

Università degli Studi di Genova



Scuola di Scienze Mediche e Farmaceutiche

Corso di Laurea in Medicina e Chirurgia

TESI DI LAUREA

“Il paziente diabetico non aderente ai controlli clinici: i risultati di uno studio condotto nel territorio dell’ASL4 Chiavarese”

Relatore: Prof. Andrea Stimamiglio

Candidato: Nicola Romano

Anno accademico 2013/2014

Sommario	
Introduzione	3
<u>I. IL DIABETE MELLITO</u>	
1. Definizione	4
2. Classificazione	4
3. Epidemiologia	7
3.1. Situazione in Italia	
3.2. Situazione mondiale	
3.3. Costi del diabete	
4. Omeostasi del glucosio	11
4.1. L'insulina	
5. Patogenesi e fisiopatologia	13
5.1. Patogenesi del diabete mellito di tipo 1 (DMT1)	
5.1. Patogenesi del diabete mellito di tipo 2 (DMT2)	
6. Anatomia patologica	16
7. Clinica	17
7.1. Clinica del diabete mellito di tipo 1 (DMT1)	
7.2. Clinica del diabete mellito di tipo 2 (DMT2)	
8. Diagnosi di diabete mellito	18
9. Prevenzione	20
10. Screening	21
11. Complicanze	22
11.1. Complicanze acute	
11.2. Complicanze croniche	
12. Controllo glicemico	42
12.1. Emoglobina glicata (HbA1C)	
12.2. Automonitoraggio della glicemia	
12.3. Obiettivi glicemici	
13. Terapia	45
13.1. Interventi sullo stile di vita	
13.2. Interventi farmacologici	
<u>II. OBIETTIVO DELLO STUDIO</u>	57
<u>III. MATERIALI E METODI</u>	58
<u>IV. RISULTATI E DISCUSSIONE</u>	61
<u>V. CONCLUSIONI</u>	96
Bibliografia	97

Introduzione

Il diabete mellito è una patologia molto diffusa in Italia, tanto che il numero di pazienti diabetici attualmente stimabili supera i tre milioni di persone, mantenendosi in costante crescita.

Il Medico di Medicina Generale è e deve essere la figura cardine della gestione integrata dei pazienti diabetici cronici. Il suo ruolo non va valutato soltanto per il suo contributo clinico-assistenziale ma anche per il "rapporto di fiducia" con il paziente che sta alla base del patto di cura che rappresenta l'elemento fondamentale per la realizzazione del percorso assistenziale e per la responsabilizzazione e la presa di coscienza del paziente. Egli è l'operatore che meglio conosce il paziente, le sue caratteristiche personali e socio-familiari, ed è in grado di gestirlo e curarlo tenendo conto di tutti gli aspetti terapeutici e dei suoi bisogni, compresi quelli non relativi alla patologia.

I compiti del MMG per ciò che concerne la patologia diabetica sono:

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

Non va dimenticato, nella gestione della patologia diabetica, il ruolo chiave svolto dallo stesso paziente, il quale ha i compiti di:

- Acquisire un ruolo attivo e centrale nella gestione della propria malattia.*
- Condividere il Piano di Cura e il calendario delle visite e degli incontri con l'MMG, il diabetologo e gli altri professionisti sanitari.*
- Acquisire competenze nella gestione della malattia, coerentemente con le proprie esigenze.*
- Partecipare alle attività di educazione strutturata. (1)*

Questo lavoro si propone di valutare il problema della scarsa aderenza ai controlli clinici dei pazienti diabetici a livello della Medicina Generale. L'aderenza del paziente a quanto prescritto e consigliato dal medico è infatti un elemento fondamentale soprattutto in una patologia cronica e dalle gravi complicanze come è il diabete.

I. IL DIABETE MELLITO

1. Definizione

Il diabete mellito, secondo la definizione dell' Organizzazione Mondiale della Sanità, è una malattia cronica caratterizzata dalla presenza di elevati livelli di glucosio nel sangue (iperglicemia) e dovuta ad un'alterata quantità o funzione dell'insulina. L'insulina (prodotta dal pancreas) è l'ormone che consente al glucosio l'ingresso nelle cellule e il suo conseguente utilizzo come fonte energetica. Quando questo meccanismo è alterato, il glucosio si accumula nel circolo sanguigno con conseguente iperglicemia.

Il diabete mellito porta, a lungo termine, allo sviluppo di complicanze a carico di vari organi e apparati che sono causa di disabilità e di elevata mortalità e morbilità (2).

2. Classificazione del diabete mellito

La classificazione del diabete mellito include quattro classi (3):

- I. Diabete mellito di tipo 1** (caratterizzato dalla distruzione delle betacellule, di solito porta ad una insulino-deficienza assoluta). Ha due forme:
 - Immunomediato (distruzione autoimmune delle beta cellule del pancreas)
 - Idiopatico
- II. Diabete mellito di tipo 2** (Disturbo di insulino resistenza che usualmente ha una relativa insulino-deficienza. Può variare da un'insulino-resistenza predominante con una insulino-deficienza relativa ad una insulino-deficienza predominante con insulino resistenza.)
- III. Altri tipi specifici di diabete**
 - Difetti genetici della funzione delle beta cellule
 - Cromosoma 12, HNF-1- (MODY 3)
 - Cromosoma 7, glicochinasi (MODY 2)
 - Cromosoma 20, HNF-4 (MODY 1)
 - Cromosoma 13, IPF-1 (MODY4)
 - Cromosoma 17, HNF-1 β (MODY5)
 - Chromosome 2, NeuroD1 (MODY6)
 - DNA mitocondriale

- Altri
- Difetti genetici dell'azione dell'insulina
 - Insulino resistenza tipo A
 - Leprecaunismo
 - Sindrome di Rabson-Mendenhall
 - Diabete lipoatrofico
- Malattie del pancreas esocrino
 - Pancreatiti
 - Trauma
 - Pancreasectomia
 - Fibrosi cistica
 - Emocromatosi
 - Pancreatopatia fibrocalcolosa
 - Neoplasia
 - Altri
- Endocrinopatie
 - Acromegalia
 - Sindrome di Cushing
 - Glucagonoma
 - Feocromocitoma
 - Ipertiroidismo
 - Somatostatinoma
 - Aldosteronoma
 - Altri
- Forme indotte farmacologicamente o chimicamente
 - Vacor
 - Pentamidina
 - Acido nicotinico
 - Glucocorticoidi
 - Ormoni tiroidei
 - Diazossido
 - Agonisti β adrenergici
 - Tiazidici

- Fenitoina
- γ -interferone
- Altri
- Infezioni
 - Rosolia congenita
 - Citomegalovirus
 - Altri
- Forme rare di diabete immunomediato
 - “Sindrome dell’uomo rigido”
 - Anticorpi anti-recettori dell’insulina
 - Altri
- Altre sindromi genetiche associate al diabete
 - Sindrome di Down
 - Sindrome di Klinefelter
 - Sindrome di Turner
 - Sindrome di Wolfram
 - Atassia di Friedreich
 - Corea di Huntingdon
 - Sindrome di Laurence-Moon-Biedl
 - Distrofia miotonica
 - Porfiria
 - Sindrome di Prader-Willi
 - Altri

IV. Diabete mellito gestazionale (esordio o diagnosi di intolleranza al glucosio durante la gravidanza. In genere regredisce con il parto; può ripresentarsi a distanza di anni con le caratteristiche del diabete di tipo 2)

Caratteristiche differenziali del diabete di tipo 1 e tipo 2:

	Diabete mellito di tipo 1	Diabete mellito di tipo 2
Prevalenza	Circa 0,5%	Circa 5%
Sintomatologia	Sempre presente. Spesso eclatante e ad inizio brusco	Spesso modesta o assente

Tendenza alla chetosi	Presente	Assente
Peso	Generalmente normale	Generalmente in eccesso
Età all'esordio	Più comunemente < 30 anni	Più comunemente > 40 anni
Complicanze croniche	Non prima di alcuni anni dopo la diagnosi	Spesso presenti al momento della diagnosi
Insulina circolante	Ridotta o assente	Normale o aumentata
Autoimmunità	Presente	Assente
Terapia	Insulina necessaria sin dall'esordio	Dieta, farmaci orali, iniettivi, terapia sostitutiva con insulina

Tab 1. Da Standard Italiani per la cura del diabete mellito 2013-14

Il 5% dei pazienti definiti come diabete di tipo 2 sono in realtà affetti da una forma di diabete autoimmune a lenta evoluzione verso l'insulino-dipendenza, definito LADA (Latent Autoimmune Diabetes in Adults) (4) (5). Questi pazienti iniziano il trattamento con dieta e ipoglicemizzanti ma nell'arco di 2-6 anni manifestano un deterioramento della funzione β cellulare per cui necessitano di terapia insulinica.

Il MODY (Maturity-Onset Diabetes of the Young) è una forma monogenica di diabete relativamente rara (1-2% dei casi) caratterizzata da trasmissione autosomica dominante. I criteri clinici di definizione del MODY sono: età di insorgenza < 25 anni, controllo metabolico mantenuto senza insulina per oltre 2 anni, ereditarietà autosomica dominante, assenza di autoimmunità (1).

3. Epidemiologia

Il numero di persone con diabete di tipo 2 è in rapida crescita sia nei Paesi avanzati, sia nei Paesi che hanno da poco iniziato il loro sviluppo economico. Ciò sembra soprattutto legato a:

- 1) Proliferare di abitudini alimentari scorrette
- 2) Crescita del numero di persone obese o in sovrappeso
- 3) Affermazione di stili di vita sempre più sedentari
- 4) Invecchiamento della popolazione (1)

Le modifiche allo stile di vita, in particolare se associate al sovrappeso o alla obesità, fanno probabilmente scattare una tendenza geneticamente ereditata a sviluppare il diabete.

