:848-857.
5. Jackson G, Boon N, Eardley I, et al. Erectile dysfunction and coronary artery disease prediction: evidencebased guidance and consensus. Int J Clin Pract 2010;64:848-857
6. Kostis JB, Jackson G, Rosen R, et al. Sexual dysfunction and cardiac risk (the Second Princeton Consensus Conference). Am J Cardiol 2005;96:313-321
7. Parazzini F, Menchini Fabris F, Bortolotti A, et al. Frequency and determinants of erectile dysfunction in Italy. Eur Urology 2000;37:43-9
8. Fedele D, Coscelli C, Santeusanio F, et al. Erectile dysfunction in diabetic subjects in Italy. Gruppo italiano studio deficit erettile nei diabetici. Diabetes Care 1998;21:1973-1977
9. Fedele D, Bortolotti A, Coscelli C, et al. Erectile dysfunction in type 1 and type 2 diabetics in Italy. Intern J

Epidemiol 2000;29:524-531
10. Fedele D, Coscelli C, Cucinotta D, et al.; Diade Study Group. Incidence of erectile dysfuncion in Italian men with diabetes. J Urology 2001;166:1368-1371
11. De Berardis G, Franciosi M, Belfiglio M, Di Nardo B, Greenfield S, Kaplan SH, Pellegrini F, Sacco M, Tognoni G, Valentini M, Nicolucci A; Quality of Care and Outcomes in Type 2 Diabetes (QuED) Study Group. Erectile dysfunction and quality of life in type 2 diabetic patients: a serious problem too often overlooked. Diabetes Care. 2002 Feb;25(2):284-91
12. Feldman HA, Goldstein I, Hatzichriston DG, et al. Impotence and its medical and psychosocial correlates: results of the Massachusetts Male Aging Study. J Urol 1994;151:54-61
13. Batty GD, Li Q, Czernichow S, Neal B, et al.; ADVANCE Collaborative Group. Erectile dysfunction and later cardiovascular disease in men with type 2 diabetes: prospective cohort study based on the ADVANCE (Action in diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron Modified-Release Controlled Evaluation) trial. J Am Coll Cardiol 2010;56:1908-1913
14. Banks E, Joshy G, Abhayaratna WP, et al. Erectile dysfunction severity as a risk marker for cardiovascular disease hospitalisation and all-cause mortality: A prospective cohort study. PLOS Medicine 2013;10:1-13.
15. Kirby M, Chapple C, Jackson G, et al. Erectile dysfunction and lower urinary tract symptoms: a consensus on the importance of co-diagnosis. Int J Clin Pract 2013;67:606-18.

F. CURA DEL PIEDE

RACCOMANDAZIONI

Screening e prevenzione

Tutti i pazienti con diabete mellito devono essere sottoposti a un esame completo del piede almeno una volta all'anno. Nei pazienti a elevato rischio l'ispezione dei piedi deve essere effettuata a ogni visita.
(Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B)

Al momento dello screening devono essere individuati i fattori di rischio per il piede diabetico. Il controllo successivo può essere programmato in base al rischio o alla presenza di lesioni (**Tabella 28**).
(Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B)

Tabella 28. Livello di rischio per l'insorgenza di lesioni al piede in diabetico e azioni preventive

Categoria IWGDF	RISCHIO	CARATTERISTICHE	Frequenza controlli e azioni
1	Basso	Assenza di neuropatia sensitiva	Controllo ogni 12 mesi. Concordare con ciascun paziente un programma di gestione che includa l'educazione alla cura del piede
2	Medio	Neuropatia sensitiva	Controllo ogni 6 mesi. A ciascuna visita: • ispezionare entrambi i piedi; garantire i presìdi per la cura dei piedi • esaminare le calzature; fornire adeguate raccomandazioni • rafforzare l'educazione alla cura dei piedi
3	Alto	Neuropatia sensitiva, segni di arteriopatia periferica e/o deformità ai piedi	Controllo ogni 3 mesi. A ciascuna visita: • ispezionare entrambi i piedi; garantire presìdi per la cura dei piedi • esaminare le calzature; fornire adeguate raccomandazioni, plantari su misura e calzature specifiche se vi è indicazione • considerare la necessità di una valutazione o di una presa in carico del paziente da parte dello specialista vascolare • verificare e rafforzare l'educazione alla cura dei piedi
4	Altissimo	Precedente ulcera	Controllo ogni 1-3 mesi. Come al punto precedente, prescrizione e controllo di plantari e calzature specifiche eventualmente su misura

IWGDF, International Working Group on Diabetic Foot.

Un team per la prevenzione e cura del piede diabetico dovrebbe includere medici esperti ma anche personale con competenze in campo educativo e personale addestrato per la cura del piede diabetico (podologi e/o infermieri addestrati).
(Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B)

A tutti i diabetici deve essere garantito un programma educativo sul piede diabetico.
(Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B)

E' necessario prestare particolare attenzione ai soggetti anziani (età >70 anni), specialmente se vivono soli, se hanno una lunga durata di malattia, problemi visivi ed economici, in quanto a maggior rischio di lesioni al piede.
(Livello della prova III, Forza della raccomandazione B)

Ai pazienti con piede a rischio di lesioni devono essere prescritte calzature di qualità e plantari per ridurre i picchi di pressione a livello della superficie plantare del piede.
(Livello della prova II, Forza della raccomandazione B)

Modalità della visita

L'esame del piede deve includere la valutazione anamnestica di pregresse ulcere e amputazioni, l'ispezione, la palpazione dei polsi, la valutazione della alterazione delle capacità di protezione e difesa: percezione della pressione (con il monofilamento di Semmes-Weinstein da 10 g) e della vibrazione (con diapason 128 Hz o con il biotesiometro).
(Livello della prova I, Forza della raccomandazione A)

Lo screening per l'arteriopatia periferica dovrebbe prevedere la valutazione della presenza di claudicatio, la rilevazione dei polsi tibiali e la misurazione dell'indice caviglia/braccio (ABI).
(Livello della prova III, Forza della raccomandazione B)

Trattamento

I diabetici con ulcere in atto o pregresse devono essere trattati da un team multidisciplinare, con esperienza nella gestione delle ulcere al piede, per prevenire la ricomparsa delle ulcere e le amputazioni.
(Livello della prova III, Forza della raccomandazione B)

