

Percorso Preventivo-Diagnostico-Terapeutico-Assistenziale (PDTA) del paziente affetto da Diabete Mellito di tipo 2

Aggiornamento 2011/2012

Versione Ottobre 2012 - da aggiornare entro dicembre 2014 o prima – su richiesta scritta all'ASL di componenti del Gruppo di lavoro - se emergeranno novità clinicamente rilevanti.

Elaborata da apposito Gruppo di Lavoro Ospedali/Territorio composto da:

Bonomo Matteo	Specialista Diabetologia A.O. Niguarda
Conti Antonio	Specialista Diabetologia IRCCS Auxologico
Falqui Luca	Specialista Diabetologia Casa di Cura San Pio X
Orsi Emanuela	Specialista Diabetologia Fond. IRCCS OM Policlinico
Veronelli Anna	Specialista Diabetologia A.O. San Paolo

per delega delle Diabetologie dell'Area milanese

Angeletti Maria Grazia	Medico di Sanità Pubblica ASL di Milano – Dipartimento SSB Cure Primarie
Donzelli Alberto	Medico di Sanità Pubblica ASL di Milano – Servizio Ed. Appropriatezza ed EBM
Lacaita Gemma	Medico di Sanità Pubblica ASL di Milano – Dipartimento SSB Cure Primarie
Moser Pamela	Medico di Sanità Pubblica ASL di Milano – Coordinam. Distretti
Carelli Francesco	Medico di Medicina Generale nominato da SNAMI
Lauri Davide	Medico di Medicina Generale nominato da FIMMG

Indice

Premessa	pag.
Conflitto di Interessi	pag.
Introduzione	pag.
Prevenzione del diabete	pag.
Fattori di rischio	pag.
Come frenare l' <i>epidemia</i> di diabete	pag.
Diagnosi	pag.
Diagnosi e inquadramento del paziente affetto da DM o ridotta intolleranza ai carboidrati	pag.
Diagnosi in gravidanza	pag.
Tipizzazione del diabete mellito	pag.
Valutazione iniziale del paziente affetto da DM tipo 2	pag.
Automonitoraggio	pag.
Obiettivi terapeutici	pag.
I target	pag.
Target glicemici	pag.
Target pressori	pag.
Target di colesterolemia	pag.
Terapia nel paziente diabetico di tipo 2	pag.
Farmaco di seconda linea da aggiungere a metformina. Altre raccomandazioni terapeutiche	pag.
Follow-up	pag.
Chi deve curare il diabetico	pag.

Allegati e Approfondimenti

(a parte - richiedibili in versione elettronica a: mmgpediatri@asl.milano.it o reperibili per i MMG su Agor@sl/PDTA e Linee Guida)

- Allegato 1 – Descrizione dell'applicazione del precedente PDTA diabete da parte dei MMG aderenti al Progetto Diabete 2007-2009
- Allegato 2 – Fattori di rischio
- Allegato 3 – Stato delle conoscenze scientifiche sull'automonitoraggio nel diabete tipo 2
- Allegato 4 – Indicazioni per la prescrizione dei presidi, la stesura del Piano Terapeutico annuale e la relativa autorizzazione + Modulo prescrizione
- Allegato 5 – Automonitoraggio in ASL di Milano: dati di consumo
- Allegato 6 – Target di Hb glicata
- Allegato 7 – Target di pressione arteriosa
- Allegato 8 – Target di colesterolemia
- Allegato 9 – Diete
- Allegato 10 – Prescrizione dell'esercizio fisico

Allegato 11 – Confronti prezzi farmaci

Allegato 12 – Pillola di BPC n.°77-78 (2010)

Allegato 13 – Pillola di ES n.°62-63 (2010)

Bibliografia generale

Ricettario

(a parte - richiedibili in versione elettronica a: mmgpediatri@asl.milano.it
o reperibile per i MMG su Agor@sl/PDTA e Linee Guida)

Premessa

Sintesi. Il Percorso PDTA si basa sui seguenti principi:

- *metodologia della Medicina basata sulle prove di efficacia*
- *integrazione di Linee Guida con fonti primarie di riferimento (RCT e loro revisioni sistematiche) o altre ricerche valide citate, e loro analisi critica in base al punto di vista del SSR e SSN, della salute della comunità degli assistiti e tenendo conto del contesto territoriale*
- *miglior possibile rapporto costo-efficacia*
- *evitare medicalizzazioni e uso di diagnostica inappropriati*
- *farmaci indicati con solo nome dei principi attivi e valutati rispetto al rapporto rischio-beneficio e costo-beneficio, con attenzione ai farmaci generici-equivalenti*
- *interventi sui fattori che peggiorano salute e qualità di vita non limitati alla sola prescrizione farmacologica*
- *garanzia dell'ASL che eventuali conflitti di interesse non abbiano interferito con il PDTA.*

Il presente **Percorso preventivo-diagnostico-terapeutico-assistenziale** si basa sulla metodologia della Medicina basata sulle prove di efficacia e tiene conto delle Linee guida citate negli Allegati. I riferimenti a LG sono stati integrati dalla riflessione del gruppo di lavoro sulla base delle fonti primarie di riferimento o di altri lavori citati in bibliografia.

Lo scopo del PDTA è fornire indicazioni concrete per la migliore assistenza da offrire ai cittadini per la prevenzione, diagnosi, terapia, assistenza e prevenzione delle complicanze del paziente diabetico, da parte sia dei Medici di Medicina Generale (MMG) sia degli Specialisti, tenendo conto delle risorse cittadine, da impiegare con il miglior possibile rapporto costo-efficacia. La presenza contemporanea di MMG e Specialisti ha permesso di fondere insieme attraverso il confronto scientifico sia la visione olistica del paziente e l'attenzione alla prevenzione, tipica dei primi, sia la conoscenza fisiopatologica approfondita della malattia e l'attenzione alle complicanze, tipica dei secondi.

Si è cercato per quanto possibile di basarsi su LG internazionali e nazionali Evidence-Based, sottoponendole a una analisi critica, fondata su una rivalutazione complessiva delle prove disponibili in base al punto di vista del Servizio Sanitario Regionale e Nazionale, della salute della comunità degli assistiti e tenendo conto del contesto territoriale.

Si è inoltre tenuta presente la necessità da una parte di **offrire diagnosi e terapia a tutti coloro che ne possono effettivamente beneficiare**, dall'altra di **evitare medicalizzazioni improprie e utilizzo inappropriato di diagnostica strumentale e di laboratorio**.

I **farmaci**, secondo le indicazioni regionali, sono indicati con il solo nome dei principi attivi e sono valutati anch'essi rispetto al rapporto rischio-beneficio e costo-beneficio, con particolare attenzione ai farmaci generici-equivalenti, qualora abbiano il miglior rapporto costo efficacia.

Nel favorire abitudini alimentari, comportamentali, stili di vita e condizioni ambientali adeguati alla prevenzione primaria, alla gestione e alla prevenzione delle complicanze del diabete, questo PDTA intende intervenire sui fattori che peggiorano la salute e la qualità di vita degli assistiti con **un'azione integrata** non circoscrivibile alla sola prescrizione farmacologica.

Vista l'evoluzione scientifica si segnala che il PDT sarà periodicamente rivisto.

Conflitto di Interessi

Come per tutte le patologie croniche a grande prevalenza, anche intorno al diabete ruotano notevoli interessi economici, oltre che professionali e scientifici, ma l'impegno rigoroso e sopra le parti di tutti i partecipanti ha permesso di arrivare a un PDTA il più possibile scevro da tali condizionamenti.

L'ASL di Milano si rende garante del fatto che eventuali possibili conflitti di interesse di singoli membri del Gruppo di Lavoro non abbiano interferito con la stesura del documento, privilegiando in caso di contrasto il punto di vista della sanità pubblica e della comunità dei cittadini.

Introduzione

Questo è il terzo aggiornamento del PDTA diabete effettuato nell'ASL di Milano. Nell'Allegato 1 sono disponibili i dati di monitoraggio ed esito dell'applicazione del PDTA da parte dei medici di famiglia di ASL Milano che avevano aderito alla sua applicazione negli anni 2007-2008-2009.

E' noto e dimostrato, anche con i dati cittadini a nostra disposizione che, in assenza di efficaci programmi di prevenzione e controllo della malattia, l'insorgenza di nuovi casi non può che continuare ad aumentare.

L'incremento di casi in età lavorativa e comunque più precoce determina un impatto negativo sulla produttività individuale e nazionale.

Anche al fine di contrastare la prevista e temuta epidemia di diabete, Regione Lombardia ha da tempo promosso iniziative volte a influenzare gli stili di vita non salutari, in particolare rivolte alla popolazione infantile per quanto riguarda la prevenzione dell'obesità, alla popolazione giovane-adulta per quanto riguarda l'incremento dell'attività motoria, mediante informazione e formazione su interventi per la promozione della salute efficaci, attuazione di programmi sperimentali di promozione della salute nelle scuole e negli ambienti di lavoro, attivazione di politiche intersettoriali che facilitino la pratica motoria, l'adozione di comportamenti alimentari individuali e collettivi favorevoli alla salute, la pratica dell'allattamento al seno, l'aumento delle opportunità di cessazione dell'abitudine tabagica in particolare nelle donne.

Regione Lombardia, da una parte, ha sviluppato un sistema di classificazione degli assistiti: la banca dati assistiti, che utilizzando dati amministrativi (esenzioni, ricoveri, farmaceutica), raggruppa gli assistiti in categorie prevalenti; dall'altra ha spinto le ASL a sperimentare modelli integrati di cura specificatamente rivolti alle patologie croniche, di cui il diabete rappresenta un modello importante, per prevalenza e complessità.

A questo proposito, con la DGR n. IX/937 del 1.12.2010 Regione Lombardia ha definito all'allegato 14 l'introduzione dei CReG (Chronic Related Group), indicandoli come una soluzione percorribile per superare una delle criticità evidenziate dal cittadino relativamente alla insufficiente continuità delle cure e all'osservazione di un'aderenza di una modesta quota di pazienti ai Percorsi Diagnostici Terapeutici.

I CReG sono una innovativa modalità di presa in carico dei pazienti che, a fronte della corresponsione anticipata di una quota predefinita di risorse, dovrebbe garantire, senza soluzioni di continuo e cali di cura, tutti i servizi extra ospedalieri necessari per una buona gestione clinico organizzativa delle patologie croniche.

Dati di contesto

Le ASL lombarde raccolgono, di routine, alcuni dati specifici sui loro assistiti diabetici, i loro consumi sanitari, il loro percorso assistenziale, la presenza stimata di complicanze.

I soggetti diabetici vengono individuati dalla presenza di almeno uno dei seguenti elementi:

- Consumo di farmaci riconducibili alla patologia diabetica (categoria ATC A10 per almeno il 30% delle DDD anno);
- Almeno un ricovero con DRG 294 (diabete età >35aa) o 295 (diabete età <35aa);
- Codice di esenzione per diabete (codice 013250).