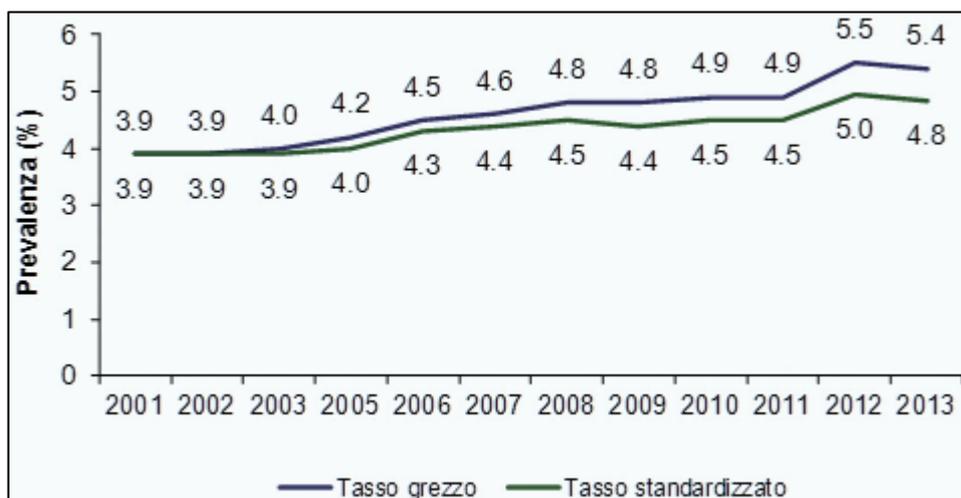
3.1 Situazione in Italia

I dati riportati nell'annuario statistico ISTAT 2013 indicano che è diabetico il 5,4% degli italiani (5,3% delle donne e 5,6 % degli uomini), pari a oltre 3 milioni di persone. (7) Nel 2011, lo stesso ISTAT riportava una prevalenza totale del 4,9% (8).

Secondo la International Diabetes Federation, il numero di diabetici in Italia nel 2013 è pari a 3,62 milioni di persone (9). Nel 2030 si prevede che le persone con diabete diagnosticato saranno 5 milioni.

La prevalenza standardizzata (che tiene cioè conto del cambiamento nella composizione per età e sesso della popolazione italiana nel corso degli anni) è aumentata dal 3,9% nel 2001 al 4,8% nel 2013 (7).

Andamento della prevalenza del diabete in Italia (2001-2013)



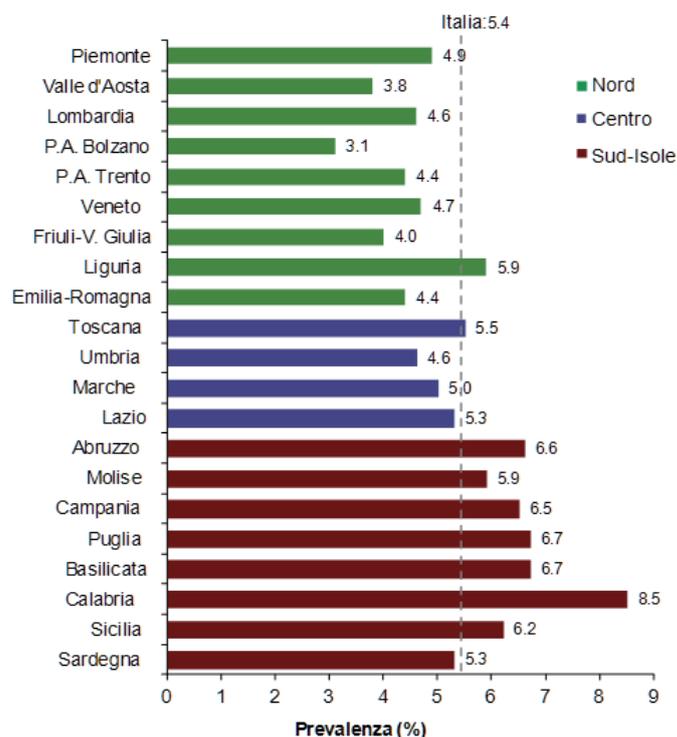
Fonte Istat 2013, elaborazione Iss

È inoltre da considerare una quota, stimabile in circa un milione, di persone che sono affette dalla malattia ma non ne sono a conoscenza (1).

La prevalenza del diabete aumenta con l'età fino a raggiungere il 20,4% nelle persone con età uguale o superiore ai 75 anni. Su 100 diabetici 80 hanno più di 65 anni e 40 più di 75. Secondo i dati del sistema di sorveglianza Passi, relativi al pool di Asl partecipanti nel 2010, la prevalenza del diabete fra le persone di età 18-69

anni è pari al 5%. Analisi effettuate sulle persone di età compresa tra 35 e 69 anni relativamente al periodo 2007-2009, hanno mostrato una maggiore prevalenza del diabete fra gli uomini, nella fascia di età 50-69 anni, tra le persone con un basso livello d'istruzione e con molte difficoltà economiche (rapporto Passi Diseguaglianze sociali e salute 2007-2009, capitolo Diabete) (7). Sembra dunque che nelle fasce di età tra i 18 e i 64 anni la prevalenza sia maggiore fra gli uomini mentre oltre i 65 anni sia più alta fra le donne (1). Negli ultimi dieci anni si contano 800 mila diabetici in più a causa dell'invecchiamento della popolazione e di una maggiore diffusione della malattia. Tra il 2000 e il 2011 il tasso standardizzato di prevalenza passa da 3,9 per 100 persone a 4,6. Nello stesso periodo, invece, la mortalità è in lieve flessione (8). Per quanto riguarda la distribuzione geografica, la prevalenza è più alta nel Sud e nelle Isole, con un valore del 6,6%, seguita dal Centro con il 5,3% e dal Nord con il 4,6%. I dati di prevalenza per area geografica e per regione non sono standardizzati, quindi le differenze osservate potrebbero dipendere da una diversa composizione per età della popolazione nelle diverse aree geografiche. Tuttavia elaborazioni effettuate sui dati del 2011 mostrano che le differenze permangono anche dopo la standardizzazione (7).

Prevalenza del diabete nelle regioni italiane



Fonte Istat 2013, elaborazione Iss

Tra il 2003 e il 2010 aumentano i contatti tra i diabetici e il medico di medicina generale: il numero medio per paziente passa da 9 a 13 per gli uomini e da 12 a 15 per le donne. Anche le visite specialistiche, gli accertamenti diagnostici e gli esami di laboratorio subiscono un incremento. Si riducono, invece, i ricoveri, da 120.804 nel 2000 a 96.787 nel 2010. In particolare, diminuiscono i ricoveri potenzialmente inappropriati. Anche il ricorso al regime ordinario è in calo a favore di trattamenti in day hospital o in regime ambulatoriale (8).

3.2 Situazione mondiale

Per quanto notevoli, i tassi di sviluppo italiani sono inferiori a quelli stimati e registrati in altri Paesi sia occidentali come gli Usa, dove si calcola che oggi il 9,2% della popolazione fra i 20 e i 79 anni abbia il diabete di tipo 2, e in Asia dove la percentuale, trascurabile nel 2000, è passata al 7,6% della popolazione (stima 2010) e salirà a 9,1% nel 2030 secondo le stime della International Diabetes Federation.

Nel 2013, è stata calcolata la presenza di 382 milioni di persone con diabete nel mondo. E' stimabile che nel 2035 saranno circa 592 milioni. Il numero di persone con diabete di tipo 2 è in crescita in ogni paese. Nel mondo il maggior numero di persone con malattia è tra i 40 e 59 anni.

Sempre secondo l'International Diabetes Federation, i cinque paesi nel mondo con il più alto numero di diabetici sono la Cina (98,4 milioni), l'India (65 milioni), gli USA (24,4 milioni), il Brasile (11,9 milioni) e la Russia (10,9 milioni).

I tassi di prevalenza maggiori sono riportati da cinque stati dell'Oceania, cioè Tokelau (37,49%), Stati federati della Micronesia (35,03%), Isole Marshall (34,89%), Kiribati (28,77%) e Isole Cook (25,66%).

Per ciò che riguarda più specificatamente il diabete mellito di tipo 1, va detto che anche la sua incidenza è in aumento. Secondo l'International Diabetes Federation, l'incidenza annuale è di circa 65000 nuovi casi/anno (9).

3.3 Costi del diabete

Essendo il numero di persone affette da diabete in costante crescita in tutto il mondo, i costi per la cura di questa malattia rappresentano una quota costantemente in

aumento nei budget di tutti i Paesi. È stato inserito dall'Organizzazione mondiale della Sanità tra le patologie su cui maggiormente investire nei prossimi anni. Il costo della malattia diabetica, variabile nei vari Paesi, è legato a:

- Costi diretti: costi relativi a prestazioni sanitarie erogate dal Servizio Sanitario. Sono considerate a basso costo le prestazioni di cure primarie extraospedaliere, a medio costo i farmaci e i device, ad alto costo le prestazioni e i trattamenti intraospedalieri.
- Costi indiretti: riferibili alla perdita di produttività (disabilità, pensionamento anticipato, perdita di giorni di lavoro, mortalità prematura)
- Costi intangibili: tutte le alterazioni della qualità di vita imputabili in modo diretto o indiretto alla malattia (ansia, depressione...)

Secondo le recenti valutazioni dell'American Diabetes Association il diabete 'costa' 11.572 dollari per ogni americano. E di questi quasi il 30% sono costi 'indiretti' legati alla mancata occupazione o alla ridotta produttività. A ben vedere curare il diabete richiede "solo" 2.000 dollari l'anno, il resto della spesa è dovuto ai costi dell'inadeguato compenso glicemico (10).