L'organizzazione dell'assistenza ai pazienti con una lesione del piede dovrebbe essere strutturata su tre livelli: 1° livello (screening e diagnosi); 2° livello (medicazioni, piccola chirurgia, scarico delle lesioni neuropatiche plantari); 3° livello (ricovero per infezioni gravi o ischemia critica, procedure di rivascolarizzazione distali, chirurgiche ed endoluminali, interventi di chirurgia ortopedica, sia di urgenza sia di elezione).
(Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B)

E' indicato il ricorso al ricovero ospedaliero urgente in tutti i pazienti che presentino uno dei seguenti quadri clinici: ischemia critica; infezione grave.
(Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B)

E' utile richiedere la consulenza di un team multidisciplinare esperto nella cura del piede appena possibile, entro le 24 ore, quando si evidenza un'ulcera o infezione a carico del piede al fine di mettere in atto le seguenti azioni:

- trattamento in urgenza delle infezioni severe (flemmone, gangrena, fascite necrotizzante)

- appropriata gestione dell'ulcera, sbrigliamento, trattamento chirurgico dell'osteomielite, medicazione
- avvio della terapia antibiotica sistemica (spesso di lunga durata) per le celluliti o le infezioni ossee
- scarico delle lesioni
- studio e trattamento dell'insufficienza arteriosa
- studio radiologico (tradizionale e RMN), eventuale biopsia ossea in caso di sospetta osteomielite
- ottimizzazione del compenso glicemico

(Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B)

Vi è indicazione alla rivascolarizzazione in un paziente diabetico con PAD nei seguenti casi:

- presenza di claudicatio invalidante e/o dolore a riposo
- riscontro di lesione trofica in presenza di una TcPO2 <30 mmHg o nei casi in cui la lesione trofica adeguatamente trattata per un mese non tenda a guarigione

(Livello della prova III, Forza della raccomandazione B)

Le tecniche di rivascolarizzazione endovascolari sono di prima scelta per il trattamento di tutte quelle condizioni in cui è possibile raggiungere lo stesso risultato clinico ottenibile con tecniche chirurgiche come il bypass.
(Livello della prova III, Forza della raccomandazione B)

Nel trattamento dell'ulcera neuropatica plantare, in assenza di ischemia critica ($TcPO_2$ >30 mmHg), è indicato l'uso di un apparecchio deambulatorio di scarico, in gesso o fibra di vetro, a contatto totale (TCC).
(Livello della prova II, Forza della raccomandazione B)

Nella fase acuta del piede di Charcot, in attesa della sua risoluzione e al fine di evitare le deformità, è indicato l'impiego di un tutore rigido associato allo scarico assoluto del piede per un periodo variabile da 3 a 6 mesi.
(Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B)

Non ricorrere all'amputazione maggiore sino a che non sia stata effettuata una dettagliata valutazione vascolare e sia presente una o più delle seguenti condizioni:

- un dolore ischemico a riposo che non possa essere gestito con analgesici o ricorrendo alla rivascolarizzazione
- un'infezione che metta in pericolo di vita e che non possa essere trattata in altro modo
- un'ulcera che non tenda a guarire, nonostante corretti interventi terapeutici, e che sia accompagnata da un disagio più grave di quello conseguente a un'amputazione

(Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B)

La diagnosi di infezione può essere posta in presenza di almeno 2 classici sintomi o segni di infiammazione (rossore, gonfiore, dolore, indurimento/edema o calore) oppure di secrezione purulenta.
(Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B)

Si raccomanda di prescrivere una terapia antibiotica per tutte le ulcere infette ma bisogna tener presente che questo spesso non è sufficiente se non è accompagnato da un appropriato trattamento dell'ulcera.
(Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B)

Si raccomanda di non trattare con antibiotici le ulcere non infette, per evitare le resistenze.
(Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B)

La pressione negativa è indicata come terapia nel trattamento delle ulcere diabetiche non ischemiche.
(Livello della prova II, Forza della raccomandazione B)

Gli innesti autologhi di tessuto o colture cellulari riducono i tempi di guarigione delle ulcere neuropatiche, specie se localizzate in sede dorsale.
(Livello della prova II, Forza della raccomandazione B)

Nei pazienti con pregressa ulcera è indicata la prescrizione di ortesi (calzature idonee e plantari su misura) per la prevenzione delle recidive.
(Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B)

COMMENTO

Il piede diabetico viene definito dalla presenza di una ulcerazione o da distruzione dei tessuti profondi che si associa ad anomalie neurologiche e a vari gradi di vasculopatia periferica. Rappresenta la prima causa di amputazione non traumatica degli arti ed è un frequente motivo di ricovero in ospedale per il paziente diabetico (1). Le amputazioni degli arti inferiori sono quasi sempre precedute da un'ulcera (85%), la cui prevalenza è pari a 0,6-0,8%. E' stato stimato che la probabilità di un diabetico di incorrere in una lesione al piede nell'arco della propria vita sia pari al 15% (1,2). Le evidenze scientifiche hanno dimostrato che lo screening per il piede diabetico è in grado di ridurre il rischio di amputazioni maggiori (1,3). Il rischio di ulcere e/o amputazioni è aumentato (1,2,3,49) in pazienti che presentano:

- precedenti amputazioni e/o storia di ulcere ai piedi
- neuropatia distale
- deformità e/o callosità ai piedi
- vasculopatia periferica
- visione diminuita
- nefropatia diabetica (specialmente i pazienti dializzati)
- scarso controllo metabolico
- abitudine al fumo di sigaretta
- uso di scarpe inappropriate

Sono più frequentemente colpiti i soggetti di sesso maschile, quelli con maggior durata della malattia, di basso livello socioeconomico (1).
Alcuni studi suggeriscono che una riduzione del 49-85% delle amputazioni è stata ottenuta in paesi che hanno adottato protocolli di intervento che prevedono il trattamento delle ulcere da parte di un team multidisciplinare, Il gruppo di studio intersocietario AMD e SID sul "Piede diabetico" ha organizzato nel 2004 una *consensus* italiana nella quale ha approvato la versione italiana del documento di consenso internazionale sul piede diabetico, proponendo, in molti casi, modifiche e miglioramenti significativi alla versione originale (1), da allora cura la traduzione e la divulgazione degli aggiornamenti.
Inoltre, per garantire un'assistenza omogenea e capillare a tutti i pazienti con lesioni al piede, propone una organizzazione delle strutture diabetologiche basata su tre livelli di complessità (**Tabella 29**).