La fonte dei dati è costituita dalla Banca Dati Assistiti (BDA) che è realizzata sia a livello regionale che di ASL.

Inoltre alcuni indicatori derivano direttamente da informazioni fornite dagli Specialisti diabetologi (*Regione Lombardia. La gestione integrata del diabetico nelle ASL lombarde. Dati 2008, novembre 2011*; reperibile per i MMG su Agor@sl/PDTA e Linee Guida).

Prevenzione del diabete

Sintesi. Il Percorso PDTA pone forte attenzione alla prevenzione negli specifici capitoli sui “Fattori di rischio” (con fattori spesso trascurati nelle trattazioni correnti sviluppati anche negli Allegati) e su “Come frenare l’epidemia di diabete”.

La prevenzione del diabete è compito primario del MMG.

Il rischio aumenta per mancato **allattamento materno**, **sedentarietà**, **eccesso di calorie** e di **carne rossa** e **salumi**, **carenza di fibra** e modelli alimentari ad **alto indice glicemico**. Aumenta il rischio (e aggrava le conseguenze) anche il **fumo** e l’uso abituale di **certi farmaci** (es. antidepressivi, integratori con selenio, statine, β -bloccanti, diuretici ad alte dosi senza attenzione a compensare l’ipopotassiemia). Il fattore di gran lunga più importante è però il **peso eccessivo**.

La ricerca ha mostrato che adottando cinque comportamenti salutari si potrebbero evitare **9 su 10 casi di diabete in adulti e anziani**.

Diete quasi vegane o mediterranee (descritte in Allegati) hanno **prevenuto o migliorato il diabete più delle classiche diete restrittive**.

La prevenzione del diabete è compito primario del Medico di Famiglia.

Oggi in Italia tra gli adulti dai 35 ai 64 anni il 10% degli uomini e il 7% delle donne è **diabetico**, e tali valori sono doppi negli anziani tra 65 e 74 anni. Un ulteriore 8% degli uomini e 4% delle donne adulti presenta **alterata glicemia a digiuno*** (che per l’ISS è una glicemia da 110 a 125 mg/dl) e i rispettivi valori negli anziani sono 9% e 6% (ISS. Progetto Cuore, gennaio 2012).

Il 23% degli uomini e il 21% delle donne adulti è affetto da **sindrome metabolica**, (criteri International Diabetes Federation) con presenza di almeno 3 dei seguenti fattori: giro vita >102 cm se uomo, >88 se donna; pressione arteriosa $\geq 130/85$ mm Hg o in trattamento antipertensivo; glicemia a digiuno ≥ 110 (>100 secondo l’ADA) mg/dl; colesterolo **buono** o HDL <40 mg/dl se uomo, <50 se donna; trigliceridi ≥ 150 mg/dl. Questa sindrome favorisce diabete e malattie cardiovascolari (CV) ed è presente nel 29% e 38% di uomini e donne anziani (ISS. Progetto Cuore, gennaio 2012).

Tutte queste condizioni sono più frequenti nelle regioni del Sud e Isole.

Dato che sovrappeso e obesità sono importanti fattori predisponenti all’alterata glicemia a digiuno e al diabete e che sono in aumento in Italia (tra 35 e 74 anni il 17% degli uomini e il 21% delle donne è **obeso**; il 50% degli uomini e il 34% delle donne è in **sovrappeso**), c’è da aspettarsi in futuro un aumento dei casi di diabete.

Fattori di rischio

Il rischio di diabete di tipo 2 aumenta per predisposizione familiare, ma soprattutto per **sedentarietà**, **eccesso di calorie** e di **carne rossa** e **salumi**, **carenza di fibra** e un modello alimentare ad **alto indice e carico glicemico** (IG-CG).

Anche il **fumo** aumenta il rischio di diabete (e ne aggrava molto le conseguenze), come il **non aver ricevuto un allattamento materno**, o l’uso abituale di certi farmaci (es. **antidepressivi**, integratori/multivitaminici con selenio, statine, β -bloccanti, diuretici ad alte dosi senza attenzione alla compensazione della ipopotassiemia).

Ma il fattore più importante è il **peso eccessivo**: rispetto ai normopeso, i grandi obesi sono decine di volte più colpiti dal diabete. Accumuli di grasso viscerale, più frequenti tra i maschi e in donne dopo la menopausa, sono molto più pericolosi di quelli su fianchi e cosce, più frequenti nelle donne.

* gli standard italiani prevedono un’alterata glicemia a digiuno da 100 a 125 mg/dl

Alcuni dei suddetti fattori di rischio (fumo anche passivo, mancato allattamento materno, carne, diete ad alto IG), meno conosciuti tra la popolazione e gli stessi sanitari, meritano un approfondimento ([Allegato 2](#)).

Come frenare l'epidemia di diabete?

Nel RCT DPP (*DPP Research Group, 2002*) 2800 adulti ad alto rischio randomizzati ad attività fisica (+150'/settimana di camminata o equivalenti) e dieta per ridurre il peso vs metformina per 2,8 anni hanno avuto rispetto al placebo un minor sviluppo di diabete del 58% con lo stile di vita e del 38% con il farmaco. Un'estensione del follow-up a 10 anni ha mostrato la persistenza dei benefici: -34% di diabete nel gruppo stile di vita e -18% nel gruppo metformina rispetto al gruppo placebo. (NB: tutte le forme di esercizio fisico hanno dimostrato di ridurre la glicemia, sia quello aerobico, sia – in misura lievemente inferiore - quello anaerobico o contro resistenza; la loro combinazione produce benefici addizionali (*Balducci S et al. RCT IDEAS. Arch Intern Med. 2010; 170:1794*))

Un celebre studio di coorte su 85.000 infermiere USA (*Hu FB, 2001*) aveva mostrato che **il 91% dei casi di diabete** (cioè più di 10 casi su 11) **in donne adulte si potrebbero evitare** adottando cinque comportamenti salutari:

- mantenere un **IMC < 25**
- adeguare il modello di alimentazione a quello del 40% delle donne studiate, che consumava una **dieta discretamente ricca di fibre cereali, pesce, verdura, pochi acidi grassi saturi e trans** (N.B.: era comunque sempre il 40% di una popolazione reale americana, con dieta tutt'altro che ottimale)
- consumare **almeno ½ bicchiere di vino al giorno**
- fare **almeno ½ ora al giorno di attività fisica moderata** (tipo passeggiata di passo abbastanza svelto)
- **non fumare/avere smesso.**

In seguito si è dimostrato (*Mozaffarian D, 2009*) il potenziale dello stile di vita nel prevenire il diabete anche in adulti anziani (media alla partenza 73 anni) di entrambi i sessi (da cui erano stati esclusi tutti i diabetici), seguiti per un decennio. Cinque misure analoghe a quelle sopra descritte (con alcune specificazioni: avere smesso di fumare da almeno 20 anni, una soglia di consumo di alcol di 2 *unità alcoliche* al dì (1 unità alcolica corrisponde a 12 g d'alcol, cioè ad es. a un bicchiere da 125 ml di vino da 12°), **diete con IG sotto la media della popolazione studiata**) e – come sesta misura - una **circonferenza vita <88 cm per le donne e <92 per gli uomini**, sono risultate associate ciascuna in modo forte e indipendente alla protezione dal diabete. Già **chi attuava due misure ha circa dimezzato il rischio; chi le attuava tutte aveva un RR 0,11** di sviluppare un diabete. Dunque anche per gli anziani 9 su 10 nuovi casi di diabete sono attribuibili a questi fattori e potrebbero essere evitati adottando stili di vita un po' più salutari, alla portata di gran parte delle persone che vogliono tutelare la propria salute.

Una importante **precisazione sugli interventi dietetici**: molte diete proposte per prevenire (o trattare) i diabetici limitano i carboidrati, senza distinzioni. Ciò comporta un doppio errore: non mette in guardia da carboidrati ad alto IG (es. il riso bianco raffinato, di grana corta, iperglicemizzante, a differenza del riso integrale – *Hu EA, 2012; Sun Q, 2010*) nel contesto di cibi poco salutari e aumenta le calorie assunte da proteine e grassi. Ma le proteine di **carne rossa o salumi**, oltre ad abbinarsi a grassi sfavorevoli, aumentano di per sé il rischio di diabete. Grassi saturi, trans e colesterolo, inoltre, aumentano i rischi CV del diabete. Infine carne rossa e salumi hanno mostrato di aumentare la mortalità totale nella popolazione in modo proporzionale ai loro consumi (*Sinha R, 2009; Pan A, 2012*).

Invece **diete quasi vegane o mediterranee** con proteine e grassi vegetali (o da pesce e poca carne bianca) e opportuna **scelta di carboidrati a basso IG** hanno prevenuto o

migliorato il diabete più delle classiche diete restrittive, anche quando **verdura, frutta fresca e secca oleosa, cereali integrali e legumi e caffè o tè** (*The InterAct Consortium, 2012*) senza zucchero erano consumati **a volontà** (*Barnard ND, 2006 / Turner-McGrievy GM, 2011*).

Diagnosi

Sintesi. I valori glicemici distinguono soggetti normali (glicemia su plasma venoso a digiuno <100 mg/dl), con **alterata glicemia digiuno** (100-125), **ridotta tolleranza ai carboidrati** (140-199 2 ore dopo OGTT con 75 g glucosio), **diabete** (≥ 126 , confermata in 2^a misurazione; o ≥ 200 2 ore dopo OGTT con 75 g glucosio; o Hb glicata $\geq 6,5\%$, pari a 48 mmol/mol; o glicemia casuale ≥ 200 mg/dl in presenza di sintomi tipici: poliuria, sete e calo di peso).

Per la diagnosi di Diabete Gestazionale si rimanda alle nuove Raccomandazioni SNLG-ISS e AMD-SID.

La tipizzazione distingue diabete di tipo 1, di tipo 2, gestazionale, monogenico e secondario. Per la valutazione iniziale si dettagliano anamnesi, esame obiettivo, esami di laboratorio e strumentali.

Diagnosi ed inquadramento del paziente affetto da DM o ridotta intolleranza ai carboidrati

Normale	IFG: alterata glicemia digiuno	IGT: ridotta tolleranza ai carboidrati	Diabete Mellito Asintomatico	Diabete Mellito Sintomatico
Glicemia digiuno < 100 mg/dl	Glicemia digiuno 100-125 mg/dl	Glicemia a 2 ore dopo OGTT con 75 gr glucosio compresa tra 140-199 mg/dl	In assenza di sintomi tipici (poliuria, polidipsia e calo ponderale): Glicemia a digiuno ≥ 126 mg/dl, confermata in una 2 ^a misurazione Oppure Glicemia a 2 ore dopo OGTT con 75 gr glucosio ≥ 200 Oppure HbA1c $\geq 6,5\%$ (pari a 48 mmol/mol)	In presenza di sintomi tipici della malattia, la diagnosi di diabete deve essere posta con il riscontro, anche in una sola occasione di: • glicemia casuale 200 mg/dl (indipendentemente dall'assunzione di cibo).