I costi del diabete per il budget della sanità italiana ammontano al 9% delle risorse (11). Questo vuol dire più di 9,22 miliardi di € all'anno o 1,05 milioni di € ogni ora. In generale il costo della sanità per un cittadino italiano con diabete è in media di 2.600€ all'anno (12), più del doppio rispetto a cittadini di pari età e sesso, ma senza diabete (13)(14).

Nonostante le forti convinzioni, non è il trattamento del diabete che costa di più ma il trattamento delle sue complicanze. Quindi più si ritarda la diagnosi, più aumenteranno i costi. Infatti, solo il 7% della spesa riguarda i farmaci anti diabete, il 25% è legato alle terapie per le complicanze e le patologie concomitanti, mentre il 68% è relativo al ricovero ospedaliero e alle cure ambulatoriali (12). Da un punto di vista sociale, i costi economici includono anche perdita di produttività e conseguentemente perdita di opportunità per lo sviluppo economico (15)(16)(17).

4. Omeostasi del glucosio

Il metabolismo del glucosio è regolato da tre meccanismi correlati:

1. Produzione del glucosio nel fegato
2. Captazione e utilizzazione del glucosio da parte dei tessuti periferici (soprattutto la muscolatura scheletrica)
3. Azione dell'insulina e di ormoni controregolatori, come il glucagone, sulla captazione e sul metabolismo del glucosio.

Insulina e glucagone sono ormoni con effetti regolatori opposti nell'omeostasi del glucosio.

Gli alti livelli di glucagone e i bassi livelli di insulina nelle fasi di digiuno, favoriscono la gluconeogenesi e la glicogenolisi epatica (degradazione del glicogeno) diminuendo perciò la sintesi di glicogeno e prevenendo l'ipoglicemia. I livelli di glucosio a digiuno sono quindi determinati principalmente dalla produzione di glucosio epatico.

Dopo un pasto, i livelli di insulina aumentano mentre quelli di glucagone si riducono in risposta al carico orale di glucosio. L'insulina favorisce la captazione e l'utilizzo di glucosio nei tessuti. Il muscolo scheletrico è il sito maggiormente responsivo all'insulina per l'utilizzo del glucosio post-prandiale ed è anche determinante per mantenere l'omeostasi del glucosio e prevenire l'iperglicemia.

4.1 L'insulina

L'insulina è il più potente ormone anabolico conosciuto. Gli effetti anabolici sono attribuibili alla maggior sintesi e alla ridotta degradazione di glicogeno, lipidi e proteine.

Ha azione sul muscolo striato (dove favorisce la captazione del glucosio, la glicogeno sintesi e la sintesi proteica), sul tessuto adiposo (dove stimola la captazione del glucosio, la lipogenesi e ha azione inibente la lipolisi) e sul fegato (dove inibisce la gluconeogenesi e favorisce la sintesi del glicogeno e la lipogenesi).

La sua principale funzione metabolica è quella di aumentare il tasso di trasporto del glucosio all'interno di alcune cellule dell'organismo fornendo così una maggiore fonte di energia.

Il gene dell'insulina è espresso nelle β cellule delle isole pancreatiche. La preproinsulina è sintetizzata nel reticolo endoplasmatico rugoso dall'mRNA

dell'insulina e trasportata nell'apparato del Golgi. Una serie di scissioni proteolitiche generano in seguito insulina matura e un peptide di clivaggio, il peptide C. Il peptide C e l'insulina sono quindi accumulati nei granuli secretori e secreti in quantità equimolari dopo stimolazione fisiologica. I livelli del peptide C diminuiscono con la perdita della massa delle cellule β (come nel DMT1) o aumentano nell'iperinsulinemia associata all'insulino resistenza.

Lo stimolo più importante per il rilascio dell'insulina è il glucosio.

Un aumento della glicemia provoca captazione del glucosio nelle β cellule pancreatiche grazie ad una proteina di trasporto del glucosio insulino-indipendente, la GLUT-2. Le β cellule esprimono un canale del K^+ sensibile all'ATP sulla membrana, costituito da due subunità: un recettore dei canali del K^+ e il recettore per la sulfanilurea (SUR1). Il metabolismo del glucosio via glicolisi genera ATP causando uno squilibrio nel rapporto ATP/ADP citoplasmatico delle β cellule. Ciò porta all'inibizione dell'attività del canale del K sensibile all'ATP con depolarizzazione della membrana e ingresso di Ca^{2+} extracellulari attraverso i canali del Ca^{2+} a potenziale dipendente. L'incremento di Ca^{2+} intracellulare stimola la secrezione di insulina. Questa è la fase del rilascio immediato di insulina. Se lo stimolo secretorio persiste, segue una risposta ritardata e protratta che interessa la sintesi attiva di insulina.

Il recettore dell'insulina è una proteina tetramerica composta da due subunità α e da due subunità β . Il dominio citosolico della subunità β possiede attività tirosin-chinasica. Il legame dell'insulina al dominio extracellulare della subunità α attiva la tirosin-chinasi della subunità β con conseguente autofosforilazione del recettore e fosforilazione di numerose proteine del substrato intracellulare, come la famiglia delle proteine del substrato del recettore per l'insulina (IRS). Le proteine di substrato, a loro volta, attivano cascate multiple di regolazione (come le vie PI-3K e MAP-chinasi) a valle che mediano le attività metaboliche e mitogene dell'insulina sulla cellula. (18)

5. Patogenesi

La patogenesi del diabete è multifattoriale e riconosce differenti meccanismi a seconda dei diversi tipi di malattia.

5.1. Patogenesi del diabete mellito tipo 1 (DMT1)

Il diabete mellito di tipo 1 è una malattia autoimmune in cui la distruzione insulare è causata soprattutto da cellule effettrici immunitarie che reagiscono contro antigeni endogeni delle cellule β .

È il risultato dell'interazione di fattori genetici, ambientali ed immunologici.

La distruzione delle β cellule pancreatiche avviene in soggetti geneticamente suscettibili. Sono noti più di una dozzina di loci di suscettibilità per il diabete di tipo 1. Il più importante è il locus HLA su cromosoma 6p21 (contribuisce almeno al 50% della suscettibilità genetica della malattia). Il 90-95% degli individui di razza caucasica con DMT1 presenta un aplotipo HLA-DR3, HLA-DR4 o entrambi. Individui con aplotipo DR3 o DR4 insieme ad aplotipo DQ8 dimostrano uno dei rischi ereditari maggiori per la malattia.

Solo una parte dei soggetti con suscettibilità genetica sviluppa poi successivamente il DMT1. Esistono prove che fattori ambientali, in particolare le infezioni virali (parotite, rosolia, coxsackie B e citomegalovirus), possano essere coinvolte nell'induzione della distruzione delle cellule insulari. Sono stati proposti almeno tre diversi meccanismi in grado di spiegare il ruolo del virus nell'induzione dell'autoimmunità. Il primo è il cosiddetto danno "bystander", nel quale le infezioni virali inducono una lesione e una infiammazione insulare, portando al rilascio di antigeni sequestrati dalle β cellule e alla attivazione di cellule T autoreattive. La seconda ipotesi riguarda la possibile produzione virale di proteine che simulano gli antigeni delle β cellule con la conseguente azione contro il tessuto dell'ospite da parte della risposta immunitaria alle proteine virali. La terza teoria suggerisce che le infezioni contratte nei primi anni di vita possano persistere nel tessuto coinvolto e che la successiva re-infezione con un virus collegato che condivide gli epitopi antigenici porti ad una risposta immunitaria contro le cellule insulari infettate.

Il processo autoimmune in genere inizia molti anni prima che la malattia diventi evidente, con una progressiva perdita delle riserve di insulina nel corso del tempo. L'anomalia immunitaria fondamentale è la degradazione dell'autotolleranza nelle cellule T, che sopravvivono e rispondono agli antigeni self. Quest'ultimi costituiscono i bersagli dell'attacco autoimmune e possono comprendere l'insulina stessa ma

anche l'acido glutammico decarbossilasi (GAD) e l'antigene self delle cellule insulari (ICA 512).

Nella grande maggioranza dei pazienti affetti da DMT1 è osservabile la presenza di autoanticorpi contro le cellule insulari che possono essere presenti anche prima di sviluppare la malattia e per questo sono utilizzati come marcatore predittivo della patologia.

Con la progressiva distruzione delle cellule β , compaiono le prime anomalie metaboliche con mancanza della pulsatilità della secrezione insulinica e perdita del picco precoce di secrezione insulinica in seguito a carico endovenoso di glucosio.

Le manifestazioni classiche della malattia insorgono tardivamente, quando circa il 90% delle cellule β è stato distrutto. (18)

5.2. Patogenesi del diabete mellito di tipo 2 (DMT2)

Il diabete mellito di tipo 2 è una complessa malattia multifattoriale. Fattori ambientali come la vita sedentaria e le abitudini alimentari rivestono un ruolo molto importante.

Fattori genetici sono inoltre coinvolti nella patogenesi come ha dimostrato la concordanza di malattia in gemelli mono- e dizigoti. Studi recenti hanno evidenziato la presenza di una dozzina di loci di suscettibilità.