Tabella 29. Organizzazione dei livelli di assistenza per il piede diabetico

Livello di assistenza	Attività garantite dal centro	Equipe operante
Ambulatorio di I livello presso ambulatori territoriali o CAD	Attività di diagnosi del piede diabetico, attività di prevenzione e terapia educativa	Diabetologo, personale infermieristico dedicato e/o podologo
Ambulatorio di II livello presso ospedali o grandi centri polispecialistici territoriali	Attività di prevenzione, diagnosi e cura della patologia acuta e cronica del piede diabetico: • medicazioni • piccola chirurgia • scarico delle lesioni neuropatiche plantari	Diabetologo, chirurgo generale, ortopedico, personale infermieristico dedicato, podologo e tecnico ortopedico
Ambulatorio di III livello presso grossi ospedali o cliniche universitarie	Attività di ricovero, procedure di rivascolarizzazione distali chirurgiche ed endoluminali, interventi di chirurgia sia di urgenza sia di elezione	Diabetologo, chirurgo generale, chirurgo vascolare, radiologo interventista, chirurgo plastico, ortopedico, nefrologo (per dialisi)

Gli *Annali* AMD dal 2008 al 2012, confermando dati emersi in studi precedenti (6), evidenziano che dall'analisi dell'intero campione meno di un quinto dei pazienti, a prescindere dal tipo di diabete, presenta in cartella informazioni relative a una valutazione del piede nel corso dell'anno. Tali dati confermano l'assoluta e imprescindibile necessità di intensificare il monitoraggio di una delle complicanze più invalidanti del diabete (7).
Un'indagine effettuata nel 2008, tramite questionario, dal gruppo di studio intersocietario SID-AMD sul "Piede diabetico" ha coinvolto 223 strutture diabetologiche italiane: di queste, oltre l'80% dichiara di avere un ambulatorio dedicato al piede ma solo il 70% esegue routinariamente lo screening per la stratificazione del rischio ulcerativo.
Uno studio multicentrico caso-controllo, condotto su 348 pazienti diabetici con complicanze agli arti inferiori e su 1050 controlli, arruolati da 35 centri diabetologici italiani e da 49 medici di medicina generale, ha dimostrato che i soggetti che non avevano ricevuto nessun intervento educativo avevano un rischio 3 volte maggiore di sviluppare complicanze vasculopatiche e neuropatiche agli arti inferiori, rispetto a quelli che ricevevano regolarmente informazioni sull'argomento (8).
Per quanto concerne le amputazioni, uno studio condotto nella regione Campania esaminando le diagnosi di dimissione ospedaliera ha riportato come il diabete fosseresponsabile del 47,1% delle amputazioni maggiori agli arti inferiori. Anche le amputazioni
minori erano più frequenti nei diabetici rispetto alla popolazione in generale (38,8 vs. 29,1%; p <0,001), così come la frequenza di reamputazioni (7,2 vs. 2,9%; p <0,01) (9). In Italia dal 2001 al 2010 il numero delle amputazioni maggiori si è ridotto a fronte di un progressivo aumento degli interventi di rivascolarizzazione distale (10).
La prevalenza di vasculopatia periferica è molto frequente nei diabetici, come dimostra uno studio multicentrico, che ha coinvolto 2559 diabetici tipo 2, arruolati da 265 centri diabetologici italiani, stimando una prevalenza di ABI <0,9 pari a 21,1% (11). La diagnosi di claudicatio era presente nel 7,3% dei pazienti e la cianosi dei piedi era osservata nel 3,4% della popolazione studiata, mentre nel 33,5% si osservava atrofia degli annessi cutanei. L'insieme di questi dati dimostra l'importanza di effettuare lo screening per il piede diabetico e per la vasculopatia periferica nei soggetti con diabete mellito.

Neuropatia

La neuropatia periferica e vegetativa sono le più frequenti complicanze associate al piede diabetico, poiché non solo danno luogo a una riduzione della sensibilità ma predispongono anche a ripetuti traumi al piede, frequente causa delle lesioni cutanee (1-4,12). La neuropatia interessa circa il 20-40% dei diabetici e tale prevalenza aumenta con la durata della malattia e in presenza di uno scarso compenso metabolico (12). Nello studio UKPDS, il 12,3% dei diabetici era già affetto alla diagnosi da tale complicanza, che interessava un terzo dei pazienti dopo 12 anni di follow-up (13).
Le alterazioni della cute (secchezza ed edema) dovute alla neuropatia vegetativa e la riduzione della sensibilità favoriscono l'ulcerazione. Inoltre, la neuropatia determina modificazioni dell'appoggio plantare, con formazione di ipercheratosi.
Con cadenza almeno annuale tutti i diabetici adulti dovrebbero essere sottoposti a un esame completo del piede per identificare una condizione di rischio: notizie anamnestiche di precedenti ulcere, sintomi di neuro o arteriopatia, diminuzione del visus, uso di tabacco e un esame obiettivo condotto in luogo ben illuminato per valutare l'integrità della cute, la presenza di deformità (14).
L'esame neurologico raccomandato è finalizzato alla identificazione della perdita della sensibilità protettiva (LOPS - Loss Of Protective Sensation) (si veda la sezione **D. Screening e trattamento della neuropatia diabetica**) (15).
La riduzione della percezione della pressione tattile con monofilamento di 10 g e della sensibilità vibratoria sono i test più sensibili e specifici di rischio di ulcere podaliche (16).