Ai fini diagnostici e di screening la misurazione della glicemia deve essere effettuata su plasma venoso. L'uso del glucometro è sconsigliato, in quanto genera misurazioni non

standardizzabili. Può essere impiegato in soggetti reputati a rischio per un pre-screening ambulatoriale al fine di individuare soggetti con valori suggestivi di diabete e meritevoli di uno screening formale con misurazione della glicemia su plasma venoso in laboratorio.

Le condizioni di IFG ed IGT non rappresentano patologie di per sé, ma identificano soggetti a rischio di diabete e di malattia cardiovascolare. Pertanto necessitano da parte del medico di una particolare attenzione nella ricerca e nella correzione degli altri fattori di rischio cardio-cerebro-vascolari.

Inoltre, nella definizione di rischio di sviluppo di diabete, nei soggetti con IFG e IGT anche con HbA1c < 6,0% (pari a 42 mmol/mol), vanno considerati ulteriori fattori di rischio quali la presenza di obesità (soprattutto centrale), di dislipidemia e di ipertensione, quei fattori, cioè, che fanno parte del quadro della sindrome metabolica.

Diagnosi in gravidanza

Un discorso a sé merita la diagnosi di Diabete Gestazionale (Gestational Diabetes Mellitus, GDM), per il quale sono state recentemente definite nuove raccomandazioni diagnostiche (Raccomandazioni SNLG-ISS e AMD-SID: aggiornamento 2011)

1. Al primo appuntamento in gravidanza, a tutte le donne che non riportano determinazioni precedenti va offerta la determinazione della glicemia plasmatica per identificare le donne con diabete preesistente alla gravidanza. Sono definite affette da diabete preesistente alla gravidanza le donne con valori di glicemia plasmatica a digiuno ≥ 126 mg/dl (7.0 mmol/l), di glicemia plasmatica random ≥ 200 mg/dl (11.1 mmol/l), di HbA1c (standardizzata ed eseguita entro le 12 settimane) $\geq 6.5\%$. Indipendentemente dalla modalità utilizzata, è necessario che risultati superiori alla norma siano confermati in un secondo prelievo.
2. Nelle donne con gravidanza fisiologica è raccomandato lo screening per il diabete gestazionale, eseguito utilizzando fattori di rischio definiti.
 - 2.1. A 16-18 settimane di età gestazionale, alle donne con almeno una delle seguenti condizioni:
 - diabete gestazionale in una gravidanza precedente
 - indice di massa corporea (IMC) pregravidico ≥ 30
 - riscontro, precedentemente o all'inizio della gravidanza, di valori di glicemia plasmatica compresi fra 100 e 125 mg/dl (5.6-6.9 mmol/l)deve essere offerta una curva da carico con 75 g di glucosio (OGTT 75 g) e un ulteriore OGTT 75 g a 24-28 settimane di età gestazionale, se la prima determinazione è risultata normale.
Sono definite affette da diabete gestazionale le donne con uno o più valori di glicemia plasmatica superiori alle soglie riportate in Tabella.

Tabella. Criteri per la diagnosi di GDM con 75 g OGTT

Glicemia plasmatica	mg/dl	mmol/l
digiuno	≥ 92	$\geq 5,1$
dopo 1 ora	≥ 180	$\geq 10,0$
dopo 2 ore	≥ 153	$\geq 8,5$

- 2.2. A 24-28 settimane di età gestazionale, alle donne con almeno una delle seguenti condizioni:

- età ≥ 35 anni
- indice di massa corporea (IMC) pregravidico ≥ 25 kg/m²
- macrosomia fetale in una gravidanza precedente ($\geq 4,5$ kg)
- diabete gestazionale in una gravidanza precedente (anche se con determinazione normale a 16 - 18 settimane)
- anamnesi familiare di diabete (parente di primo grado con diabete tipo 2)
- famiglia originaria di aree ad alta prevalenza di diabete: Asia meridionale (in particolare India, Pakistan, Bangladesh), Caraibi (per la popolazione di origine africana), Medio Oriente (in particolare Arabia Saudita, Emirati Arabi Uniti, Iraq, Giordania, Siria, Oman, Qatar, Kuwait, Libano, Egitto) deve essere offerto un OGTT 75 g.

Sono definite affette da diabete gestazionale le donne con uno o più valori di glicemia plasmatica superiori alle soglie riportate in Tabella.

3. Per lo screening del diabete gestazionale non devono essere utilizzati la glicemia plasmatica a digiuno, glicemie random, glucose challenge test (GCT) o minicurva, glicosuria, OGTT 100 g.
4. I professionisti devono informare le donne in gravidanza che:
 - nella maggioranza delle donne il diabete gestazionale viene controllato da modifiche della dieta e dall'attività fisica
 - se dieta e attività fisica non sono sufficienti per controllare il diabete gestazionale, è necessario assumere insulina; questa condizione si verifica in una percentuale compresa fra il 10% e il 20% delle donne
 - se il diabete gestazionale non viene controllato, c'è il rischio di una aumentata frequenza di complicazioni della gravidanza e del parto, come pre-eclampsia e distocia di spalla
 - la diagnosi di diabete gestazionale è associata a un potenziale incremento negli interventi di monitoraggio e assistenziali in gravidanza e durante il parto
 - le donne con diabete gestazionale hanno un rischio aumentato, difficile da quantificare, di sviluppare un diabete tipo 2, particolarmente nei primi 5 anni dopo il parto.
5. Alle donne cui è stato diagnosticato un diabete gestazionale deve essere offerto un OGTT 75 g non prima che siano trascorse sei settimane dal parto.

Tipizzazione del Diabete Mellito

Una volta fatta la diagnosi di DM, occorre procedere alla tipizzazione della forma di diabete, eventualmente anche attraverso l'effettuazione di esami specifici, da considerarsi, in linea generale, di pertinenza specialistica (peptide C, ICA - anticorpi anti insula pancreatica, anti GAD – anticorpi antiglutamic acid decarboxylase e anti IA2 – anticorpi antitirochinasi).

Per quanto concerne le eventuali forme secondarie (malattie pancreatiche, endocrinopatie, glucocorticoidi, antidepressivi, beta-agonisti e altri), generalmente la patologia primitiva è già nota. Nel caso ciò non fosse ed esistesse un sospetto, si indirizzeranno gli esami in tal senso.

L'attuale nosografia del diabete lo classifica in:

Diabete tipo 1

È causato da distruzione β -cellulare, su base autoimmune o idiopatica, ed è caratterizzato da una carenza insulinica assoluta (la variante LADA, *Latent Autoimmune Diabetes in Adult*, ha decorso lento e compare nell'adulto).

Diabete tipo 2

È causato da un deficit parziale di secrezione insulinica che in genere progredisce nel tempo, ma che non porta quasi mai a una carenza assoluta di ormone e che si instaura spesso su una condizione, più o meno severa, di insulino-resistenza su base multifattoriale.

Diabete gestazionale

Nella maggior parte dei casi è causato da difetti funzionali analoghi a quelli del diabete tipo 2, viene diagnosticato per la prima volta durante la gravidanza e in genere regredisce dopo il parto per poi ripresentarsi talvolta a distanza di anni con le caratteristiche del diabete tipo 2. Tuttavia rientrano in questa categoria nosografica tutti i casi di diabete mellito esorditi in corso di gravidanza.

Diabete monogenico

È causato da difetti genetici singoli che alterano secrezione e/o azione insulinica (es. MODY – Maturity Onset Diabetes of the Young) diabete lipoatrofico, diabete neonatale).

Diabete secondario

È conseguenza di patologie che alterano la secrezione insulinica (es. pancreatite cronica o pancreatectomia, emocromatosi) o l'azione insulinica (es. acromegalia o ipercortisolismo) o dipende dall'uso cronico di farmaci (es. steroidi, antiretrovirali, antirigetto) o dall'esposizione a sostanze chimiche.

Valutazione iniziale del paziente affetto da DMT2

Per mettere in atto un approccio integrato di gestione della malattia, idoneo al trattamento di una patologia ad evoluzione cronica, le persone affette da diabete devono ricevere le cure da parte del Medico di Medicina Generale e – quando indicato - del team diabetologico.

La prima valutazione di un paziente diabetico deve comprendere una visita medica completa, estesa anche alla ricerca di complicanze croniche della malattia già in atto ed esami laboratoristici, volti a definire le condizioni cliniche generali del paziente.

Anamnesi familiare

Familiarità per diabete, obesità, ipertensione arteriosa, dislipidemia, malattie cardiovascolari, altre malattie endocrine

Anamnesi fisiologica

- Attività fisica praticata
- Stile di vita e fattori culturali, psicosociali, educativi ed economici che possono influenzare la gestione del diabete
- Utilizzo di tabacco, alcolici, sostanze stupefacenti
- Valutazione delle abitudini alimentari e dello stato nutrizionale, anamnesi ponderale, crescita negli adolescenti
- Contraccezione, anamnesi sessuale e della riproduzione

Anamnesi patologica remota

- Storia e terapia di altre patologie, incluse quelle endocrine e i disturbi del comportamento alimentare
- Fattori di rischio cardiovascolare: fumo, ipertensione, obesità, dislipidemia

- Valori precedenti di glicemia e HbA1c, Colesterolo Totale ed HDL, Trigliceridi, Esame Urine
- Presenza, gravità e cause di complicanze acute, come chetoacidosi e ipoglicemia

Anamnesi patologica prossima

- Sintomi in relazione alla diagnosi di diabete (poliuria, polidipsia, calo ponderale)
- Sintomi riferibili a patologie che possono causare diabete secondario (per es. emocromatosi, malattie pancreatiche)
- Infezioni precedenti o attuali, a carico di cute, piedi, denti o apparato genitourinario
- Sintomi delle complicanze del diabete, a carico di: occhi, reni, nervi periferici, apparato genitourinario (incluse le patologie sessuali), vescica, funzione gastrointestinale, cuore, apparato cardiovascolare, piedi
- Utilizzo di farmaci che possano interferire con i livelli glicemici
- Valutazione dei disturbi dell'umore

Esame obiettivo

- Altezza e peso, calcolo del BMI (IMC)
- Circonferenza addominale (punto massimo)
- Pressione arteriosa in clino e ortostatismo
- ⊖ Esame del cavo orale
- Palpazione tiroidea
- Semeiotica cardiaca e polmonare
- Palpazione addominale (per evidenziare epatosplenomegalia)
- Valutazione dei polsi con palpazione e auscultazione per la ricerca di eventuali soffi vascolari
- Esame dei piedi
- Esame della cute
- Esame neurologico per screening neuropatia periferica

Esami di laboratorio

- Emocromo con FL
- Glicemia a digiuno e HbA1c
- AST ed ALT
- Profilo lipidico completo (Colesterolo Tot, HDL, Trigliceridi, calcolo delle LDL)
- Creatinina plasmatica e calcolo GFR- filtrato glomerulare
- Esame completo delle urine
- Microalbuminuria su 1° campione del mattino

Esami strumentali

- ECG (se non disponibile un ECG recente di circa 6 mesi)
- Esame oftalmoscopico del Fundus

Automonitoraggio

Sintesi. L'automonitoraggio (A.) è molto diffuso nella pratica tra diabetici di tipo 2 che non fanno uso di insulina, perciò il p-PDTA ha accettato un compromesso con i **risultati della ricerca**. L'insieme di tali risultati (All. 4), per quanto non conclusivi, **dovrebbe portare a una sospensione nel rimborso a carico del SSN di una tecnologia con rendimenti bassi e incerti, costi finanziari e di tempo di medici e pazienti molto alti e un alto costo-opportunità** (se medici, infermieri e pazienti dedicano tempo ed energie all'A. non possono dedicarli ad altri interventi di provata efficacia e il SSN non può usare in altro modo le ingenti risorse finanziarie oggi impiegate per l'A.).