I tre processi fisiopatologici che caratterizzano il diabete di tipo 2 sono:

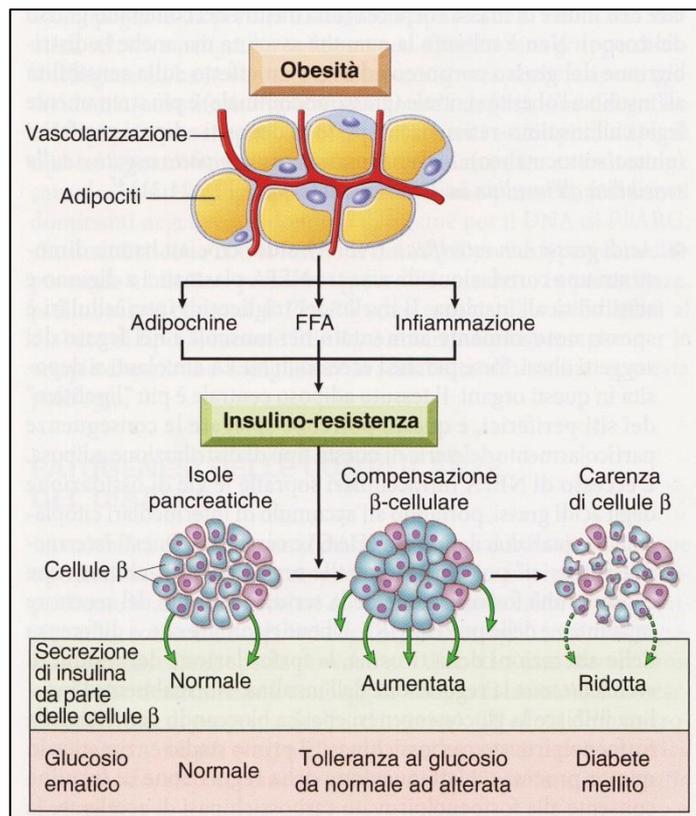
- Una minore capacità dei tessuti periferici di rispondere all'insulina (insulino-resistenza).
- La disfunzione delle cellule β che si manifesta con una inadeguata secrezione di insulina in risposta all'insulino-resistenza e all'iperglicemia.
- L'eccessiva produzione epatica di glucosio

L'insulino resistenza è l'incapacità dei tessuti bersaglio di rispondere all'insulina. Ne consegue un minore assorbimento di glucosio nel muscolo, una ridotta glicolisi e ossidazione degli acidi grassi nel fegato e l'incapacità dell'ormone a sopprimere la gluconeogenesi epatica.

L'obesità è uno dei più importanti fattori per lo sviluppo dell'insulino resistenza. Ha profondi effetti sulla sensibilità dei tessuti all'insulina e sull'omeostasi del glucosio

sistemico. La distribuzione del grasso corporeo ha un effetto sulla sensibilità all'insulina: l'obesità centrale (grasso addominale) è più strettamente legato all'insulino resistenza rispetto ai depositi adiposi periferici (gluteo/ sottocutaneo).

Nel diabete di tipo 2, le cellule β esauriscono apparentemente le loro capacità di adattarsi alle richieste a lungo termine dell'insulino resistenza periferica. Inizialmente si ha uno stato di iperinsulinemia che compensa la resistenza periferica mantenendo normale per anni il livello di glicemia. Alla lunga, tuttavia, la compensazione delle β cellule diventa inadeguata e avviene la progressione verso l'iperglicemia.



Sviluppo del diabete di tipo 2. Kasuga M. Insulin resistance and pancreatic β -cell failure. J Clin Invest 116:1756, 2006

Il fatto che non tutti gli individui obesi con insulino-resistenza sviluppano successivamente la malattia conclamata è probabilmente legato ad una predisposizione intrinseca all'insufficienza di cellule β . (18)

6. Anatomia patologica del diabete mellito

I reperti anatomopatologici nel pancreas sono variabili e non necessariamente drammatici e raramente hanno valore diagnostico. Le più importanti modifiche

morfologiche nel diabete sono legate alle complicanze. Nel pancreas possono comunque essere presenti una o più delle seguenti alterazioni:

- Riduzione del numero e delle dimensioni delle isole, generalmente nel diabete di tipo 1 ed in particolare nelle forme a rapida progressione
- Infiltrati linfocitari delle isole (insulite) che possono essere già presenti nei pazienti affetti da diabete di tipo 1 al momento della presentazione clinica.
- Riduzione della massa di cellule insulari nel diabete di tipo 2
- Deposizione di sostanza amiloide nel diabete di tipo 2. Negli stadi avanzati è possibile il riscontro anche di fibrosi.
- Aumento del numero e delle dimensioni delle isole nel neonato non diabetico di madre diabetica. Si ha in pratica una iperplasia in risposta alla iperglicemia materna. (18)

7. Clinica

7.1. Clinica del diabete mellito di tipo 1

La sintomatologia nel diabete di tipo 1 è variabile in relazione alla precocità della diagnosi e all'età del paziente.

L'esordio clinico della malattia in età infantile-giovanile è spesso improvviso con comparsa di poliuria, polidipsia e calo ponderale.

Poiché il glucosio è osmoticamente attivo, vengono perse con le urine notevoli quantità di acqua ed elettroliti. La poliuria è quindi un sintomo caratteristico del DM, e nell'infanzia può essere equivocata con una enuresi notturna. L'iperosmolarità plasmatica, disidratazione cellulare e conseguente attivazione del centro della sete determinano la polidipsia.

Il dimagrimento si accentua, nonostante la polifagia, per i processi catabolici a carico dei muscoli e del tessuto adiposo.

In assenza di diagnosi e di una adeguata terapia insulinica sostitutiva, il quadro può evolvere rapidamente verso il coma chetoacidotico.

In età adulta la sintomatologia può essere meno evidente con un quadro di poliuria, polidipsia, calo ponderale, astenia, disturbi dell'accomodazione più subdoli.

Una presentazione clinica caratterizzata dal riscontro di complicanze croniche (microangiopatia, macroangiopatia, neuropatia, infezioni, gangrene, etc...) è relativamente eccezionale in questo tipo di diabete.

7.2. Clinica del diabete mellito di tipo 2

Nel diabete mellito 2, l'evoluzione è tipicamente più lenta. Al momento della diagnosi il paziente ha generalmente età superiore ai 40 anni e nell'80% dei casi è sovrappeso. Solamente una piccola percentuale di affetti sono persone normopeso.

Poliuria e polidipsia possono essere presenti mentre è più raro il riscontro di polifagia e calo ponderale. I pazienti possono presentare inoltre disturbi aspecifici quali cefalea, astenia, disturbi visivi e parestesie.

Il fatto che la malattia possa decorrere per anni in maniera asintomatica o comunque aspecifica, può portare ad una diagnosi tardiva quando già sono comparse le complicanze croniche come retinopatia, neuropatia, vasculopatia a carico del distretto cerebrale, coronarico o degli arti inferiori. È inoltre possibile che la diagnosi venga fatta casualmente nel corso di indagini eseguite per vari motivi in pazienti completamente asintomatici.

Gli episodi di chetoacidosi diabetica sono rarissimi.

La presenza di dislipidemia, ipertensione arteriosa, infezioni cutanee croniche (vulvovaginite da *Candida albicans*) e cistiti sono possibili e frequenti. (19)

8. Diagnosi di diabete mellito

In presenza di sintomi tipici di malattia (poliuria, polidipsia, calo ponderale) è posta diagnosi di diabete anche con un solo riscontro di:

- Glicemia casuale ≥ 200 mg/dl (indipendente dall'assunzione di cibo)

In assenza di sintomi tipici di malattia, la diagnosi deve essere posta con il riscontro, confermato in almeno due diverse occasioni, di:

- Glicemia a digiuno ≥ 126 mg/dl (per digiuno si intende almeno 8 ore di astensione al cibo)

- Glicemia ≥ 200 mg/dl 2 ore dopo carico orale di glucosio (eseguito con 75g)
- HbA1c ≥ 48 mmol/mol (6,5%)

L'uso dell'emoglobina glicata per la diagnosi di diabete è stato proposto nel 2009 da un Comitato di Esperti nominati dall'ADA (American Diabetes Association), dall'European Association for Study of Diabetes (EASD) e dall'International Diabetes Federation (IDF). Per la veridicità del dato, è necessario che non sussistano condizioni che interferiscono con l'interpretazione o il dosaggio dell'HbA1c (diabete 1 in rapida evoluzione, gravidanza, emoglobinopatie, anemia, malaria, recente trasfusione, splenectomia, uremia, iperbilirubinemia marcata, ipertrigliceridemia marcata, leucocitosi marcata, alcolismo). Con le giuste indicazioni, l'emoglobina glicata è un parametro più pratico ed affidabile rispetto alla glicemia (20,21,22,23), con una instabilità pre-analitica minore e non necessitando di preparazione (digiuno).

Oltre al diabete sono conosciuti altri stati di disglicemia. Queste condizioni identificano soggetti a rischio di diabete mellito e malattie cardiovascolari.

- Glicemia a digiuno 100-125 mg/dl (alterata glicemia a digiuno o impaired fasting glucose, *IFG*). L'OMS indica per la diagnosi di IFG valori di glicemia 110-125 mg/dl.
- Glicemia 2 ore dopo carico orale di glucosio 140-199 mg/dl (ridotta tolleranza al glucosio, o impaired glucose tolerance, *IGT*)
- HbA1c 42-48 mmol/mol (6,00-6,49%)

Nei soggetti con queste condizioni è necessario ricercare la presenza di altri fattori di rischio di diabete (obesità, familiarità, etc...) e cardiovascolari (fumo, dislipidemia, ipertensione).

Una diagnosi differente è invece quella del diabete gestazionale (GDM). La valutazione iniziale di una donna in gravidanza deve comprendere due aspetti: diagnosi di diabete manifesto o screening per diabete gestazionale. Per la diagnosi di diabete manifesto si ricorre alle stesse modalità utilizzate al di fuori della gravidanza (glicemia a digiuno ≥ 126 mg/dl, glicemia random ≥ 200 mg/dl o HbA1c ≥ 48 mmol/mol). Lo screening per diabete gestazionale è invece sottoposto alla 24-28 settimana di gravidanza (per categorie a rischio elevato come obesità, pregresso GDM e glicemia a digiuno 100-125mg/dl, all'inizio o prima della gravidanza, lo

screening è offerto più precocemente intorno alla 16-18 settimana, da ripetere eventualmente se negativo). Il test consiste in una curva da carico orale di 75g di glucosio (OGTT 75g) con dosaggio della glicemia ai tempi 0, 60, 120 minuti. Sono definite affette da questo diabete le donne che presentano uno o più valori di glicemia plasmatica superiori alle soglie riportate in tabella.