Vasculopatia

Tradizionalmente la neuropatia periferica è stata considerata responsabile del piede diabetico, in realtà i dati epidemiologici dimostrano una elevata prevalenza della vascolopatia periferica nei pazienti diabetici (17,18) e in particolare associata o no a neuropatia periferica essa è presente nel 50% dei casi di lesioni agli arti inferiori (19).
La vasculopatia periferica predispone alla comparsa dell'ulcera e si associa a un'incidenza 2-4 volte più elevata di amputazioni (1,2,20,21,22). La visita del piede deve quindi includere anche lo screening per la vasculopatia periferica basato sull'anamnesi e sull'esame clinico dei polsi del piede.
I pazienti con neuropatia possono presentare vasculopatia agli arti inferiori asintomatica, dato che la claudicatio nel diabetico è spesso inesistente o mascherata dalle parestesie e dolori neuropatici, rendendo quindi necessario il ricorso ad approfondimenti diagnostici. Tra questi, il più utilizzato è l'indice pressorio tra caviglia e braccio (ABI) che, tuttavia, può risultare falsamente aumentato nei diabetici a causa dell'indurimento delle arterie, secondario alla calcificazione della media (1,2,4,20).
In presenza di un ABI alterato, è indicato un approfondimento, con altre tecniche non invasive, come l'ecocolordoppler degli arti inferiori, l'ossimetria transcutanea e la pressione sistolica all'alluce (o l'indice alluce/braccio: TBI): esse sono più specifiche e possono meglio definire l'entità della vasculopatia (1,2,4,20).
L'ischemia critica dell'arto inferiore (CLI, *Critical Limb Ischemia*) è una condizione tipica di pazienti con dolore a riposo cronico o pazienti con lesioni ischemiche della cute, ulcere o gangrena. Il termine CLI deve essere usato solo in relazione a pazienti con patologia ischemica cronica, definita dalla presenza di sintomi da più di 2 settimane. La diagnosi di CLI deve essere confermata dalla pressione alla caviglia (inferiore a 50 mmHg), o dalla pressione sistolica all'alluce (inferiore a 30 mmHg) o dall'ossimetria transcutanea (valore limite <30 mmHg) (23).
Ulteriori metodi d'indagine della morfologia dei vasi arteriosi sono l'AngioRM e l'AngioTAC a cui si può ricorrere per decidere il tipo di rivascolarizzazione da attuare se l'Ecocolordoppler non è sufficientemente dirimente.

L'arteriografia, esame invasivo, non va mai considerato come tecnica diagnostica di per se, ma rappresenta la prima fase dell'approccio terapeutico; essa potrà essere proposta a scopo diagnostico esclusivamente nei casi in cui le altre metodiche abbiano fallito nella definizione della topografia della malattia arteriosa steno-ostruttiva.
L'angioplastica periferica per l'elevata applicabilità, la minore invasività, la bassa incidenza di complicazioni e la ripetibilità si è dimostrata una tecnica di prima scelta nel trattamento dell'arteriopatia diabetica (24,25). A conferma di questo dato, il trial BASIL, che ha coinvolto 452 pazienti con severa ischemia agli arti inferiori (42% dei quali affetti da diabete), ha dimostrato come sia l'intervento di bypass sia l'angioplastica ottengano la stessa sopravvivenza libera da amputazione in un follow-up di 5,5 anni (26).
Inoltre, con le attuali tecniche percutanee anche la ricanalizzazione distale delle arterie tibiali e del piede, spesso indispensabile nella AOP del paziente diabetico, risulta attuabile ed efficace nel favorire la guarigione delle ulcere e la prevenzione delle amputazioni (24,25).
Per maggiori dettagli circa le problematiche relative alla PAD e alle tecniche di rivascolarizzazione nel paziente diabetico si rimanda al "Documento di Consenso sul trattamento dell'arteriopatia periferica nel diabetico" messo a punto da AMD-SICVE-SID e SIRM (27). Tale documento è visionabile sul sito del Gruppo interassociativo: **www.gruppopiede.it** e sulle pagine web delle società sottoscrittrici.

Deformità del piede

Numerosi studi hanno dimostrato l'importanza dell'appoggio plantare e della biomeccanica nella genesi dell'ulcera (1,2,4,21,28).
Le deformità al piede si determinano per una alterazione della struttura e della funzione di tessuti del piede essenziali per il movimento e la postura (ossa, tendini, fasce e muscoli) dovuta principalmente alla neuropatia periferica, alla glicosilazione non enzimatica delle proteine, alla comparsa di neuroartropatia di Charcot, a pregresse amputazioni e all'età. Queste deformità portano a un alterato appoggio plantare con zone di ipercarico e zone sottoposte a sfregamenti ripetuti. Sono segni clinici specifici di alterato carico e sollecitazione della pelle le ipercheratosi che nei diabetici tendono a essere particolarmente spesse e perdono il significato protettivo che hanno nei non diabetici e si comportano quindi come un corpo estraneo. Al di sotto di tali zone di ipercheratosi si sviluppano spesso delle cavità che vengono mascherate dalla callosità e tendono a svilupparsi verso l'interno generando delle ulcere che procedono asintomatiche, a causa della neuropatia sensitiva, finché non si infettano o non si aprono all'esterno con perdita di liquidi siero/ematici.
Vi sono chiare evidenze che la riduzione della pressione plantare è un presidio fondamentale per la prevenzione dell'ulcera e il trattamento delle ipercheratosi. Diverse misure si sono dimostrate efficaci nel ridurre la formazione delle callosità, in particolare l'utilizzo di plantari di scarico e scarpe adatte e la rimozione frequente dell'ipercheratosi. In Italia è prevista la prescrizione gratuita di un paio di scarpe protettive ogni 12 mesi e di un plantare su misura ogni 6 mesi per tutti gli individui con una invalidità civile riconosciuta di almeno il 34%.
La chirurgia correttiva delle deformità e la stabilizzazione articolare si è dimostrata utile nel fermare il processo evolutivo della malattia permettendo una corretta ortesizzazione del piede con riduzione delle recidive ulcerative e delle amputazioni maggiori (29,30,31,32).
Le deformità del piede, che spesso si accompagnano a una grave instabilità articolare, sono quindi un importante fattore di rischio per la formazione di ulcere che possono portare a processi infettivi dei tessuti profondi con elevato rischio di amputazione maggiore specie se a esse si associa la vasculopatia periferica. Una pregressa amputazione conferisce un altissimo rischio di mortalità (68% in 5 anni) e aumenta di 3 volte il rischio di una nuova ulcerazione (33).