Il compromesso accettato per la prescrizione di presidi prevede:

- nessuna prescrizione se paziente in dietoterapia
- 25 strisce ogni 3 mesi se assume metformina o farmaci innovativi, che non danno ipoglicemia
- 25 strisce al mese se assume sulfaniluree o altri farmaci orali che inducono ipoglicemia

I pazienti andrebbero però onestamente informati di ciò che ad oggi è provato su possibili benefici, limiti, effetti avversi dell'A., anche considerando l'offerta di possibili alternative.

- 75 strisce al mese se insulina 1-2 iniezioni/die
- 150 strisce al mese se insulina più di 2 iniezioni/die
- 175 al mese per categorie particolari (gravidanza, sport agonistico, microinfusori).

L'istruzione all'automonitoraggio glicemico (A.) deve inserirsi in un programma educativo e richiede una consapevole responsabilizzazione dell'assistito, oltre che periodiche verifiche da parte del medico sull'affidabilità del paziente nell'utilizzo appropriato dello strumento di monitoraggio. I pazienti devono essere istruiti su come utilizzare i dati per modificare alimentazione, esercizio fisico e terapia farmacologica. Nel diabete di tipo 2 non insulino trattato non vi sono chiare prove della sua efficacia sul controllo glicemico, ma soprattutto non vi sono prove di benefici clinici, e ci sono indicazioni di effetti avversi.

L'A. è di fatto ampiamente diffuso tra i diabetici di tipo 2 che non fanno uso di insulina e ciò ha indotto ad accettare nella pratica un compromesso con i risultati della ricerca. Infatti l'insieme di tali risultati, presentati nell'Allegato 3, per quanto non conclusivi, dovrebbe portare a una sospensione nel rimborso a carico del SSN di una tecnologia con rendimenti bassi e incerti, con costi finanziari e di tempo di medici e pazienti molto alti e con un costo-opportunità elevato (se medici, infermieri e pazienti dedicano tempo ed energie all'A. non possono dedicarli ad altri interventi [ad es. per un counseling dietetico più intensivo, persuasivo ed *evidence based*, per prescrivere e monitorare l'effettuazione di esercizio fisico, per attuare programmi strutturati di disassuefazione dal fumo ...] e il SSN non può usare in altro modo le ingenti risorse finanziarie oggi utilizzate per l'A.).

Dato che l'A. è estesamente in atto, non sarà facile toglierlo a chi lo sta usando, ma, in attesa di migliori risposte dalla ricerca, sarebbe etico riservarlo a carico del SSN solo per quei contesti dove si possano garantire supporti educazionali e di feed-back almeno pari per intensità e frequenza a quelli messi in atto nella ricerca di Franciosi e Nicolucci di cui all'Allegato 3.

E comunque tutti i pazienti andrebbero onestamente informati di ciò che è ad oggi provato su possibili benefici, limiti, effetti avversi dell'A., anche considerando l'offerta di possibili alternative.

Tali conclusioni non sono modificate nel loro significato clinico nemmeno dai risultati del recente studio PRISMA (v. Nota in Allegato).

La prescrizione di presidi per diabetici, quando ritenuta opportuna, deve essere effettuata di norma secondo le linee guida regionali. Il tavolo di lavoro ritiene comunque di dare le seguenti indicazioni aggiuntive:

- nessuna prescrizione se pz in dietoterapia
- 25 strisce ogni 3 mesi se paziente assume metformina o farmaci innovativi, che non provocano ipoglicemia
- 25 strisce al mese se paziente assume sulfaniluree o altri farmaci orali che inducono ipoglicemia
- 75 strisce al mese se insulina 1-2 iniezioni al giorno
- 150 strisce al mese se insulina più di 2 iniezioni al giorno
- 175 al mese per categorie particolari (gravidanza, sport agonistico, microinfusori)

Allegato 4: Indicazioni per la prescrizione dei presidi, la stesura del Piano terapeutico annuale e la relativa autorizzazione + Modulo prescrizione

Allegato 5: Automonitoraggio in ASL di Milano: dati di consumo

Obiettivi terapeutici

I Target

Nel corso degli anni in sanità si è assistito a un progressivo abbassamento delle “soglie di normalità” per un gran numero di condizioni e questo fenomeno generale ha interessato anche il diabete, con glicemie ritenute patologiche negli anni '70 quando superavano 160 mg/dl, negli anni '90 da 140 mg/dl, nel 2000 da 126 mg/dl (*Bobbio M, 2010*); PAS considerate patologiche se ≥ 160 mmHg negli anni '70 e negli anni successivi se ≥ 140 , $\geq 130/80$ e persino $\geq 125/75$ nei pazienti con proteinuria; e così via.

Le prove derivanti da nuovi RCT e da revisioni sistematiche indipendenti di studi clinici validi stanno tuttavia rimettendo in discussione target terapeutici indicati da gran parte delle Linee Guida tuttora adottate da importanti società scientifiche. Nelle pagine che seguono si riporteranno sia le posizioni degli “Standard italiani per la cura del diabete di tipo 2” (AMD-SID, edizione 2011 per la medicina generale italiana a cura della SIMG, d’ora in avanti *Standard SIMG 2011*), sia le prove, spesso discordanti dagli Standard SIMG, reperite da studi clinici validi e da loro revisioni e metanalisi, **per consentire ai MMG cui il percorso PDTA è destinato di prendere in scienza e coscienza decisioni completamente informate.**

NB: dopo che il Gruppo di lavoro aveva concordato le suddette formulazioni è stato pubblicato il *Position Statement* di ADA e EASD (*Inzucchi SE, 2012*) che converge in larga misura con le raccomandazioni sopra espresse.

Target Glicemici

Sintesi. Gli Standard SIMG 2011 chiedono “per tutti una glicata <7% (e <6,5% in singoli pazienti)”. Invece le prove disponibili (All. 7) consentono di affermare che nei diabetici di tipo 2:

- ad oggi solo con dieta e modifiche di stile di vita sembra sicuro puntare a target <7% di glicata
- é appropriato puntare a glicata $\leq 7\%$ con dieta e stile di vita + metformina nei diabetici di nuova diagnosi
- per la maggior parte dei pazienti l'intensificazione della terapia con l'aggiunta di altri farmaci si può considerare - ottimizzate le dosi metformina – se le glicate sono elevate, con l'obiettivo di portarle tra 7 e 7,9%. Se c'è diabete di lunga durata, limitata aspettativa di vita e/o complicanze micro- o macrovascolari avanzate sono appropriati target meno stringenti
- l'uso di insulina va considerato in pazienti selezionati con glicata >8%, quando altri farmaci orali siano controindicati e ulteriori correzioni dello stile di vita non siano sufficienti o applicabili
- le conoscenze in proposito sono in evoluzione, ma per ora le condotte prudenti sopra suggerite sono coerenti con il complesso delle prove e gli scostamenti dovrebbero comportare una chiara informazione degli interessati sulle incertezze in merito ai possibili benefici e sui problemi di sicurezza.

Obiettivi di controllo glicemico da ottenere negli adulti (Standard Italiani per la cura del diabete mellito 2009-10; Standard SIMG 2011):

(Standard of medical care in Diabetes – 2012)

Tali Standard sono sostanzialmente riproposti dagli Standard ADA (ADA 2012)

Controllo Glicemico (mg/dL)

HbA1c: <7%

glicemia pre-prandiale 70-130

picco glicemico post-prandiale <180

(misurato dopo 2 ore dal pasto). Valori post-prandiali <140 sono perseguibili nel diabete di tipo 2

Revisione dei target di Hb glicata nei diabetici di tipo 2

Standard SIMG 2011

a partire da pag. 20 del documento Standard SIMG 2011 e poi a seguire a pag. 24, 25 (per almeno due volte), 28 (per altre 6 volte), 29 (altre 3 volte), **chiedono “per tutti una glicata <7% (e <6,5% in singoli pazienti)”**

Molta ricerca primaria valida rimette però in discussione il target glicemico di <7% di glicata per la maggior parte dei diabetici trattati farmacologicamente in monoterapia con metformina (o sulfoniluree) e ancor più per chi è trattato con due o più farmaci orali o - a maggior ragione – anche con farmaci iniettivi.

⇒ **Le prove disponibili (Allegato 6) consentono di affermare che nei diabetici di tipo 2:**

- al momento solo attraverso la dieta e modifiche dello stile di vita sembra sicuro puntare a target < 7% di glicata

- è appropriato puntare a una glicata $\leq 7\%$ con dieta e stile di vita + metformina nei diabetici di nuova diagnosi
- per la maggior parte dei pazienti l'intensificazione della terapia con l'aggiunta di altri farmaci può essere considerata – dopo aver ottimizzato le dosi di metformina (a 2 g/die, se tollerata) in presenza di glicate elevate, con l'obiettivo di portarle tra 7 e 7,9%. Per pazienti con diabete di lunga durata, limitata aspettativa di vita e/o complicanze micro- o macrovascolari avanzate sono appropriati target meno stringenti
- l'uso di insulina deve essere considerato attentamente in pazienti selezionati in presenza di glicate $> 8\%$, quando altri farmaci orali siano controindicati e ulteriori correzioni dello stile di vita non siano sufficienti o applicabili
- le conoscenze in proposito sono in evoluzione, ma al momento le condotte prudenti sopra suggerite sono coerenti con il complesso delle prove e gli scostamenti dovrebbero comportare una chiara informazione degli interessati sulle incertezze in merito ai possibili benefici e sui problemi di sicurezza.

Target Pressori

Sintesi. Gli Standard SIMG 2011 pongono “come obiettivo valori di PA $<130/80$ mmHg. I pazienti con PAS 130-139 o PAD 80-89 mmHg devono modificare lo stile di vita per un massimo di 3 mesi poi, se gli obiettivi di cui sopra non sono stati raggiunti, iniziare terapia farmacologica”.