Glicemia plasmatica	mg/dl	mmol/L
Digiuno	≥92	≥5,1
Dopo 1 ora	≥180	≥10,0
Dopo 2 ore	≥153	≥8,5

Tab 2. Valori soglia per la diagnosi di diabete gestazionale

9. Prevenzione

Nel diabete mellito di tipo 2, i mezzi più appropriati per ridurre il rischio di insorgenza della malattia sono sicuramente rappresentati dal controllo del peso corporeo e dallo svolgimento di una attività fisica regolare (20-30 minuti al giorno o 150 minuti alla settimana) nei soggetti con ridotta tolleranza ai carboidrati (IGT).

Una riduzione dell'apporto totale di grassi (< 30% dell'apporto energetico giornaliero) e in modo particolare degli acidi grassi saturi (<10% dell'apporto energetico giornaliero) associato ad un aumentato apporto di fibre vegetali (almeno 15 g ogni 1000kcal al giorno) sono raccomandate indicazioni dietetiche.

È noto che gli acidi grassi saturi aumentano il rischio di malattia mentre la parziale sostituzione di questi con acidi grassi mono o polinsaturi lo riducono (24).

Le fibre vegetali e alimenti a basso indice glicemico sono invece considerati protettivi per lo sviluppo della patologia.

Nei soggetti con rischio molto elevato di sviluppare il diabete mellito di tipo 2 (pazienti con pregresso diabete gestazionale, obesità severa e rapida progressione dell'iperglicemia) può essere considerato anche un trattamento farmacologico preventivo con ipoglicemizzanti orali (metformina, acarbiosio, glitazoni) in aggiunta agli interventi sullo stile di vita. (6)

10. Screening del diabete di tipo 2

È stata ampiamente dibattuta la questione relativa all'utilità di programmi di screening del diabete mellito di tipo 2. La teoria che la diagnosi clinica di malattia sia preceduta da una fase asintomatica, della durata variabile di diversi anni e caratterizzata da alterazioni lievi della glicemia, insulino-resistenza e precoce decremento della capacità secretoria insulare, è scientificamente condivisa. In questi anni l'iperglicemia esercita effetti deleteri a livello dei tessuti bersaglio così che alla diagnosi sono spesso già presenti le complicanze di malattia. È plausibile, dunque, che una diagnosi tempestiva della malattia consenta di ridurre il rischio di complicanze; è altresì necessario individuare i casi di diabete misconosciuto, che rappresentano verosimilmente un terzo dei complessivi casi di malattia.

Un compenso glicemico ottimale fin dalle prime fasi di malattia e la correzione dei fattori di rischio cardiovascolare associati al diabete sono misure efficaci nel ridurre l'incidenza e la progressione delle complicanze. Nel corso di screening possono inoltre essere identificati soggetti con alterazioni della glicemia (IGT, IFG, HbA1c fra 39 e 46 mmol/mol) nei quali interventi sullo stile di vita possono consentire di prevenire o comunque ritardare lo sviluppo della malattia conclamata.

I programmi di screening nella popolazione generale sono quelli rivolti alle persone ad altro rischio di diabete effettuati in occasione di un controllo medico.

Per persone ad alto rischio di diabete si intendono soggetti con BMI $\geq 25\text{kg/m}^2$ e una o più delle seguenti condizioni: inattività fisica; familiarità di primo grado per DMT2; appartenenza a gruppo etnico ad alto rischio; ipertensione arteriosa ($< 140/90$) o terapia antiipertensiva in atto; bassi livelli di colesterolo HDL ($< 35\text{ mg/dl}$) e/o elevati valori di trigliceridi ($> 250\text{ mg/dl}$); nella donna parto di un neonato di peso $> 4\text{kg}$ o pregresso diabete gestazionale; sindrome dell'ovaio policistico o acanthosis nigricans; evidenza di malattie cardiovascolari; HbA1c $\geq 39\text{ mmol}$, IGT o IFG.

I programmi di screening possono essere basati sulla glicemia a digiuno, sull'HbA1c o sull'OGTT. Se i test di screening risultano normali, vanno ripetuti ogni tre anni, più frequentemente in caso di disglycemia. La misura sia della glicemia a digiuno che dell'emoglobina glicata, simultaneamente o in sequenza, nei soggetti a più alto

rischio consente il raggiungimento di ottimi risultati rispetto all'uso di un singolo test ma risulta gravata da elevati costi sanitari.

Le donne con pregresso GDM devono sottoporsi ad un OGTT 75g per lo screening del diabete mellito di tipo 2, dopo 6 settimane dal parto ed entro 6 mesi. Il controllo successivo deve prevedere un OGTT 75g ogni 3 anni. Se vi è una alterata tolleranza glucidica (IFG o IGT) il test deve essere ripetuto ogni anno. (6)

11. Complicanze del diabete mellito

11.1. Complicanze acute

11.1.1. Chetoacidosi diabetica

La chetoacidosi diabetica è una complicanza acuta del diabete caratterizzata da iperglicemia ($>250\text{mg/dl}$), acidosi metabolica ($\text{pH}<7,3$, $\text{HCO}_3^- <15\text{mmol/L}$) e iperchetonemia ($>5\text{mmol/L}$) (25).

È uno scompenso acuto la cui incidenza stimata è compresa tra 4,6 e 8 casi ogni 1000 diabetici, con un tasso di mortalità tra 1-2%. È più frequente nel diabete mellito di tipo 1 ma può raramente anche manifestarsi nei pazienti con diabete di tipo 2. Nel 70% dei casi si tratta di pazienti con malattia nota in cui si verificano fattori precipitanti come infezioni intercorrenti, sospensione della terapia insulinica, episodi cardiovascolari acuti, abuso di alcool, pancreatite, sanguinamento gastrointestinale, traumi, uso di sostanze stupefacenti.

Alla base c'è una relativa o assoluta carenza di insulina cui si associa un eccesso di ormoni controregolatori come il glucagone ma anche cortisolo, catecolamine e GH. Ciò porta all'aumento della produzione endogena di glucosio (glicogenolisi e gluconeogenesi) e ad una ridotta utilizzazione di questo (diminuite glicogenosintesi, lipogenesi e glicolisi) con conseguente iperglicemia. A quest'ultima seguono glicosuria, diuresi osmotica, perdita urinaria di Na^{2+} , K^+ , e Cl^- con disidratazione e squilibri elettrolitici tipici. La chetosi è invece dovuta alla mobilizzazione di trigliceridi dal tessuto adiposo per il deficit insulinico. Gli acidi grassi liberi immessi nel torrente circolatorio, in presenza di un eccesso di glucagone, vengono ossidati nel fegato con produzione di corpi chetonici: acido aceto-acetico, acido β -idrossi-butirrico ed acetone. Superate le capacità dei sistemi tampone dell'organismo si arriva all'acidosi metabolica.

La chetoacidosi esordisce con astenia, anoressia, nausea, vomito, incremento della poliuria. Il paziente è generalmente disidratato, ipoteso, tachicardico e tachipnoico. Possono essere presenti alterazioni dello stato di coscienza come confusione o letargia. Gli atti respiratori sono rapidi e profondi (respiro di Kussmaul) nel tentativo di compensare l'acidosi. L'alito ha un caratteristico odore di frutta fermentata (alito acetico) per esalazione dell'acetone, l'unico dei corpi chetonici ad essere volatile. L'iperglicemia è generalmente >250 mg/dl (spesso tra 400-700 mg/dl). Il pH arterioso è ridotto con un quadro di acidosi metabolica con deficit anionico per l'accumulo di corpi chetonici. I corpi chetonici sono marcatamente aumentati nel sangue e nelle urine (dove è presente anche glicosuria). (19)

Gli obiettivi principali del trattamento, consistono in:

- 1.rapida espansione del volume dei liquidi
- 2.correzione dell'iperglicemia e dell'iperchetonemia
- 3.prevenzione dell'ipokaliemia durante il trattamento
- 4.identificazione e trattamento di qualunque infezione batterica associata (25)

11.1.2. Coma iperosmolare

Complicanza rara (circa 1 caso su 1000 pazienti diabetici), che compare preferibilmente in pazienti con DM2, anziani e non autosufficienti. È caratterizzato da iperosmolarità (350 mOsm/L), iperglicemia importante (>600 mg/dl), disidratazione severa senza significativa chetoacidosi, che provocano una compromissione dello stato di coscienza, talvolta accompagnato da convulsioni, con un tasso di mortalità superiore al 50% (25).

L'iperglicemia è dovuta alla carenza relativa di insulina (le cui concentrazioni riescono comunque a prevenire la lipolisi e la chetogenesi) rispetto all'entità dell'insulino resistenza e all'aumento degli ormoni controregolatori. L'iperglicemia oltre la soglia renale per il glucosio (180 mg/dl) determina glicosuria ed una diuresi osmotica. Se l'apporto di liquidi è adeguato, l'eliminazione renale di glucosio previene l'iperglicemia marcata. Al contrario, condizioni che limitano l'apporto di liquidi (patologie acute, disturbi neurologici, allettamento, istituzionalizzazione) o contribuiscono alla loro perdita (diarrea, sudorazione profusa) riducono l'eliminazione renale di glucosio con iperglicemia ingravescente.