Ulcera

Un'ulcerazione del piede è presente nell'85% dei casi di amputazione e la pregressa amputazione predispone a una ulteriore ulcerazione e amputazione (1,4,21,34). Nel caso di ulcere neuropatiche plantari, in assenza di ischemia, è dimostrato che il trattamento con un apparecchio deambulatorio di scarico in gesso o fibra di vetro è più efficace di tutte le altre modalità di scarico delle lesioni (calzature a suola rigida, scarpa di Barouk, tutori rimovibili come l'Aircast) (28,35,36).
La guarigione dell'ulcera è favorita dalla presenza di un ambiente umido. L'approccio corretto prevede una gestione globale e coordinata della lesione cutanea (Wound Bed Preparation: sbrigliamento, gestione dell'essudato e dell'infezione, stimolazione della granulazione e della riepitelizzazione) finalizzata a rimuovere le barriere locali alla guarigione.
Una migliore comprensione dei meccanismi patogenetici che stanno alla base del rallentamento della guarigione e della cronicizzazione delle ferite nei pazienti diabetici permetterà di mettere a punto delle medicazioni avanzate in grado di migliorare i livelli di cura (37).
Tra le misure terapeutiche va annoverata l'ossigeno terapia iperbarica sistemica nel trattamento delle ulcere ischemiche (38). Una metanalisi della Cochrane del 2012 su tale terapia conclude "in pazienti con ulcere diabetiche al piede la terapia iperbarica migliora la guarigione delle ulcere nei tempi brevi ma non nei tempi lunghi; i trial hanno vari difetti nel disegno e/o nelle conclusioni e questo fa si che non siamo sicuri dei risultati" (39). Inoltre, non vi sono criteri basati sull'evidenza per selezionare con precisione i soggetti da sottoporre alla terapia iperbarica e per predirne il risultato (40); pertanto non è giustificato un suo uso routinario.
Tra le tecniche innovative va segnalata la terapia a pressione negativa (*vacuum-assisted closure*), che attraverso la creazione di una pressione negativa sulla ferita, si è rivelata un trattamento sicuro ed efficace in grado di accelerare il processo di guarigione e di ridurre, rispetto alle cure standard, la frequenza di reamputazioni (41).
Anche l'utilizzo di innesti e di colture cellulari può aumentare la percentuale di guarigione e ridurre i tempi di riparazione soprattutto delle ulcere dorsali (42).

Infezione

L'infezione dell'ulcera è una grave complicanza che aumenta notevolmente il rischio di amputazione (1,2,4,21,22). La diagnosi clinica di infezione può essere posta in presenza di almeno 2 classici sintomi o segni di infiammazione (rossore, gonfiore, dolore, indurimento/edema o calore) oppure di secrezione purulenta.

E' utile classificare la severità dell'infezione basandosi sulla sua estensione e profondità e la presenza di segni sistemici di infezione (43), questo è importante per le successive decisioni terapeutiche e per la prognosi (vedi **Tabella 30**).

Tabella 30. Classificazione clinica delle infezioni del piede diabetico secondo l'IDSA e l'IWGDF (2012)

Manifestazioni cliniche	Gravità infezione IDSA	IWGDF grado
Assenza di segni di infezione o di manifestazioni infiammatorie	Non infetta	1
Presenza di almeno 2 dei seguenti segni: - rossore - gonfiore - dolore - indurimento/edema - calore - secrezione purulenta	Infezione presente	
Infezione limitata a cute e sottocute: Cellulite o eritema >0,5 cm e ≤2 cm intorno all'ulcera	Lieve	2
Coinvolgimento di strutture più profonde (muscoli, fasce, tendini, articolazioni o ossa) o eritema/cellulite ≥2 cm dall'ulcera	Moderata	3
Segni locali di infezione come precedentemente descritti con **compromissione sistemica** testimoniata da almeno 2 dei seguenti segni: - temperatura >38° C o <36° C - frequenza cardiaca >90 b/min - frequenza respiratoria >20 inspirazioni/min o PaCO2 <32 mmHg - leucocitosi (WBC >12.000) o leucopenia (WBC <4000) o forme immature >10% [a] L'ischemia può aumentare la severità di ogni infezione; la compromissione sistemica si può manifestare anche con altri segni clinici quali: ipotensione, confusione, vomito, acidosi metabolica, severa iperglicemia o una iperazotemia improvvisa.	Grave[a]	4

IDSA, Infectious Diseases Society of America; IWGDF, International Working Group on the Diabetic Foot.

E' tuttavia necessario considerare la possibile attenuazione dei segni dell'infezione nei soggetti diabetici.
Andrebbero sempre ospedalizzati tutti i pazienti con una infezione severa e tutti i pazienti che pur avendo una infezione moderata presentano fattori complicanti (arteriopatia severa agli arti inferiori o scarse possibilità di assistenza domiciliare) o sono incapaci di seguire a domicilio le indicazioni terapeutiche per motivi psicologici o per condizione sociale.
La diagnosi può essere posta clinicamente, mentre l'esame microbiologico è utile per impostare una terapia antibiotica mirata.

Osteomielite

Un'osteomielite può essere presente nel 20% delle ulcere con infezione lieve o moderata e nel 50-60% di quelle con infezione severa (45). Ogni ulcera infetta con un test PTB (*Probe To Bone*) positivo o nella quale vi sia osso esposto è molto probabile che sia complicata da una ostemielite (46). E' sempre consigliabile effettuare una radiografia del piede quando si sospetta un interessamento osseo in quanto, pur avendo una bassa sensibilità e specificità per confermare o escludere una osteomielite, è utile per seguirne l'evoluzione nel tempo. Recenti metanalisi (47,48) dimostrano che la risonanza magnetica è l'indagine con la maggiore accuratezza per evidenziare una osteomielite nel piede diabetico. La conferma definitiva di una osteomielite si ha solo con un esame colturale dell'osso interessato.

Educazione

L'educazione del paziente e la formazione del personale sanitario è parte integrante della strategia preventiva del piede diabetico (15).

I pazienti diabetici ad alto rischio di ulcerazione, soprattutto se con condizioni psicofisiche compromesse, dovrebbero ricevere una educazione finalizzata alla corretta gestione dei fattori di rischio, alla cura complessiva quotidiana del piede e alla sorveglianza della comparsa di alterazioni del trofismo e dell'integrità del piede (14). L'incompleto esame del piede è riportato in oltre il 50% dei pazienti che subiscono un'amputazione. Obiettivo dell'intervento dovrebbe essere l'autogestione delle persone con diabete, la correzione dei comportamenti scorretti e l'aumento dell'aderenza alle prescrizioni (14). Nel caso di pazienti con visus compromesso, disturbi psichici o cognitivi che ne riducano l'abilità, l'attività educativa va estesa ad altri membri del nucleo familiare.