Invece le prove disponibili consentono di affermare:

- per ora sembra sicuro puntare a target “ottimali” di PA solo attraverso modifiche dello stile di vita e dieta (senza stressare la riduzione del sodio alimentare)
- puntare a una PAS <140 mm Hg con dieta e stile di vita + (se non basta) terapie antipertensive di prima linea (ACE-i equivalente a dose standard o/e clortalidone o indapamide a bassa dose)
- per gran parte dei pazienti intensificare la terapia antipertensiva con l'aggiunta di altri farmaci non sembra giustificato se la PAS è a <140 mmHg; si può intensificare, ottimizzati i farmaci di prima linea, in presenza di PAS più elevate, con l'obiettivo di portarle a ≤ 135 mm Hg (e forse ≤ 150 mm Hg nei grandi anziani)
- non ci sono prove che target <130 mm Hg di PAS con farmaci diano nell'insieme maggiori benefici in mortalità totale o eventi avversi gravi/SAE totali, anzi possono esporre a maggiori rischi rispetto a target da >130 a 135 mm Hg
- la qualità di vita è peggiorata in modo lieve ma statisticamente significativo con terapia intensiva vs standard della PA nei diabetici
- le conoscenze sono in evoluzione, ma per ora le condotte prudenti suggerite sono coerenti con il complesso delle prove e gli scostamenti dovrebbero comportare chiara informazione degli interessati sulle incertezze in merito ai possibili benefici e ai problemi di sicurezza.

Obiettivi di controllo pressorio da ottenere negli adulti (Standard Italiani per la cura del diabete mellito 2009-10; Standard SIMG 2011):

Controllo pressorio (mmHg)

Pressione arteriosa $<130/80$

Un obiettivo $<125/75$ è raccomandato nei soggetti diabetici con proteinuria $> 1\text{g/die}$

Revisione dei target pressori nei diabetici di tipo 2

Standard SIMG 2011

al paragrafo 4 del documento Standard SIMG 2011 su "Ipertensione e suo trattamento" pongono "come obiettivo valori di PAS <130 e di PAD <80 mmHg (supportati dallo studio HOT" – ndr: dove però la mortalità totale è stata in tendenza maggiore del 7% nel braccio con trattamento più intensivo), "con raccomandazione <125/75 mmHg nei diabetici con proteinuria >1 g/die". Inoltre "I **pazienti con PAS 130-139 o PAD 80-89 mmHg devono modificare lo stile di vita e seguire terapia comportamentale per un massimo di 3 mesi poi, se gli obiettivi** (di cui sopra) **non sono stati raggiunti, iniziare una terapia farmacologica**"

Una serie di lavori scientifici, tuttavia, rimette in discussione per i diabetici i target pressori di <130/<80 mm Hg, e di <125/<75 mmHg in presenza di proteinuria. (Allegato 7)

⇒ Le prove disponibili consentono di affermare che nei diabetici di tipo 2:

- al momento sembra sicuro puntare a target "ottimali" di PA solo attraverso modifiche dello stile di vita e dieta (anche in quest'ultimo caso, senza troppo stressare la riduzione del sodio alimentare – *Percorso PDTA per il paziente con scompenso cardiaco di ASL-AA.OO.-MG di Milano*)
- è appropriato puntare a una PAS <140 mm Hg con dieta e stile di vita + (se non basta) terapie antipertensive di prima linea (ACE-inibitore equivalente a dose standard o/e diuretico di tipo tiazidico come clortalidone o indapamide a bassa dose). Per la confutazione dei pregiudizi relativi all'uso di prima linea di diuretici di tipo tiazidico nei diabetici l'ASL rimanda agli allegati ai *Percorsi PDTA per il paziente con Ipertensione 2009 e per il paziente con Scompenso Cardiaco 2011, di ASL-AA.OO. –Medicina Generale di Milano*
- per gran parte dei pazienti l'intensificazione della terapia antipertensiva con l'aggiunta di altri farmaci non sembra giustificata se la PAS si trova a <140 mm Hg; l'intensificazione può essere attuata, dopo aver ottimizzato l'impiego dei farmaci di prima linea, in presenza di PAS più elevate, con l'obiettivo di portarle a ≤135 mm Hg (e forse ≤150 mm Hg nei grandi anziani - *Percorso PDTA per il paziente con ipertensione di ASL-AA.OO.-MG di Milano*)
- non ci sono prove che target <130 mm Hg di PAS ottenuti con terapie farmacologiche diano complessivamente maggiori benefici (in termini di mortalità totale o eventi avversi gravi/SAE totali, anzi possono esporre a maggiori rischi) rispetto a target da >130 a 135 mm Hg (*Bangalore S, 2011*)
- neppure la qualità di vita migliora, anzi peggiora in modo statisticamente significativo (anche se non clinicamente rilevante) con trattamento intensivo vs standard della PA nei diabetici (sulla base dello studio *ACCORD. O'Connor PJ et al, 2012*)
- le conoscenze in proposito sono in evoluzione, ma al momento le condotte prudenti sopra suggerite sono coerenti con il complesso delle prove e gli scostamenti dovrebbero comportare una chiara informazione degli interessati sulle incertezze in merito ai possibili benefici e ai problemi di sicurezza.

Target di colesterolemia

Sintesi. Gli Standard SIMG 2011 pongono “l’obiettivo terapeutico minimo, per tutti i diabetici di cLDL <100 mg/dl. Nei diabetici con malattia CV un cLDL <70 mg/dl può essere un obiettivo opzionale”.

E ancora: “nei diabetici ... con età >40 anni e ≥1 fattore di rischio CV i farmaci ipolipemizzanti vanno aggiunti allo stile di vita indipendentemente dal valore del cLDL”.

Invece le prove da RCT in molti casi non supportano target così spinti (All. 9).

I target di colesterolemia invocati per i diabetici di tipo 2, legittimi in base alla nuova Nota 13 AIFA (come minimo cLDL <100 mg/dl, per tutti), difficilmente ottenibili anche con trattamenti molto aggressivi, non sembrano sostenuti da forti prove a prescindere da altri fattori di rischio. In particolare le prove sono conflittuali in soggetti con cLDL non alto e carenti in diabetici con cLDL basso o intermedio con il calcolatore del Progetto Cuore. Pertanto l’esposizione per decenni a statine di pazienti diabetici con cLDL non alto e a basso RCCV (dunque con lunga aspettativa di vita) deve bilanciare i benefici attesi per alcuni contro effetti avversi noti diffusi e sottovalutati e contro lo stesso rischio di aggravare il diabete.

Comunque non ha senso usare omega-3 in cps, inefficaci in prevenzione primaria e secondaria. Anche per trigliceridemie >500 mg/dl lo stile di vita fornisce valide alternative all’uso di cps di omega-3.

Obiettivi di controllo colesterolemico da ottenere negli adulti (Standard Italiani per la cura del diabete mellito 2009-10; Standard SIMG 2011):

Controllo lipidico (mg/dL)

Colesterolo LDL <100 mg/dl (ma nei diabetici con malattia cardiovascolare e fattori multipli di rischio cardiovascolare non correggibili, valori <70 mg/dl possono rappresentare un obiettivo terapeutico opzionale)

Trigliceridi <150 mg/dl *

Colesterolo HDL >40 mg/dl nei maschi e >50 mg/dl nelle donne

Colesterolo Non-HDL <130 mg/dl [Non-HDL= Col TOT - HDL]

*in pazienti con TG>200 mg/dl utilizzare il colesterolo Non-HDL

Revisione dei target di colesterolemia LDL nei diabetici di tipo 2

Standard SIMG 2011

al paragrafo 3 del documento Standard SIMG 2011 su “Dislipidemia e suo trattamento” pongono “l’obiettivo terapeutico da raggiungere (minimo, per tutti i diabetici) di cLDL <100 mg/dl. Nei diabetici con malattia CV un cLDL <70 mg/dl può rappresentare un obiettivo opzionale”.

E ancora: “nei diabetici a elevato rischio CV, cioè con presenza di malattie CV o età >40 anni e ≥1 fattore di rischio CV (cioè praticamente *in tutti*) i farmaci ipolipemizzanti vanno aggiunti allo stile di vita indipendentemente dal valore del cLDL”.

E per finire: “nei diabetici <40 anni e nessun fattore aggiuntivo di rischio CV statine in aggiunta allo stile di vita sono indicate per valori di cLDL >130 mg/dl, con l’intento di raggiungere ... cLDL 100 mg/dl”.

In aggiunta, la nuova Nota 13 dell’AIFA legittima simili prescrizioni a rimborso del SSN, prevedendo per i diabetici senza eventi CV un target di cLDL <100 mg/dl (e <70 mg/dl in presenza di eventi CV).

⇒ **Le prove desumibili dai RCT, tuttavia, in molti casi non supportano target così spinti (Allegato 8)**

I target di colesterolemia invocati per i diabetici di tipo 2 e legittimati dalla nuova Nota 13 dell'AIFA (come minimo cLDL <100 mg/dl, per tutti), difficilmente ottenibili anche con trattamenti molto aggressivi, non sembrano sostenuti da forti prove a prescindere da altri fattori di rischio e in particolare le prove sono conflittuali in soggetti con cLDL non elevato e carenti in diabetici con cLDL basso o intermedio con il calcolatore del Progetto Cuore (Allegato 9).

Pertanto l'esposizione per decenni a statine di pazienti diabetici con cLDL non elevato e a basso R CCV (dunque con lunga aspettativa di vita) deve bilanciare i benefici attesi per alcuni contro effetti avversi noti diffusi e sottovalutati (*Hippisley-Cox J, 2010*) e contro lo stesso rischio di aggravare il diabete.

In ogni caso non ha senso utilizzare omega-3 in cps (*ORIGIN, 2012; PDTA ASL di Milano-Ospedali-Territorio per il paziente con Scompensato Cardiaco. Dicembre 2011*) e l'uso di tali supplementi non è raccomandato per la prevenzione primaria (*ASL ... PDTA Raccomandazioni ... nelle ipercolesterolemie non corrette dalla sola dieta. 1988*), né secondaria (revisioni sistematiche di *Kwak SM, 2012; Rizos EC, 2012*).

Anche per trigliceridemie >500 mg/dl lo stile di vita fornisce valide alternative all'uso di cps di omega-3 per un efficace controllo della trigliceridemia (*Pillola di BPC 90, febbraio 2012*).

Il pesce grasso (salmone, l'economico pesce azzurro) veicola omega-3 in modo molto più efficiente delle cps: per lo stesso effetto basta un quantitativo minore per l'EPA e ancor più per il DHA. L'EPA si forma nel corpo a partire dall'acido α -linolenico di vari vegetali (noci, spinaci, semi di lino, soia e, meno, altri legumi), per un'adeguata quantità di DHA bastano già 10-20 g di salmone al dì (in pratica un piatto/sett. – *Visioli F et al, 2003*).

Chi ha TG >500 mg/dl, per cui si consigliano 3 cps di omega-3 al dì, dovrà in alternativa introdurre **3-4 piatti di pesce a settimana**.