Dal punto di vista clinico, il paziente giunge all'osservazione dopo alcuni giorni o settimane di segni o sintomi di iperglicemia (poliuria, polidipsia, affaticamento) e disidratazione (anoressia, debolezza, calo ponderale, crampi, confusione, letargia). Il sintomo più frequente è una progressiva alterazione dello stato di coscienza correlata al grado di disidratazione. Altre manifestazioni sono la presenza di secchezza cutanea e mucosa, tachicardia, tachipnea, ipotensione (19).

Gli esami di laboratorio dimostrano la presenza di una marcata iperglicemia (>600 mg/dl) e di una osmolarità plasmatica che in genere supera le 350 mOsm/L.

Gli obiettivi principali del trattamento sono:

1. Rapida correzione dell'ipovolemia
2. Correzione dell'iperglicemia
3. Prevenzione dell'ipokaliemia durante il trattamento
4. Identificazione e trattamento di qualunque infezione batterica associata

Generalmente si tratta di pazienti anziani, per cui è necessaria una particolare cautela nel regolare la velocità di reidratazione e nel monitoraggio dell'assetto emodinamico (25).

11.2. Complicanze croniche

La morbilità associata con il diabete di lunga durata deriva da numerose complicanze gravi, che interessano soprattutto le arterie muscolari di medio e grande calibro (*macroangiopatia*) e i capillari degli organi bersaglio (*microangiopatia*).

Le complicanze croniche del diabete sono suddivise in complicanze macroangiopatiche (cardiopatía ischemica, vasculopatia cerebrale, arteriopatia periferica) e microangiopatiche (retinopatia, nefropatia e neuropatia). Altre complicanze come il piede diabetico e la disfunzione erettile riconoscono meccanismi patogenetici multipli.

Alla base di queste complicanze croniche c'è sicuramente l'iperglicemia persistente. È per questo essenziale nei pazienti diabetici un buon controllo della glicemia.

Tre distinte vie metaboliche sono state identificate per spiegare gli effetti deleteri dell'iperglicemia sui tessuti periferici:

- Formazione di prodotti finali della glicosilazione avanzata

I prodotti finali della glicosilazione avanzata (AGE) sono formati dalla reazione non enzimatica tra i precursori intracellulari dicarbonilici glucosio-derivati (gliosale,

metilgliosale e 3-deossiglucosone) e i gruppi amminici delle proteine sia intra- che extracellulari. La velocità naturale di formazione degli AGE è molto accelerata in presenza di iperglicemia. Si legano ad un recettore specifico (RAGE) espresso sulle cellule infiammatorie (macrofagi e cellule T), sull'endotelio e sulla muscolatura liscia vascolare. Gli effetti negativi sono: il rilascio di citochine pro infiammatorie e fattori di crescita dai macrofagi intimali, generazione di ossigeno reattivo nelle cellule endoteliali, aumento dell'attività procoagulante sulle cellule endoteliali e sui macrofagi, miglioramento della proliferazione di cellule della muscolatura liscia vascolare e della sintesi della matrice extracellulare.

- Attivazione della protein-chinasi C (PKC)

L'iperglicemia intracellulare stimola la sintesi ex novo di diacilglicerolo (DAG) dagli intermedi della glicolisi e causa l'attivazione della protein-chinasi C intracellulare (PKC). Gli effetti che ne conseguono sono la produzione del fattore di crescita endoteliale vascolare proangiogenico VEGF implicato nella neovascolarizzazione che caratterizza la retinopatia diabetica; l'aumento dell'attività vasocostrittrice dell'endotelina-1 e riduzione dell'attività del vasodilatatore NO; la produzione di fattori profibrinogenici come il TGF β con aumentato deposito di matrice extracellulare; la produzione di PAI-1 con riduzione della fibrinolisi e possibile occlusione vascolare; la produzione di citochine pro infiammatorie.

- Iperglicemia intracellulare e attivazione della via dei polioli

In alcuni tessuti che non necessitano di insulina per il trasporto del glucosio (nervi, cristallino, reni, vasi sanguigni), l'iperglicemia persistente porta ad un aumento del glucosio intracellulare che viene quindi metabolizzato dall'enzima aldoso reduttasi a sorbitolo, un poliolo, e infine a fruttosio, in una reazione che utilizza NADPH come cofattore. Il NADPH è cofattore anche dell'enzima glutatione reduttasi per rigenerare il glutatione ridotto (GSH), la cui riduzione aumenta la suscettibilità cellulare allo stress ossidativo. La deplezione del NADPH da parte dell'aldoso reduttasi dovuta all'iperglicemia aumenta dunque la suscettibilità cellulare allo stress ossidativo. (18)

11.2.1. Complicanze macroangiopatiche

Le complicanze macroangiopatiche del diabete sono quadri clinici su base aterosclerotica analoghi a quelli che si osservano in pazienti non diabetici come cardiopatia ischemica, patologia cerebrovascolare o arteriopatia agli arti inferiori. La

disfunzione endoteliale che predispone all'aterosclerosi e ad altre morbilità cardiovascolari è molto comune nel diabete come conseguenza dell'iperglicemia persistente e dell'insulino-resistenza nel compartimento vascolare.

11.2.1.1. Malattia cardiovascolare

Le malattie cardiovascolari sono la causa principale di mortalità e morbilità nei soggetti diabetici (26).

Il diabete fa parte dei fattori maggiori di rischio cardiovascolare. Questi vengono generalmente divisi in fattori di rischio modificabili e non modificabili.

I fattori non modificabili sono:

-Età: il rischio di malattie cardiovascolari aumenta progressivamente con l'età in entrambi i sessi, anche in assenza di altri fattori di rischio

-Sesso: gli studi finora condotti hanno fatto emergere un rischio maggiore negli uomini rispetto alle donne in pre-menopausa. Dopo la menopausa tuttavia, il rischio cardiovascolare nelle donne tende ad aumentare rapidamente. L'effetto protettivo è esercitato, almeno in parte, dagli estrogeni che favoriscono livelli più elevati di colesterolo HDL rispetto agli uomini.

-Familiarità: il rischio di malattia coronarica è tanto maggiore quanto più diretto il grado di parentela con un individuo già colpito, quanto più elevato è il numero di parenti affetti, e quanto più precocemente si è manifestata la malattia in questi soggetti. In alcuni casi, la familiarità è dovuta alla trasmissione ereditaria di altri fattori di rischio quali diabete, ipertensione o ipercolesterolemia.

I fattori modificabili sono quelli suscettibili di correzione mediante modifiche dell'alimentazione, del comportamento, dello stile di vita, o mediante interventi farmacologici:

- Dislipidemia: tantissimi studi hanno dimostrato che al crescere della colesterolemia media aumenta in maniera inequivocabile la mortalità per patologia cardiovascolare.

Al contrario, l'aumento della quota di HDL è protettivo.

- Ipertensione

- Diabete

- Obesità

- Fumo

- Sedentarietà

Vi sono altri fattori di rischio, detti fattori di rischio emergenti, per i quali è stato riconosciuto un rapporto statistico con l'insorgenza delle coronaropatie, ma il cui ruolo necessita di ulteriori conferme:

- Omocisteina
- Alterazioni della coagulazione e della fibrinolisi
- Marcatori di infiammazione
- Sindrome metabolica

11.2.1.1.1. Diabete ed ipertensione

La pressione arteriosa è spesso elevata nel paziente affetto da diabete mellito. La prevalenza dipende dal tipo di diabete, dall'età, dall'etnia e dalla presenza di obesità. Nel diabete di tipo 1 l'ipertensione può essere la conseguenza di una nefropatia sottostante mentre nel diabete di tipo 2 coesiste con altri fattori di rischio ed è spesso già presente alla diagnosi.

Lo screening e la diagnosi di ipertensione arteriosa devono essere fatti mediante misurazione ambulatoriale e confermata in almeno due occasioni diverse. Il trattamento antipertensivo nei pazienti diabetici ha come obiettivo il raggiungimento di valori di PAS <140 mmHg e di PAD <80 mmHg. Studi clinici randomizzati hanno evidenziato effetti positivi (riduzione di eventi coronarici, ictus e nefropatia) conseguenti all'abbassamento dei valori pressori PAS <130 mmHg e PAD <80 mmHg. (27,28,29,30) I risultati degli studi UKPDS-38 (UK Prospective Diabetes Study) e HOT (Hypertension Optimal Treatment) supportano la raccomandazione di un livello target di pressione diastolica < 80 mmHg evidenziando una riduzione delle complicanze micro- e macrovascolari e della mortalità cardiovascolare. I risultati degli indicatori di qualità dell'assistenza diabetologica redatti dall'AMD, sottolineano che la percentuale di soggetti diabetici a cui è stata eseguita almeno una misurazione della pressione arteriosa è del 77,2% per il DMT2 e del 66,2% per il DMT1. Tra questi, il 36,6% dei pazienti con DMT2 e il 65,5% dei pazienti con DMT1 hanno raggiunto il target pressorio <130/80. Una pressione sistolica >140 mmHg o diastolica >90 mmHg richiede, in ogni caso, l'inizio del trattamento farmacologico. Il trattamento farmacologico dell'ipertensione nel paziente diabetico prevede comunemente il ricorso a più farmaci antipertensivi. L'utilizzo degli ACE-inibitori o degli ARBs (antagonisti del recettore dell'angiotensina II) dovrebbe essere di prima scelta vista

la loro dimostrata efficacia nefroprotettiva (31,32). Il controllo glicemico e la presenza di altri fattori di rischio cardiovascolare, dovrebbero essere attentamente valutati e trattati.