Bibliografia

1. Documento di Consenso Internazionale sul Piede diabetico. II ediz. it. A cura del gruppo di studio interassociativo "Piede diabetico" della Società Italiana di Diabetologia e della Associazione Medici Diabetologi. 2005. Accessibile al: **http://www.aemmedi.it/files/Linee-guida_Raccomandazioni/2010/2010-piede_diabetico.pdf.**
2. American Diabetes Association. Consensus development conference on diabetic foot wound care. Diabetes Care 1999;22:1354-1360
3. Canadian Diabetes Association. Clinical practice guidelines for the prevention and management of diabetes in Canada. Can J Diabetes 2003;27(Suppl 2):S21-S23
4. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes. Diabetes Care 2006;29(Suppl 1):S4-42S
5. IDF: Clinical Guidelines Task Force. Guidelines for diabetes care. Accessibile all'indirizzo web: **www.staff.newcastle.ac.uk/philip.home/IDF%20GGT2D.pdf** (visitato il 01/04/2016)
6. De Berardis G, Pellegrini F, Franciosi M, et al. QuED Study Group-Quality of care and outcomes in type 2 diabetes - Are type 2 diabetic patients offered adequate foot care? The role of physician and patient characteristics. J Diabetes Complications 2005;19:319-327
7. Annali AMD 2012. Accessibile al: **http://www.infodiabetes.it/files/ANNALI-AMD/2012** (visitato il 01/04/2016)
8. El-Shazly M, Abdel-Fattah M, Scorpiglione N, et al. Risk factors for lower limb complications in diabetic patients. The Italian Study Group for the Implementation of the St. Vincent Declaration. J Diabetes Complications 1998;12:10-17
9. Vaccaro O, Lodato S, Mariniello P, et al. Diabetes-related lower extremity amputations in the community: a study based on hospital discharge diagnoses. Nutr Metab Cardiovasc Dis 2002;12:331-336
10. Anichini R, Lombardo F, Maggini M. Ricoveri per diabete, piede diabetico e amputazioni in Italia. In: Il diabete in Italia, Bruno G (Ed.). Ediz. Minerva Medica, Torino pagg 135-140, 2012
11. Faglia E, Caravaggi C, Marchetti R, et al. SCAR (SCreening for ARteriopathy) Study Group. Screening for peripheral arterial disease by means of the ankle-brachial index in newly diagnosed type 2 diabetic patients. Diabet Med 2005;22:1310-1314
12. Boulton AJ, Vinik AI, Arezzo JC, et al. Diabetic neuropathies: a statement by the American Diabetes Association. Diabetes Care 2005;28:956-962
13. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Lancet 1998;352:837-853
14. American Diabetes Association. Standard of Medical Care in Diabetes 2009. Diabetes Care 2009;32:S13-S61
15. International Consensus on the Diabetic Foot & Practical Guidelines on the Management and Prevention of theDiabetic Foot - International Working Group on the Diabetic Foot/Consultative Section of IDF - 2007
16. Kamei N, Yamane K, Nakanishi S, et al. Effectiveness of Semmes-Weinstein monofilament examination for diabetic peripheral neuropathy screening. J Diabetes Complications 2005;19:47-53
17. Jude EB, Eleftheriadou I, Tentolouris N. Peripheral arterial disease in Diabetes Diabet Med 27:4-14, 2010
18. Faglia E, Caravaggi C, Marchetti R, et al. SCAR (Screening for ARteriopathy) Study Group. Screening for peripheral arterial disease by means of the ankle-brachial index in newly diagnosed type 2 diabetic patients. Diabet Med 22:1310-1314, 2005
19. Prompers L, Schaper N, Apelqvist J, et al. Prediction of outcome in individuals with diabetic foot ulcers: focus on the differences between individuale with and without peripheral arterial disease. The EURODIALE Study Diabetologia 51:747-755, 2008
20. American Diabetes Association. Peripheral arterial disease in people with diabetes. Diabetes Care 2003;26:3333-3340
21. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. SIGN 55: Management of diabetes. Edinburgh; 2001