Altre efficaci misure (*AHA Scientific Statement, Circulation 2011*):

- **ridurre peso** corporeo (una perdita del 5-10% riduce i TG del 20% o più); **zuccheri semplici aggiunti e di cibi ad alto indice glicemico** (*Pillola di ES 44-45, gennaio-febbraio 2009*) (riduzione di TG di un altro 10-20%); **fruttosio** (in pratica **abolire bibite zuccherate**); **bevande alcoliche**
- **aumentare fibra e cereali e pane integrali, legumi, verdura, e l'attività fisica.**

Per altro, i rischi dei TG sono stati sopravvalutati, e rispetto a vecchie raccomandazioni (portarla con farmaci a <200 mg/dl), le nuove si preoccupano soprattutto di livelli >500.

Terapia nel paziente diabetico di tipo 2

Sintesi.

- 1) anzitutto prescrivere modifiche appropriate di stile di vita (dieta **vegana** oppure **mediterranea** correttamente impostata, **attività fisica**, **cessazione dal fumo**) implementandole sistematicamente
- 2) ottimizzare le dosi di **metformina** (2 g/die, salvo reali controindicazioni)
- 3) **non aggiungere un secondo farmaco a metformina se l'HB glicata si mantiene <7% nei neo diagnosticati e per gli altri ≤7,5%, né di regola insulina se l'Hb glicata si mantiene <8% con terapie orali**
- 4) per chi richieda un'associazione, **gliclazide** equivalente a rilascio prolungato è scelta ragionevole (per efficacia e sicurezza a medio termine). **Repaglinide** può essere un'opzione alternativa in caso di ipoglicemie postprandiali tardive con la sulfonilurea, o nell'IRC. Ciò finché non ci saranno maggiori prove comparative su efficacia e sicurezza nel tempo per i principi attivi più recenti e molto più costosi, tra i cui effetti avversi non figura l'ipoglicemia
- 5) per la terapia dell'**ipertensione**, spesso presente, i farmaci di prima scelta sono ACE-i generici-equivalenti e diuretici come clortalidone o indapamide a bassa dose
- 6) per l'eventuale ipercolesterolemia si rimanda al p-PDTA in vigore per il paziente con ipercolesterolemia non corretta dalla sola dieta. In particolare, si raccomanda di **non aggiungere ezetimibe** alle statine, per l'assenza di vantaggi patient oriented nei RCT sinora pubblicati e di **non prescrivere omega-3 cps.**

Si comparano anche gli **effetti avversi** noti delle classi di **antidiabetici** e i **costi annui** di ciascuna terapia ipoglicemizzante, espressi in multipli della DDD di metformina (gliptine costano oltre 20 volte ed exenatide/liraglutide quasi 50 volte di più).

Il primo step terapeutico nel paziente diabetico tipo 2 è rappresentato dal mantenimento di un corretto stile di vita, rappresentato da una corretta alimentazione e da una efficace attività fisica.

TERAPIA MEDICA NUTRIZIONALE

La terapia medica nutrizionale riduce il rischio di diabete nelle persone sovrappeso e obese o con alterazioni glicemiche; favorisce il raggiungimento e il mantenimento di un appropriato controllo metabolico, glucidico, lipidico e pressorio; previene o ritarda lo sviluppo delle complicanze croniche del diabete.

L'alimentazione proposta è ricca di verdura, frutta fresca e secca oleosa, cereali integrali, legumi e semi, olio di oliva, moderatamente ricca di pesce e con latticini consumati soprattutto in forma di yogurt; ma povera di carne, soprattutto di carne rossa e trasformata, e di grassi saturi, tipici del grasso dei ruminanti, e trans (acidi grassi industrialmente idrogenati presenti in molti prodotti da forno e nelle frittiture industriali e dei fast-food); e povera di zuccheri e di bevande zuccherate. Tali caratteristiche rispecchiano una **dieta mediterranea** tradizionale e correttamente impostata. Il corrente elevato consumo di saccarosio e altri zuccheri aggiunti favorisce l'incremento ponderale, l'insulino-resistenza e l'ipertrigliceridemia. I dolcificanti acalorici (saccarina, aspartame, acesulfame K, sucralosio) non nutritivi, sono sicuri quando consumati in quantità giornaliere moderate.

Non esistono prove per raccomandare l'uso di alimenti "dietetici" per diabetici.

Il calo ponderale è raccomandato in tutti i pazienti diabetici in sovrappeso corporeo o obesi. In uno specifico trial, un importante calo di peso (del 15%) si è dimostrato in grado di normalizzare glicemia, Hb glicata e steatosi epatica, producendo la regressione di casi diagnosticati di diabete (*Lim E, 2011*). Una moderata riduzione dell'apporto calorico (300-500 Kcal/die) e un modesto incremento del dispendio energetico (100-300 Kcal/die)

permettono una lenta, ma progressiva riduzione del peso (0,45-0,90 kg/settimana). In studi specificatamente disegnati per testare queste ipotesi, un'alternativa che si è dimostrata mediamente più efficace e gradita (non richiedendo imposizione di restrizioni caloriche) è rappresentata da una **dieta vegana** (Barnard ND, 2006 // Turner-McGrievy GM, 2011), basata quasi unicamente su cibi vegetali, o da una **dieta vegetariana a basso indice glicemico** (Jenkins DJA, 2008).

L'Allegato 10 riporta la descrizione di alcuni RCT che dimostrano la **superiorità nella terapia del diabete di una dieta** fortemente **basata sulla tradizione mediterranea** o di **diete vegane** o vegetariane, rispetto a diete basate sulle raccomandazioni delle Società scientifiche diabetologiche e cardiologiche USA (2006, 2009, 2011). Lo specifico Ricettario, parte integrante di questo PDTA, riporta schemi dietetici e Ricette appropriate e di buona accettabilità.

Per altro, da molto tempo è stato dimostrato in studi clinici il potenziale di una dieta molto ricca di fibra alimentare e carboidrati complessi e povera di grassi nel controllare i parametri metabolici e ridurre/eliminare la necessità di farmaci, con piena persistenza a 2-4 anni (es. Barnard RJ, 1983 / Story L, 1985).

ATTIVITÀ FISICA

Diversi studi clinici condotti in diabetici tipo 2 hanno confermato il miglioramento del controllo glicemico durante programmi di attività fisica aerobica, contro resistenza e in associazione.

Al fine di migliorare il controllo glicemico, favorire il mantenimento di un peso corporeo ottimale e ridurre il rischio di malattia cardiovascolare si consigliano correntemente almeno 150 minuti/settimana di attività fisica aerobica di intensità moderata. L'attività fisica dovrebbe essere distribuita in almeno 3 giorni/settimana, cercando di evitare più di 2 giorni consecutivi senza attività.

In realtà vi sono forti indicazioni che anche quantità inferiori di attività fisica siano comunque protettive dalla mortalità totale, oltre che dal diabete, rispetto a una completa sedentarietà (Chi pang Wen, 2011), ed è in fase di progettazione un RCT internazionale di verifica della superiorità, rispetto alle cure correnti, di attività fisica prescritta dal medico di famiglia, con fornitura di pedometri e l'obiettivo di 3.000 passi al giorno (15.000/sett., personalizzabile), che coinvolga anche i MMG di Milano.

Nei diabetici tipo 2 l'esercizio fisico contro resistenza ha dimostrato di essere efficace nel migliorare il controllo glicemico, così come la combinazione di attività aerobica e contro resistenza. Per ridurre il rischio di ipoglicemie dopo l'allenamento, nel diabete di tipo 1, la miglior sequenza nelle combinazioni è risultata (Yardley JE, 2012) iniziare con esercizi di rinforzo muscolare e terminare con attività aerobica, rispetto alla successione inversa, che dà una minor stabilità glicemica.

Prima dell'avvio di un'attività fisica di intensità superiore alla camminata veloce è necessario escludere condizioni a elevato rischio cardiovascolare (in particolare l'ipertensione non controllata) e la presenza di complicanze che controindicano la pratica di alcuni esercizi, per l'elevato rischio di evoluzione della patologia stessa.

Si ricorda infine che due ampi studi di coorte, su oltre 240 mila statunitensi e 220 mila australiani (Matthews CE, 2012 / van der Ploeg HP, 2012), hanno mostrato che attività sedentarie come le ore a guardare la TV (USA) o in posizione seduta per qualsiasi motivo (Australia) sono linearmente associate a un maggior rischio di mortalità, indipendentemente dal numero di ore dedicate all'attività fisica (che si confermano protettive).

Allegato 10: Slide su prescrizione dell'esercizio fisico (Dr. Conti - Ist. Auxologico)

TERAPIA FARMACOLOGICA *

* In generale i farmaci vanno indicati con la denominazione comune internazionale e non con nomi commerciali.

E' necessario un adeguato controllo della glicemia (vedi capitolo sui target di Hb glicata) al fine di ridurre il rischio di insorgenza o peggioramento delle complicanze microvascolari e per ridurre il rischio delle complicanze macrovascolari.

Il farmaco di prima scelta per il trattamento dei diabetici tipo 2 è la metformina, sia in presenza di sovrappeso che di normopeso.

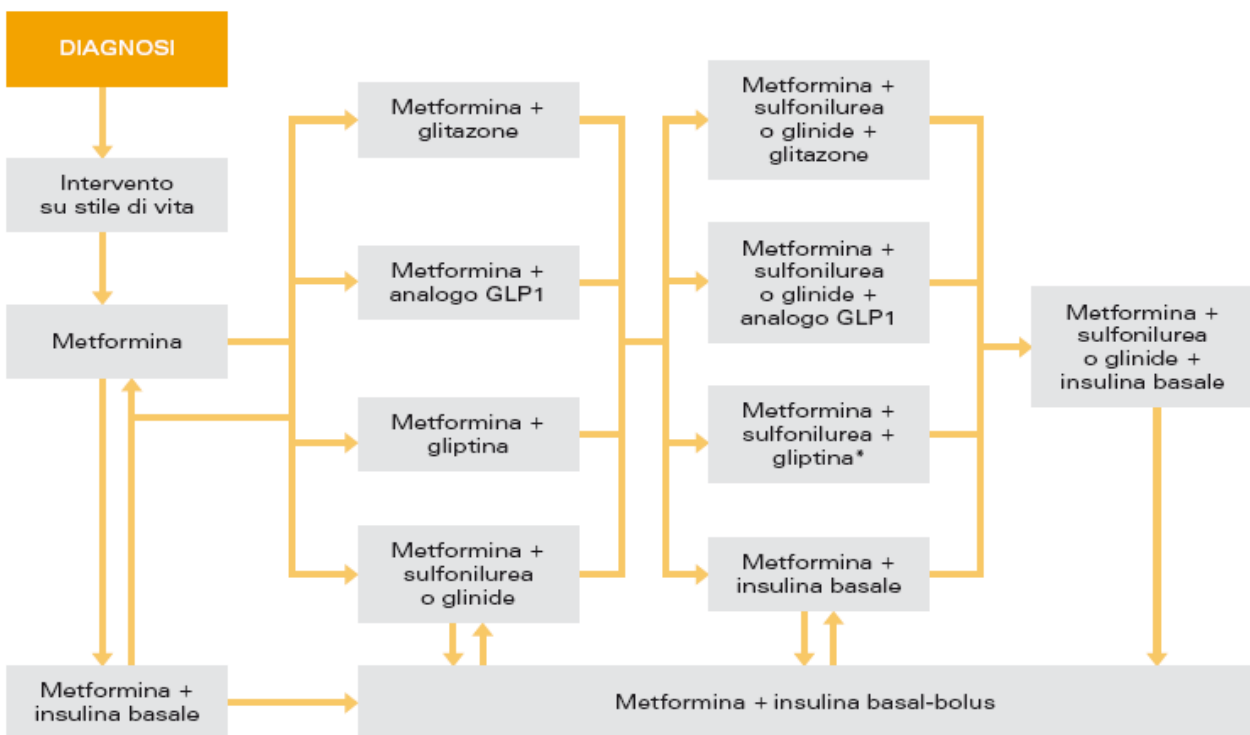
Quando il controllo della glicemia non è soddisfacente nonostante il continuo impegno ad adeguare dieta e stile di vita e l'ottimizzazione delle dosi di metformina, è consigliata l'associazione di un secondo farmaco tra cui secretagoghi, con preferenza verso gliclazide (o eventualmente repaglinide che, rispetto a metformina, non hanno mostrato di aumentare la mortalità totale o cardiovascolare come altre sulfoniluree - *Schramm TK, 2011*), o pioglitazone, con particolare attenzione al profilo rischio-beneficio, ai dati sulla sicurezza a medio-lungo termine, al rapporto costo-efficacia.