11.2.1.1.2 Diabete e fumo di sigaretta

Il fumo di sigaretta induce noti effetti sfavorevoli emodinamici e pro coagulativi(33,34,35,36). È verosimile il suo coinvolgimento nel danno intimale con accumulo di carbosiemoglobina e di monossido di carbonio durante il processo aterogeno (33). I soggetti fumatori presentano inoltre un profilo lipidico pro-aterogeno con aumento del colesterolo totale, trigliceridi e VLDL e diminuzione delle HDL (37). I dati annali AMD 2010 indicano che il 29% dei pazienti diabetici di tipo 1 e il 17% dei diabetici di tipo 2 sono fumatori. (38) I fumatori attivi sono più a rischio di sviluppare il diabete di tipo 2, con un effetto dose-dipendente (più elevato nei soggetti fumatori di > 20 sigarette/die) (39). Parallelamente l'abolizione dell'abitudine al fumo in soggetti con recente insorgenza di malattia si associa ad un miglioramento dei parametri metabolici, pressione arteriosa e albuminuria (40). È assolutamente raccomandato che gli operatori sanitari consiglino a tutte le persone con diabete la sospensione del fumo di sigaretta.

11.2.1.1.3. Diabete e dislipidemia

I pazienti con diabete (soprattutto DMT2) si caratterizzano per diverse alterazioni del profilo lipidico: ipertrigliceridemia, diminuzione del colesterolo HDL, aumento delle LDL, HDL e LDL più piccole e dense, aumento delle lipoproteine ricche in trigliceridi in fase post-prandiale (41,42,43,44,45). Queste alterazioni costituiscono la cosiddetta "dislipidemia diabetica aterogena" che contribuisce all'aumentato rischio cardiovascolare caratteristico dei diabetici.

Il controllo del profilo lipidico completo (totale, HDL e trigliceridi) deve essere effettuato almeno annualmente e ad intervalli di tempo più ravvicinati in caso di mancato raggiungimento dell'obiettivo terapeutico.

Il colesterolo LDL è l'obiettivo primario di una eventuale terapia ed il target raccomandato è < 100 mg/dl. Nei pazienti con molteplici fattori di rischio per malattia cardiovascolare il target si abbassa a <70 mg/dl. Il rapporto apoB/apoA1 può costituire un ulteriore indice di rischio cardiovascolare nel diabetico (rischio elevato

negli uomini se >0,9, nelle donne se >0,8). Altri obiettivi della terapia sono il raggiungimento di valori di trigliceridi <150 mg/dl e di colesterolo HDL >40mg/dl nell'uomo e >50 mg/dl nella donna.

Parametro	Obiettivo	
LDL- colesterolo	<100 mg/dl	< 70 mg/dl in pz. con pregressi eventi CV o FdR multipli
Trigliceridi	<150 mg/dl	
HLD- colesterolo	>40 mg/dl ♂ >50 mg/dl ♀	

Tab.3 Target terapeutici per il trattamento della dislipidemia in pazienti affetti da diabete

Le modifiche 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 cardiovascolari sono fondamentali. La terapia con statine è di prima scelta nei pazienti iperglicemici con i livelli di LDL non a target senza intervento farmacologico. Nel caso in cui la terapia con statine a pieno dosaggio non sia in grado di raggiungere i valori ottimali, è considerabile l'associazione con ezetimibe.

Il rischio cardiovascolare rimane comunque elevato anche nei pazienti che raggiungono l'obiettivo terapeutico, verosimilmente per gli elevati livelli di trigliceridi a digiuno e post-prandiali, per i bassi livelli di HDL e per le caratteristiche chimico-fisiche delle particelle LDL.

11.2.2. Complicanze microangiopatiche

11.2.2.1. Retinopatia diabetica

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. Almeno il 30% della popolazione diabetica è affetto da retinopatia e annualmente l'1% viene colpito da forme gravi della stessa. La durata del diabete, lo scompenso glicemico e l'eventuale ipertensione arteriosa sono i principali fattori di rischio legati ad una comparsa più precoce e ad una evoluzione più rapida della retinopatia (6).

Quando il diabete è diagnosticato dopo i trent'anni di età, la prevalenza della retinopatia è del 20% dopo 5 anni di malattia, 40-50% dopo 10 anni e oltre il 90% dopo i 20 anni. (46) La retinopatia diabetica viene classificata su base anatomopatologica in retinopatia diabetica pre-proliferativa (o iniziale) e proliferativa. (47) Nella retinopatia diabetica iniziale si hanno una serie di anomalie strutturali e

funzionali dovute ai processi angiogenici degli strati interni della retina e la membrana basale dei vasi retinici risulta ispessita. La presenza di microaneurismi è caratteristica. Un aumento della permeabilità del microcircolo retinico può causare edema maculare (causa frequente di perdita del visus) e la comparsa di essudati che si accumulano nello strato plessiforme. Nonostante il microcircolo risulti spesso eccessivamente permeabile, può anche essere oggetto di fenomeni micro-occlusivi. La retinopatia proliferativa è caratterizzata dalla comparsa di nuovi vasi, verosimilmente in risposta allo stimolo ipossico secondario all'occlusione arteriolare e capillare. La proliferazione vascolare si presenta inizialmente sotto forma di piccoli vasi con modesta componente fibrosa che tende tuttavia ad accrescersi. In assenza di un interessamento della regione centrale della retina o di una associata maculopatia edematosa o essudativa, questo stadio può decorrere in maniera asintomatica. Nella fase evolutiva della neovascolarizzazione si manifestano spesso distacchi del vitreo dalla superficie retinica i quali inducono una ulteriore proliferazione vasale e fibrosa. In questa fase sono frequenti distacchi di retina, la trazione del vitreo sulla retina ed il glaucoma neovascolare. Nella fase finale la componente fibrosa prevale su quella vascolare (18).

Le evidenze scientifiche oggi disponibili hanno dimostrato che, mediante programmi di screening e trattamento della retinopatia diabetica, è possibile ridurre drasticamente la cecità da diabete.

Il controllo glicemico rimane il più importante dei fattori di rischio modificabili. La sua ottimizzazione ritarda la comparsa e rallenta il peggioramento della retinopatia sia nei diabetici di tipo 1 (48) che in quelli di tipo 2, indipendentemente dal tipo di trattamento ipoglicemizzante (49).

Gli interventi medici devono pertanto essere finalizzati, fin dalla diagnosi di diabete, al raggiungimento dei seguenti obiettivi principali: a) mantenimento di valori glicemici il più possibile vicini a quelli normali (obiettivi terapeutici: glicemia a digiuno e preprandiale 70-130 mg/dl, glicemia postprandiale <180 mg/dl, HbA1c <7%); b) trattamento dell'ipertensione arteriosa con obiettivo terapeutico $\leq 130/80$. Non esiste alcuna evidenza che la correzione del tabagismo e dell'ipercolesterolemia, assai utile sul piano cardiovascolare, riduca anche il rischio di complicanze oculari del diabete.

Il trattamento di elezione della retinopatia proliferativa è la fotocoagulazione laser. L'uso degli antiVEGF è stato recentemente considerato come adiuvante, soprattutto

per la gestione dell'edema maculare associato o stimolato dal trattamento laser panretinico (PRP), ma anche per ridurre i fenomeni emorragici o in preparazione alla vitrectomia.

L'adozione di efficaci programmi di screening è l'indispensabile premessa per ridurre i casi di gravi compromissioni visive da diabete. Lo screening della retinopatia diabetica può essere eseguito mediante una o più delle seguenti metodiche:

1. oftalmoscopia (diretta e/o indiretta);
2. biomicroscopia mediante lampada a fessura con lenti sia a contatto che non;
3. fotografie a colori o in bianco e nero del fondo oculare.

Lo screening ha l'obiettivo di riconoscere tempestivamente:

- a) le lesioni che indicano la presenza di retinopatia ad alto rischio di perdita della vista (retinopatia proliferante, segni e/o sintomi suggestivi di edema maculare diabetico);
- b) le lesioni caratteristiche della retinopatia non proliferante grave. (In circa la metà di questi casi, entro 12 mesi, compare la retinopatia proliferante).

Pazienti con diabete tipo 1

1. alla diagnosi, per fini educativi/dimostrativi
2. dopo 5 anni dalla diagnosi o alla pubertà
 - a. in assenza di retinopatia, almeno ogni 2 anni (110)
 - 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

Pazienti con diabete tipo 2

1. alla diagnosi, perchè è già possibile riscontrare retinopatia a rischio
 - a. in assenza di retinopatia, almeno ogni 2 anni (110)
 - 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

In gravidanza

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

Eeguire lo screening o ripeterlo più frequentemente in caso di

1. ricoveri ospedalieri di pazienti diabetici, per qualsiasi patologia intercorrente di interesse medico o chirurgico
2. insufficienza renale cronica
3. pazienti operati recentemente di cataratta
4. pazienti con diabete tipo 1 sottoposti a trapianto di pancreas isolato o combinato rene-pancreas

Tab.4 Periodicità dello screening per la retinopatia diabetica

11.2.2.2. Nefropatia diabetica

Il termine nefropatia diabetica definisce l'insieme di manifestazioni cliniche e morfologiche che caratterizzano la patologia renale nel diabete. È caratterizzata da

albuminuria persistente (30-300mg/die), lento declino della funzione renale, ipertensione, alto rischio di morbilità e mortalità cardiovascolare, assenza di segni clinici e laboratoristici di altre nefropatie (50).

La nefropatia diabetica interessa il 20-40 % dei pazienti diabetici. È la principale causa di insufficienza renale terminale (end-stage-renal-disease, ESRD) negli USA ed una delle principali cause in Europa (51). In Italia, tra le cause primarie di ESRD, il diabete è attualmente presente in più del 20% dei casi ed è tra le tre cause più frequenti insieme alle patologie vascolari e alle cause ignote. Il suo contributo alla ESDR è in aumento come mostrato dall'andamento degli ultimi anni (52).