22. Diabetes Australia: Evidence Based Guidalines for the Management of type 2 diabetes mellitus. Accessibile al: **www.diabetesaustralia.com.au** (visitato il 01/04/2016)
23. Inter-Society Consensus of Menagement of Pad - TASC II - Eur J Vasc Endovasc Surg 2007;33(Suppl 1). Accessibile al: **http://vascular.stanford.edu** (visitato il 01/04/2016)
24. Faglia E, Dalla Paola L, Clerici G, et al. Peripheral angioplasty as the first-choice revascularization procedure in diabetic patients with critical limb ischemia: prospective study of 993 consecutive patients hospitalized and followed between 1999 and 2003. Eur J Vasc Endovasc Surg 2005;29:620-627
25. Faglia E, Mantero M, Caminiti M, et al. Extensive use of peripheral angioplasty, particularly infrapopliteal, in the treatment of ischaemic diabetic foot ulcers: clinical results of a multicentric study of 221 consecutive diabetic subjects. J Intern Med 2002;252:225-232
26. Adam DJ, Beard JD, Cleveland T, et al.; BASIL trial participants. Bypass versus angioplasty in severe ischaemia of the leg (BASIL): multicentre, randomised controlled trial. Lancet 2005;366:1925-1934
27. Trattamento dell'arteriopatia periferica nel diabetico. Documento di consenso Associazione Medici Diabetologi (AMD), Società Italiana di Chirurgia Vascolare ed Endovascolare (SICVE), Società Italiana di Diabetologia (SID), Società Italiana di Radiologia Medica (SIRM) Il Diabete 25:3, set 2013. Accessibile al:
www.gruppopiede.it/index.php?option = com_content&view = article&id = 113:trattamento-arteriopatianel-diabetico-2012&catid = 41:linee-guida-generiche&Itemid = 60
28. Van Schie CH. A Review of the Biomechanics of the Diabetic Foot. Int J Low Extrem Wounds 2005;4:160-170
29. Armstrong DG, Lavery LA, Vazquez JR, et al. Clinical efficacy of the first metatarsophalangeal joint arthroplasty as a curative procedure for hallux interphalangeal joint wounds in patients with diabetes. Diabetes Care 2003;26:3284-3287
30. Malufa KS, Mueller MJ. Tendon Achilles next term lengthening for the treatment of neuropathic ulcers causes a temporary reduction in forefoot pressure associated with changes in plantar flexor power rather than ankle motion during gait. Journal of Biomechanics 2004;37:897-906
31. Piaggesi A, Schipani E, Campi F, et al. Conservative surgical approach versus non-surgical management for diabetic neuropathic foot ulcers: a randomized trial. Diabet Med 1998;15:412-417
32. Caravaggi C, Cimmino M, Caruso S, et al. Intramedullary compressive nail fixation for the treatment of severe charcot deformity of the ankle and rear foot. J Foot Ankle Surg 2006;45:20-24
33. Adler AI, Bokio EJ, Ahroni JH, et al. Lower-extremity amputation in diabetes. The independent effects of peripheral vascular disease, sensory neuropathy, and foot ulcers. Diabetes Care 1999;22:1019-1022
34. Reiber GE. Diabetic foot care. Financial implications and practice guidelines. Diabetes Care 1992;15:29-31
35. Caravaggi C, Faglia E, De Giglio R, et al. Effectiveness and safety of a nonremovable fiberglass off-bearing cast versus a therapeutic shoe in the treatment of neuropathic foot ulcers: a randomized study. Diabetes Care 2000;23:1746-1751
36. Armstrong DG, Nguyen HC, Lavery LA, et al. Off-loading the diabetic foot wound: a randomized clinical trial. Diabetes Care 2001;24:1019-1022
37. Falanga V. Wound healing and its impairment in the diabetic foot. Lancet 2005;366:1736-1743
38. Faglia E, Favales F, Aldeghi A, et al. Adjunctive systemic hyperbaric oxygen therapy in treatment of severe prevalently ischemic diabetic foot ulcer. A randomized study. Diabetes Care 1996;19:1338-1343
39. Kranke P, et al. Hyperbaric oxygen therapy for chronic wounds. Cochrane Database Syst Rev 2012;4:CD004123
40. Räkel A, Huot C, Ekoé JM. Canadian Diabetes Association Technical Review: The diabetic foot and hyperbaric oxygen therapy. Can J Diabetes 2006;30:411-421
41. Armstrong DG, Lavery LA. Negative pressure wound therapy after partial diabetic foot amputation: a multicentre, randomised controlled trial. Lancet 2005;366:1704-1710
42. Caravaggi C, De Giglio R, Tritelli C, et al. Hyaff 11-based autologous dermal and epidermal grafts in the treatment of noninfected diabetic plantar and dorsal foot ulcers. Diabetes Care 2003;26:2853-2859
43. Lavery LA, Armstrong DG, Murdoch DP, et al. Validation of the Infectious Diseases Society of America's diabetic foot infection classification system. Clin Infect Dis 2007;44:562-5
44. Lipsky BA, Berendt AR, Cornia PB, et al. 2012 Infectious Diseases Society of America Clinical practice guideline for the diagnosis and treatment of diabetic foot infections. Clin Infect Dis 2012;54:1679-1684
45. Lipsky BA. A report from the international consensus on diagnosing and treating the infected diabetic foot. Diabetes Metab Res Rev 2004;20(Suppl 1):S68-77
46. Newman LG, Waller J, Palestro CJ, et al. Unsuspected osteomyelitis in diabetic foot ulcers. Diagnosis and monitoring by leukocyte scanning with indium in 111 oxyquinoline. JAMA 1991;266:1246-51
47. Dinh MT, Abad CL, Safdar N. Diagnostic accuracy of the physical examination and imaging tests for osteomyelitis underlying diabetic foot ulcers: meta-analysis. Clin Infect Dis 2008;47:519-27
48. Kapoor A, Page S, Lavalley M, et al. Magnetic resonance imaging for diagnosing foot osteomyelitis: a metaanalysis.
Arch Intern Med 2007;167:125-32
49. Boulton AJ, Armstrong DG, Albert SF, et al. Comprehensive foot examination and risk assessment: a report of the task force of the foot care interest group of the American Diabetes Association, with endorsement by the American Association of Clinical Endocrinologists. Diabetes Care 2008;31:1679.1685

G. DIABETE E SALUTE ORALE

RACCOMANDAZIONI

Spiegare ai pazienti diabetici che sono soggetti a rischio di contrarre parodontite e che questa può influenzare negativamente il controllo metabolico del diabete e le sue complicanze cardiovascolari e renali.
(Livello della prova II, Forza della raccomandazione A)

Nella valutazione del paziente neodiagnosticato, valutare la presenza dei seguenti sintomi/segni clinici di parodontite: sanguinamento gengivale (spontaneo o durante lo spazzolamento dentale), recessione del margine gengivale (denti appaiono più lunghi e le radici sono visibili), mobilità dei denti, migrazione (spostamento) dei denti, perdita di denti, presenza di alitosi. La presenza di uno o più di questi segni/sintomi permette di sospettare la presenza di parodontite.
(Livello della prova I, Forza della raccomandazione A)

Nei pazienti diabetici tipo 1 e 2 la valutazione dei sintomi/segni clinici di parodontite deve far parte del follow-up della malattia annualmente, se non presente parodontite alla diagnosi.
(Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B)

Nel caso fossero presenti sintomi/segni di parodontite, richiedere una valutazione odontoiatrica che deve comprendere l'esecuzione del test PSR (*Periodontal screening and recording*) secondo il protocollo della Società Italiana di Parodontologia. Questo permette di identificare pazienti diabetici con o senza la comorbilità rappresentata dalla parodontite.
(Livello della prova I, Forza della raccomandazione A)

Indagare se la persona con diabete e non affetta da parodontite segue le normali raccomandazioni di igiene orale e se procede a regolari controlli e prevenzione odontoiatrici con un professionista.
(Livello della prova VI, Forza della raccomandazione A)

Suggerire che la parodontite nel soggetto diabetico venga trattata e che il paziente partecipi a un programma di prevenzione secondaria odontoiatrica con l'obiettivo di preservare la salute parodontale e la funzione masticatoria.
(Livello della prova I, Forza della raccomandazione B)

Includere nel programma di educazione del diabetico le informazioni sulle complicazioni della malattia nel cavo orale in particolare per la parodontite.
(Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B)

COMMENTO

Definizioni

La parodontite è un'infezione anaerobia mista del sistema di supporto del dente. Il biofilm batterico associato provoca un'infiammazione cronica delle gengive che è responsabile del riassorbimento di osso alveolare e, se non diagnosticata e opportunamente trattata, porta alla perdita dei denti. La Parodontite porta a un aumento dello stato infiammatorio sistemico del paziente (leucocitosi, aumento PCR, IL-6). Una corretta igiene orale permette di mantenere una buona salute dell'apparato masticatorio ed è parte delle normali raccomandazioni per uno stile di vita sano. Una scarsa igiene orale, e il conseguente

accumulo di placca dentale – è associata a gengivite. Quest a può progredire in parodontite in soggetti suscettibili. I soggetti diabetici sono soggetti ad alto rischio di sviluppare parodontite (1,2,3).