L'inibitore della α -glucosilasi acarbose può essere preso in considerazione soprattutto in caso di iperglicemia postprandiale e nei pazienti intolleranti ad altri farmaci.

Le dosi dei farmaci possono essere incrementate verificando il controllo metabolico a intervalli definiti per mantenere l'Hb glicata entro limiti accettabili.

La flow-chart **di seguito** riportata rappresenta la posizione ufficiale delle principali Società scientifiche diabetologiche italiane (AMD-SID. Standard italiani per la cura del diabete mellito 2009 e 2010). Il documento è tuttavia in fase di revisione. Si tenga conto anche del *Position Statement* di ADA ed EASD (*Inzucchi SE, giugno 2012*)

Flow-chart per la terapia del diabete mellito di tipo 2.



Alla luce di un'analisi delle più recenti prove scientifiche e dei costi/efficacia, si evidenziano tuttavia le considerazioni che seguono.

Una recente revisione sistematica di alta qualità dell'ACP/American College of Physicians (Qaseem A, 2012) ha valutato tutta la letteratura scientifica su efficacia e sicurezza comparative dei farmaci ipoglicemizzanti orali, giungendo alle seguenti conclusioni:

1) in pazienti con diagnosi di diabete di tipo 2 in cui modificazioni dello stile di vita che includano dieta, esercizio fisico e perdita di peso non ottengano un adeguato miglioramento dell'iperglicemia, aggiungere un ipoglicemizzante orale

2) iniziare con una monoterapia con metformina

3) quando le modificazioni dello stile di vita e la monoterapia con metformina (alla massima dose tollerata – ndr. possibilmente 2 g per la maggior parte dei pazienti e per alcuni 2,5 g) non consentono un controllo dell'iperglicemia, aggiungere un secondo ipoglicemizzante. Le prove non consentono di affermare quale sia migliore.

La revisione fornisce tuttavia confronti e tabelle comparative che possono orientare la scelta.

Efficacia pratica su esiti clinici *patient oriented* a lungo termine: è difficile trarre conclusioni su mortalità totale, morbosità e mortalità cardiovascolare (CV) ed esiti microvascolari per la bassa qualità o l'insufficienza delle prove disponibili.

In 5 RCT e 11 studi osservazionali di confronto diretto metformina è risultata associata con minor mortalità totale e CV rispetto alle sulfoniluree e in un RCT è stata associata a una minor morbosità CV rispetto alla sua combinazione con sulfoniluree (di prima generazione).

[Ndr: tuttavia per metformina e, in minor misura, sulfoniluree vi sono prove di riduzione della mortalità totale e CV a medio e lungo termine e per pioglitazone prove di riduzione della mortalità a breve-medio termine. (Quanto ai farmaci con meccanismo d'azione innovativo [inibitori DPP-4: sitagliptin, vildagliptin, saxagliptin, linagliptin; e analoghi del GLP-1: exenatide e liraglutide], suscitano molte speranze per il basso rischio di ipoglicemia, un'efficacia rispettivamente media o alta nella riduzione dell'Hb glicata ed effetti rispettivamente neutri o di riduzione del peso corporeo. I loro limiti sono al momento l'assenza di prove di esiti rilevanti e patient oriented, come riduzione di mortalità, morbosità e complicanze a lungo termine; la presenza di effetti avversi a breve-medio termine solo in parte noti e del tutto ignoti a lungo termine; e un costo da molto rilevante a estremamente elevato)

Tra le sulfoniluree, in particolare, gliclazide a rilascio prolungato a 30-120 mg/die è stata utilizzata nel braccio sperimentale a trattamento intensivo del grande RCT ADVANCE (ADVANCE Collaborative Group, 2008), associata di fatto a metformina in 3 pazienti su 4, e in 5 anni ha ottenuto una tendenziale riduzione della mortalità totale (HR 0,93) e una significativa riduzione di nefropatia (HR 0,79), pur aumentando i casi di ipoglicemia grave rispetto al gruppo di controllo con terapia standard (HR 2,7% vs 1,5%).

Tale esito grave e contraddittorio è stato sorprendentemente attribuito "al caso" o del tutto scotomizzato anche nelle metanalisi Cochrane su metformina che non l'hanno incluso nell'analisi. **Non può tuttavia essere esteso a metformina in monoterapia**, che ha dato risultati positivi e ragionevolmente neppure a un'associazione di metformina con gliclazide (molto comune in ADVANCE).

Il merito della suddetta metanalisi (Boussageon R, 2012) è però di aver ricordato che va messo in conto un effetto sfavorevole quando metformina è abbinata alle tre sulfoniluree usate nell'UKPDS, che non andrebbero pertanto più impiegate.

Prove su esiti intermedi (in ogni cella è indicato il **farmaco** o l'**associazione con esito migliore nel confronto specifico**, in grassetto se le prove sono almeno moderate)

Confronti	Hb glicata	Peso/IMC	cLDL	cHDL	Trigliceridi
Metformina vs Glitazone	(metformina)	metformina	metformina	glitazone	non chiaro
Metformina vs Sulfonilur.	pari	metformina	metformina	pari	metformina
Metformina vs inib. DPP-4	metformina	metformina	metformina	pari	pari
Metformina vs glinide	(metformina)	non chiaro	non chiaro	non chiaro	non chiaro
Metformina vs agon.GLP-1	insufficiente	insufficiente	insufficiente	insufficiente	insufficiente
Sulfonilur. vs Glitazone	pari	sulfonilurea	sulfonilurea	pioglitazone	pioglitazone
Met + sulf. vs Met + glit.	pari	Met + sulf.	Met + sulf.	Met + glit.	Met + glit.
Met + sulf. vs Met+glinide	non chiaro	non chiaro	non chiaro	pari	non chiaro
Met + sulf. vs Met + DPP-4 inib.	pari	Met + DPP-4 inib.	insufficiente	insufficiente	insufficiente
Met + sulf. vs Met+agon. GLP-1	non chiaro	Met + agon. GLP-1	insufficiente	insufficiente	insufficiente
Met+glinide vs Met + glit.	pari	non chiaro	Met+glinide	Met + glit.	pari
Met + glit. vs Met + DPP-4 inib.	pari	Met + DPP-4 inib.	insufficiente	insufficiente	Met+sitaglipt.
Met + glit. vs Met+agon. GLP-1	pari	Met+agon.G LP-1	non chiaro	Met + glit.	Met+agon.GL P-1

Prove su effetti avversi (in ogni cella è indicato il **farmaco con il maggior tasso di eventi avversi specifici** di quella colonna nel confronto indicato su ciascuna riga, in grassetto se le prove sono almeno moderate)

Confronti	Ipoglicemia	Eventi gastrointest.	Scompenso cardiaco	Pancreatite o colecistite	Fratture
Metformina vs Glitazone	pari	metformina	-	glitazone	glitazone
Metformina vs Sulfonilur.	sulfoniluree	metformina	Sulfoniluree	insufficiente	non chiaro
Metformina vs inib. DPP-4	pari	metformina	insufficiente	insufficiente	insufficiente
Metformina vs glinide	glinide	metformina	insufficiente	insufficiente	insufficiente
Metformina vs agon.GLP-1	insufficiente	insufficiente	insufficiente	insufficiente	insufficiente
Sulfonilur. vs Glitazone	sulfoniluree	pari	glitazone	insufficiente	glitazone

Nei confronti diretti, inoltre, le sulfoniluree hanno dato più ipoglicemie di inibitori DPP-4, agonisti GLP-1 e glinidi. E i glitazoni + metformina hanno dato più edemi maculari e più fratture di altri farmaci aggiunti a metformina

Per quanto riguarda i costi delle terapie, in considerazione delle frequenti variazioni di prezzi, la scelta del Gruppo di lavoro è stata di includere nell'Allegato 11 una Tabella sinottica di dosi, effetti medi su Hb glicata, costo annuo e principali effetti avversi (in progressivo ampliamento) di farmaci ipoglicemizzanti (*Federfarma 27-2-2012*), inserendola in Agor@sl con l'impegno dei componenti del Gruppo di lavoro di aggiornarla con progressive segnalazioni ai componenti ASL.

Qui ci si limita a ricordare i rapporti tra i costi annui al pubblico (aggiornati a Settembre 2012 e tenendo come riferimento il costo di 33 €/anno di 1500 mg di metformina):

- metformina generico-equivalente (1500 mg) riferimento
- gliclazide generico-equivalente (40 mg) circa la metà di metformina
- repaglinide generico-equiv. (0,5 mg ai 3 pasti) “ come “
- pioglitazone (15 mg) “ 8 volte più di “
- pioglitazone + metformina (30 mg+1700 mg) “ 12 “ “ “ “
- sita-, vilda- e saxagliptin (ai vari dosaggi) oltre 20 “ “ “ “
- exenatide e liraglutide (ai vari dosaggi) quasi 50 “ “ “ “

Per quanto riguarda gli effetti su peso e ipoglicemie (*Phung OJ, 2010*), sulfoniluree, glinidi e pioglitazone promuovono un aumento di peso, e le prime due classi anche ipoglicemie (glinidi meno ipoglicemie postprandiali di sulfoniluree – Inzucchi SE et al, Position Statement 2012), mentre acarbosio, inibitori DPP-4 e agonisti GPL-1 non danno ipoglicemia né aumento di peso, o addirittura lo riducono (agonisti GPL-1). Tuttavia altri effetti avversi di pioglitazone manifestatisi nella vigilanza post-marketing non lo fanno considerare tra i farmaci di prima scelta da parte delle Agenzie regolatorie (CHMP dell'EMA: “*vi sono alcuni pazienti che non possono essere adeguatamente trattati con*

altre terapie... Il profilo rischio-beneficio rimane positivo in una popolazione limitata di pazienti con diabete di tipo 2", 21 luglio 2011). Lo studio prospettico più ampio e valido ad oggi (Azoulay L, 2012), corregge le probabili sottostime da limiti metodologici di studi precedenti e conferma un aumento di rischio di cancro alla vescica di 2-3 volte nell'arco di 13->24 mesi d'uso, compatibile con l'aumento di quasi 3 volte in 3 anni nel RCT PROactive (Dormandy JA, 2005).