Epidemiologia

Studi epidemiologici indicano che il 50% di soggetti in tutti i gruppi di età ha una infiammazione gengivale reversibile (gengivite), mentre la parodontite colpisce il 5-15% della popolazione in forma grave (4). La parodontite può essere presente anche in età pediatrica con una prevalenza di circa l'1% (6).

Conseguenze

La parodontite può contribuire a rendere più difficile il controllo metabolico del diabete tipo 2 ed è associata all'insorgenza di complicanze del diabete. Due review del 2013 (7,8) hanno valutato in modo sistematico la relazione esistente tra malattia parodontale e diabete (7) e l'efficacia del trattamento parodontale sugli outcomes del diabete (8). Un lavoro di revisione della letteratura svolto da Taylor (5) nel 2013 ha valutato e confermato il legame tra la malattia parodontale e il diabete in particolare per il diabete tipo 2 mentre per il tipo 1 sta emergendo ora l'associazione e per il diabete gestazionale i dati sono ancora insufficienti. Una revisione sistematica di 56 pubblicazioni di cui 9 metanalisi indica che il trattamento della parodontite porta a una riduzione media dell'HbA_{1c} di 0,36% a 3 mesi (IC 95% 0,19, 0,54) (8). Il limite maggiore degli studi condotti finora è dato dal numero limitato dei pazienti coinvolti (8).
In riferimento alle complicanze, e come esempio, lo studio di Shultis e coll. (9) ha esaminato lo sviluppo di macroalbuminuria e insufficienza renale terminale nella stessa popolazione. Sono stati esaminati 529 individui con diabete tipo 2 di età ≥25 anni, separando i soggetti edentuli da quelli con diversi livelli di gravità di parodontite. E' stato documentato che l'incidenza di macroalbuminuria, aggiustata per sesso e per età, aumentava con l'aumentare della gravità della parodontite con la più alta incidenza nel gruppo di soggetti edentuli.

Screening

La parodontite può rimanere a lungo asintomatica. Il sanguinamento gengivale è il primo segno di malattia; questo però è condiviso con la gengivite e, in presenza di gengivite è necessario porre diagnosi differenziale. La diagnosi richiede dunque un atteggiamento proattivo (ricerca della malattia attraverso procedure di screening). La percentuale di casi di parodontite non diagnosticati è molto elevata, e la fase pre-clinica non è benigna: infatti, è frequente che i pazienti presentino già complicanze croniche della malattia al momento in cui viene posta la diagnosi, quali ipermobilità dentale, perdita della funzione masticatoria, recessione del margine gengivale, ipersensibilità al freddo. Queste hanno un grave impatto sulla qualità di vita dell'individuo e sono responsabili di un notevole aggravio dei costi per le cure odontoiatriche.
Sforzi per prevenirne lo sviluppo, migliorarne la diagnosi e la terapia dovrebbero quindi essere incoraggiati e potrebbero rappresentare un uso efficiente delle risorse se forniti al paziente all'interno di un pacchetto di prestazioni abitualmente erogate per il diabete (10).
Poiché la storia naturale della parodontite porta alla perdita dei denti e all'insorgere di disfunzione masticatoria, è facile comprendere le enormi difficoltà che il paziente avrà nell'alimentazione e come queste lo porteranno ad alimentarsi con cibi generalmente ad alto contenuto glucidico come pasta, riso a scapito di verdure o carne più difficilmente masticabili.
L'argomento è oggetto d'intensa attività di ricerca interdisciplinare; nei prossimi anni ulteriori studi caratterizzeranno meglio gli aspetti diagnostici, terapeutici e gestionali anche in termini di costi e benefici.
Si precisa che proprio per questo motivo valutando la letteratura internazionale attualmente

disponibile e in continua evoluzione, pur facendo riferimento a trial clinici randomizzati e revisioni sistematiche, si è preferito attribuire una valutazione prudenziale alle raccomandazioni in attesa di ulteriori future conferme.

Per approfondimenti si raccomanda di far riferimento al Documento Congiunto AMD-SID-Società Italiana di Parodontologia e Implantologia "Diabete e Parodontite" A Carrassi, F Graziani, L Lione, L Luzi, A Solini, M Tonetti disponibile nei siti societari dal Dicembre 2015.

Bibliografia

1. Oral health. Accessibile al: **http//www.idf.org/home/index.cfm?node = 1638**
2. IDF Clinical Guidelines Task Force. (2005) Global Guideline for type 2 diabetes. Accessibile al: **http://www.idf.org./node/1283**
3. IDF Clinical Guidelines Task Force. Guide for guidelines. A guide for clinical guideline development. Brussels: International Diabetes Federation, 2003. Accessibile al: **http://www.idf.org./guidelines/guidelinesdevelopment**
4. Mealey BL, Rose LF. Diabetes mellitus and inflammatory periodontal disease. Current Opionion in Endocrinology, Diabetes & Obesity 2008;15;135-41
5. Taylor JJ, Preshaw PM, Lalla E. A review of the evidence for pathogenic mechanisms that may linkperiodontisis and diabetes. Journal of Clinical Periodontology 2013;40(Suppl 14):113-134
6. Lalla E, Cheng B, Lal S, et al. Periodontal changes in children and adolescents with diabetes. Diabetes Care 2006;29;295-9
7. Engebretson S, Kocher T. Evidence that periodontal treatment improves diabetes outcomes: a systematic review and meta-analysis. Journal of Clinical Periodontology and Journal of Periodontology 2013;40(Suppl 14):154-163
8. Borgnakke WS, Ylostalo PW, Taylor GW, et al. Effect of periodontal disease on diabetes: systematic review of epidemiologic observational evidence. Journal of Clinical Periodontology 2013;40(Suppl 14):135-142
9. Shultis WA, Weil EJ, Looker HC, et al. Effect of periodontitis on overt nephropathy and end-stage renal disease in type 2 diabetes. Diabetes Care 2007;30:306-11
10. Eke Pl, Genco RJ. CDC periodontal disease surveillance project background, objectives, and progress report. J Periodontal 2007;78(Suppl):1366-71