Inibitori DPP-4 e agonisti GPL-1 presentano altri effetti avversi (Elashoff M, 2011), solo in parte conosciuti e del tutto ignoti nel lungo periodo, che consigliano prudenza nel loro utilizzo.

Le differenze di costo (anche al netto del minor automonitoraggio glicemico rispetto ai secretagoghi) sono molto rilevanti.

Farmaco di seconda linea da aggiungere a metformina. Altre raccomandazioni terapeutiche

1) verificare anzitutto di avere prescritto le modifiche appropriate dello stile di vita (comprese le prescrizioni di una dose adeguata di attività fisica gradita, di una dieta vegana o mediterranea correttamente impostate, di un programma strutturato di provata efficacia per la disassuefazione dal fumo se fumatore) e di averle implementate e rinforzate sistematicamente (evitando per altro rischiose supplementazioni vitaminiche – House AA, 2010)

2) verificare di avere ottimizzato trattamento e dosi di **metformina** (2 g/die, salvo reali controindicazioni*, spiegandone al paziente i provati vantaggi per la salute e come gestire/sopportare i frequenti, ma spesso non importanti, disturbi gastrointestinali)

* la classica controindicazione in pazienti con creatinemia $\geq 1,5$ mg/dl nei maschi e $\geq 1,4$ nelle donne è oggi considerata troppo restrittiva e si ritiene molto ragionevole utilizzare metformina fino a un GFR di 30 ml/min, con una riduzione della dose da 45 ml/min (NICE 2009 e Inzucchi SE et al ADA-EASD Position Statement 2012)

3) non aggiungere di regola un secondo farmaco a metformina se la HB glicata si mantiene $\leq 7\%$ nei neo diagnosticati e per gli altri $\leq 7,5\%$ (né di regola insulina se l'Hb glicata si mantiene $< 8\%$ con terapie orali. Per effetti avversi a lungo termine dell'insulina si veda l'Allegato 6)

4) in considerazione dei risultati di esito del RCT ADVANCE (relativamente migliori rispetto ad altri grandi RCT), dell'esperienza clinica e dei dati di sicurezza a medio termine maggiori rispetto a nuove classi di farmaci, e del costo contenuto, si considera **gliclazide equivalente a rilascio prolungato** una scelta ragionevole per gran parte dei diabetici che richiedano una farmacoterapia orale di associazione, fino a che non saranno disponibili maggiori e diverse prove sull'efficacia e sicurezza a lungo termine comparative per i principi attivi più recenti ed estremamente più costosi (v. Allegato 11). **Repaglinide** potrebbe essere un'opzione alternativa in pazienti soggetti a ipoglicemie postprandiali tardive con la sulfonilurea, o nella malattia renale cronica

5) per il **trattamento dell'ipertensione** frequentemente presente si rimanda alle considerazioni del capitolo sui target pressori. Per i farmaci di prima scelta (ACE-inibitori generici-equivalenti e diuretici di tipo tiazidico come clortalidone o indapamide a bassa dose) si rimanda alle argomentazioni *evidence based* di cui agli appositi capitoli del Percorso PDTA Ospedale-Territorio 2009 per il paziente con ipertensione arteriosa (nei diabetici e nei soggetti con sindrome metabolica), confermate e rafforzate nel *Percorso PDTA 2012 per il paziente con scompenso cardiaco*, capitolo sulla Prevenzione (con riferimento anche all'Allegato 1 sui farmaci di prima scelta nei diabetici, in "Allegati e approfondimenti")

6) per il **trattamento dell'eventuale ipercolesterolemia** si rimanda alle considerazioni del capitolo sui target colesterolemici e, per la scelta dei farmaci da preferire, al tuttora attuale

Percorso *PDITA Ospedale-Territorio per il paziente con ipercolesterolemia non corretta dalla sola dieta*. In particolare, valgono tuttora le raccomandazioni di non aggiungere ezetimibe alle statine, per l'assenza di vantaggi *patient oriented* nei RCT sinora pubblicati. E di non prescrivere capsule di omega-3, non indicate e sconsigliabili in prevenzione primaria e superflue anche in prevenzione secondaria in presenza di adeguata assunzione alimentare di pesce, noci e alcuni altri cibi, e delle altre terapie *evidence based* utilizzate nei RCT pubblicati dagli anni 2000 (Allegati 12 e 13).

Follow-up

Sintesi. Ha scopo di verificare:

- adesione alle indicazioni/prescrizioni sui corretti stili di vita e rinforzo educativo
- controllo glicemico
- controllo di altri fattori di rischio CV eventualmente presenti e individuare/trattare quelli di nuova insorgenza
- prevenire, diagnosticare e trattare complicanze acute e croniche.

Obiettivi di controllo accettabili in adulti con diabete di tipo 2:

Glicemico: HbA1c: <7% se ottenuta con sola dieta e stile di vita, ~7,5% se con l'aggiunta di metformina, ~7% in diabete di nuova diagnosi. Per pazienti con diabete di lunga durata, limitata aspettativa di vita e/o complicanze micro- o macrovascolari avanzate sono appropriati target meno stringenti

Lipidico: c-LDL <100-130 mg/dl (in base al livello di RCCV con calcolatore del Progetto Cuore ISS)

Pressorio: PA <135-140/≤85 mmHg

Frequenza: ogni 6-12 mesi (o in relazione a condizioni cliniche): glicemia a digiuno (ev. post-prandiale), Hb glicata, esame completo urine, peso corporeo, IMC, PA.

Altri esami annuali, o con frequenza da valutare.

Scopi generali di un follow-up:

- ⇒ **verifica dell'adesione alle indicazioni/prescrizioni sui corretti stili di vita e rinforzo educativo**
- ⇒ verifica del controllo glicemico
- ⇒ verifica del controllo degli altri fattori di rischio cardiovascolare eventualmente presenti e individuazione e trattamento di quelli di nuova insorgenza
- ⇒ prevenzione, diagnosi e trattamento delle complicanze acute e croniche.

Obiettivi di controllo accettabili* negli adulti con diabete di tipo 2:

Controllo Glicemico (mg/dL)	Controllo lipidico (mg/dL)	Controllo PA (mmHg)
<ul style="list-style-type: none"> • HbA1c: <7% se ottenuta con sola dieta e stile di vita • ~7,5% se con l'aggiunta di metformina • ~7% in diabete di nuova diagnosi • glicemia pre-prandiale 90-130 • picco glicemico post-prandiale <180 (misurato dopo 2 ore dal pasto) 	<ul style="list-style-type: none"> • Colesterolo LDL <100-130 (in base al livello di RCCV con calcolatore del Progetto Cuore) • Trigliceridi (preferibilmente) <150* • Colesterolo HDL >40 maschi e >50 donne • Colesterolo non-HDL <130 [non-HDL= Col TOT - HDL] <p>*in pazienti con TG>200 usare il colesterolo non-HDL</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Pressione arteriosa <135-140/≤85

* in merito al follow-up oggi effettivamente attuato nei confronti dell'intera popolazione di diabetici di una grande città italiana e alla discussione che ne è seguita, si veda anche *Giorda C et al. 2012* e *Nobili A et al. 2012*

Controlli clinici ed esami

Ogni 6-12 mesi (o più spesso in relazione alle condizioni cliniche e di stabilità del paziente)

- glicemia a digiuno (eventualmente anche post-prandiale)
- HbA1c
- esame completo urine
- peso corporeo, IMC
- pressione arteriosa
- (valutazione autocontrollo glicemia, solo nei casi in cui fosse prescritto)

Ogni anno

- Visita medica generale orientata alla patologia diabetica; particolare attenzione a: quanto sopra, più FC
- esame dei piedi (stato cutaneo)
- palpazione dei polsi periferici

Considerare anche (con frequenza da valutare):

- ricerca di soffi arteriosi addominali, femorali, carotidei
- riflessi osteotendinei
- ricerca di una ipotensione ortostatica
- esame della bocca
- esame della cute
- profilo lipidemico a digiuno (colesterolo, trigliceridi, HDL, LDL)
- creatininemia
- esame completo urine (proteinuria, ematuria e chetonuria) e uricemia
- esami epatici (AST, ALT, γGT)
- elettroliti plasmatici
- emocromo con formula
- ECG
- Doppler TSA

Visita oculistica con esame fundus (da ripetersi ogni 2 anni circa se normale)

Chi deve curare il diabetico

Per una cura efficace ed efficiente, è importante impostare uno schema organizzativo del processo assistenziale, con attenzione alla definizione di protocolli per la gestione del paziente diabetico e a un sistema di richiamo.

Il MMG si occuperà prevalentemente di curare pazienti diabetici di tipo 2 in buon compenso metabolico, ma non può escludere che i suoi assistiti diabetici in generale si riferiscano in prima istanza a lui.

Invia ai servizi di diabetologia pazienti diabetici:

- di tipo 1
- di tipo 2 con grave instabilità metabolica
- di tipo 2 con complicanze croniche (nefropatia, retinopatia, neuropatia, macroangiopatia) avanzate o rapidamente evolutive

Inviare temporaneamente ai servizi di diabetologia pazienti:

- con gravi patologie concomitanti in fase acuta
- con grave squilibrio metabolico intercorrente
- prima di interventi di chirurgia maggiore
- donne diabetiche in previsione di gravidanza o con diabete in gravidanza
- considerare il possibile invio di pazienti con complicanze iniziali e per ripetute glicemie a digiuno >180 mg/dl e/o HbA1c $> 8.0\%$ in determinazioni consecutive

Invio urgente (entro 72 ore) di pazienti con:

- scompenso metabolico grave
- ripetuti episodi di ipoglicemia
- ulcera del piede o gravi lesioni ischemiche o infettive degli arti inferiori.

Ricovero ospedaliero urgente (attraverso PS):

- chetoacidosi: segni clinici, glicemia > 250 mg/dL con chetonuria, emogasanalisi se possibile
- iperosmolarità non chetosica: compromissione stato mentale con iperglicemia grave (≥ 400 mg/dL)
- ipoglicemia grave con neuroglicopenia: glicemia < 50 mg/dL senza pronta risoluzione dei sintomi con trattamento
- complicanze cardiovascolari acute
- sepsi in gangrena diabetica
- ischemia critica degli arti inferiori.