Sono stati identificati numerosi fattori di rischio per lo sviluppo e la progressione della nefropatia diabetica. I principali sono rappresentati dalla predisposizione genetica (storia familiare positiva per ipertensione, patologie cardiovascolari e nefropatia (53,54,55), polimorfismi del gene per l'enzima convertitore dell'angiotensina (ACE) (56,57) polimorfismo della proteina legante gli acidi grassi di tipo 2 (fabp2 ,responsabile dell'assorbimento intestinale degli acidi grassi a lunga catena) (58), appartenenza razziale o etnica: ad es. afroamericani o indiani, sesso maschile, scarso controllo glicemico, durata del diabete, ipertensione arteriosa, fumo di sigaretta, dislipidemia, eccessivo introito di proteine con la dieta.

Sono invece considerati indicatori del rischio di insorgenza e progressione della nefropatia diabetica la concomitante presenza di retinopatia ed i livelli di albuminuria/proteinuria alla diagnosi.

La storia naturale della nefropatia diabetica è stata descritta da Mogensen per il diabete di tipo 1 e si ritiene che un andamento analogo caratterizzi anche la nefropatia diabetica nel diabete di tipo 2.

Stadio 1 (iperfiltrazione): caratterizzato da un aumento del volume del filtrato glomerulare (GFR) ed ipertrofia renale. Tende a risolversi con il compenso glicemico.

Stadio 2 (nefropatia silente): caratterizzato da un GFR normale o elevato, normale escrezione di albumina e normali valori pressori. A livello istologico cominciano a svilupparsi alterazioni strutturali che caratterizzano la glomerulopatia diabetica come l'ispessimento della membrana basale glomerulare, l'espansione mesangiale e la ialinosi arteriolare.

Stadio 3 (nefropatia incipiente): caratterizzato dalla comparsa di microalbuminuria (AER, escrezione urinaria di albumina, 30-300 mg/24h), GFR normale o aumentato, valori pressori aumentati. È stimato che il 30-45% dei pazienti microalbuminurici progredisca verso l'insufficienza renale.

Stadio 4 (nefropatia conclamata): caratterizzato dalla presenza di proteinuria clinica (AER \geq 300 mg/24h) che può raggiungere livelli tali da determinare una sindrome nefrosica. Il GFR è normale o ridotto e la maggior parte dei pazienti presenta ipertensione arteriosa. Il 50-75% dei pazienti con proteinuria clinica progredisce nell'arco di 10-20 verso l'insufficienza renale terminale.

Stadio 5 (insufficienza renale): caratterizzato dalla riduzione progressiva del GFR fino all'uremia con la necessità di terapia sostitutiva. La maggior parte delle strutture renali presenta sclerosi. (19)

Nel DMT2 va però considerato che spesso il ritardo della diagnosi e la presenza di comorbidità modificano il quadro clinico che può diventare difficilmente delineabile in questi diversi stadi. La nefropatia differisce da quella del DMT1 soprattutto per i seguenti aspetti: la microalbuminuria o la nefropatia possono essere presenti al momento della diagnosi di DMT2; l'ipertensione è più frequente; la microalbuminuria può essere meno indicativa di progressione verso la nefropatia diabetica e successivamente franca ed inoltre può essere secondaria a fattori non correlati alla malattia diabetica come ipertensione, scompenso cardiaco, malattia prostatica o infezioni (59).

La microalbuminuria è l'escrezione giornaliera di albumina compresa tra 30 e 300 mg. Lo screening è raccomandato annualmente nel diabete di tipo 1 con durata > 5 anni, in tutti i diabetici di tipo 2 al momento della diagnosi e nelle donne con diabete gestazionale (la presenza di microalbuminuria è un forte indice predittivo di pre-eclampsia, in assenza di infezioni delle vie urinarie).

Il test per valutare l'escrezione renale di albumina (AER) ed escludere la presenza di micro o macroalbuminuria (> 300 mg/die) deve essere preceduto dall'esame standard delle urine. L'attività fisica estrema, infezioni, febbre, grave iperglicemia, scompenso cardiaco e marcata ipertensione possono falsare i valori di AER. La valutazione 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); 2) raccolta delle 24 ore (mg/24h); 3) raccolta temporizzata (preferibilmente notturna, µg/min). Prima di considerare un soggetto come micro/macroalbuminurico è necessario riscontrare valori anormali in almeno due su tre test effettuati nell'arco di sei mesi.

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

Tab.5 Escrezione urinaria di albumina

La creatinina sierica dovrebbe essere misurata annualmente ed utilizzata per la stima del GFR e la stadiazione della malattia renale cronica in tutti gli adulti con diabete, indipendentemente dai livelli di escrezione urinaria dell'albumina, poiché la prevalenza di pazienti con CKD e normoalbuminuria è elevata (60,61,62). Ottimizzare il compenso glicemico, il controllo pressorio e il controllo degli altri fattori di rischio (lipidi, fumo) è fortemente raccomandato al fine di ridurre il rischio e/o rallentare la progressione della nefropatia. L'apporto proteico nei pazienti con nefropatia dovrebbe essere pari o inferiore a 0,8 g/kg/die.

I pazienti con micro o macroalbuminuria devono essere trattati con ACE-inibitori o ARB a prescindere dai loro livelli pressori.

11.2.2.3. Neuropatia diabetica

La neuropatia diabetica è un disordine del sistema nervoso periferico da cui possono essere affetti i pazienti diabetici in assenza di altre cause di neuropatia. Può decorrere completamente asintomatica con alterazioni del sistema nervoso periferico dimostrabili solo con indagini strumentali specifiche o determinare quadri clinici di gravità variabile fino a condizioni estremamente invalidanti (19).

Una classificazione soddisfacente non è semplice, anche in relazione alla frequente coesistenza di forme differenti nello stesso paziente (63). La classificazione più accettata si basa sulla distribuzione del deficit neurologico e distingue le

polineuropatie simmetriche, suddivise in sensitivo-motoria cronica, dolorosa acuta e vegetativa, e le neuropatie focali e multifocali, comprendenti le mononeuropatie, le radicolopatie toracoaddominali e la amiotrofia (64).

La polineuropatia diabetica (DPN) è stata recentemente ridefinita come una polineuropatia simmetrica sensitivo-motoria lunghezza-dipendente dei pazienti diabetici attribuibile ad alterazioni metaboliche e macrovascolari conseguenti all'esposizione a iperglicemia cronica e a cofattori di rischio cardiovascolare (65).

La prevalenza della DPN è di circa il 20% in casistiche non selezionate e di circa il 30% in casistiche da ambulatori specialistici. Uno studio italiano su pazienti diabetici di tipo 1 e 2 che ha coinvolto 109 centri diabetologici riporta una prevalenza del 32,3% con severità di malattia proporzionale all'aumento dell'età e alla durata della malattia. (66) L'esordio può essere acuto in soggetti con diabete non diagnosticato ma più frequentemente è subacuto. I sintomi soggettivi sensitivi, consistenti in parestesie a tipo "intorpidimento" o "fasciatura", dolori profondi o brucianti e disestesie dolorose, iniziano tipicamente nei settori distali degli arti inferiori assumendo spesso una distribuzione "a calza" (più raro agli arti superiori con distribuzione "a guanto"), procedendo poi in direzione prossimale. Possono esserci ipoestesia superficiale con distribuzione a "calza o a guanto", iporeflexia osteotendinea (rotulea e achillea soprattutto), ipopallestesia distale (63).

Lo screening della polineuropatia sensitiva motoria simmetrica distale cronica deve essere effettuato utilizzando semplici test clinici, come la valutazione della perdita della sensibilità pressoria al monofilamento di 10 g o della sensibilità vibratoria mediante diapason sul dorso dell'alluce. La valutazione del dolore neuropatico (dolore che nasce come diretta conseguenza di una lesione o malattia del sistema somatosensitivo) è fondamentale per la diagnosi della forma dolorosa di DPN e anche per il follow-up della risposta al trattamento. Sono in uso crescente dispositivi di screening per discriminare il dolore neuropatico da quello nocicettivo, come il DN4, un questionario con un breve esame obiettivo nell'area del dolore che dimostra una sensibilità del 80% e specificità del 91% nel diagnosticare il dolore neuropatico e la neuropatia diabetica dolorosa (67,68,69).

Tab.6 Diabetic neuropathy index (DNI) (4)

	Punteggio (per ogni lato)
Ispezione del piede	Normale = 0
Deformità	Alterato = 1
Cute secca	(se ulcera +1)
Callostia	
Infezione	
ulcera	
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

Se vi è evidenza netta che nel DMT1 il controllo glicemico ottimale prevenga lo sviluppo di DPN, nel DMT2 l'evidenza non è altrettanto robusta e univoca (70). E' possibile che nel DMT2, al fine di 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.

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
SNRI	Duloxetina	60-120 mg/die

Tab.7 Farmaci di prima linea per il trattamento della neuropatia diabetica dolorosa. Scegliere in base a comorbidità e controindicazioni

La neuropatia vegetativa (DAN) interessa circa il 20% dei pazienti diabetici con una prevalenza oscillante dal 17 al 21% nel diabete di tipo 1 e dal 16 al 22% nel diabete di tipo 2. Età, durata della malattia, tipo di diabete, compenso metabolico e fattori di rischio cardiovascolare sono fattori associati alla comparsa della complicanza (71, 72).

La sintomatologia consiste in alterazioni della motilità pupillare e lacrimazione, sintomi cardiovascolari, alterazione della termoregolazione, disturbi gastrointestinali

e turbe genitourinarie. Le turbe pupillari si manifestano con iporeflettività alla luce in una pupilla tendenzialmente miotica. I sintomi cardiovascolari maggiori sono l'ipotensione ortostatica (che può essere responsabile di episodi presincopali e sincopali), la tachicardia a riposo e l'intolleranza all'esercizio fisico. Inoltre, a causa della compromissione vegetativa un infarto del miocardio acuto può presentarsi senza dolore. I disturbi della termoregolazione consistono in alterazioni della sudorazione (anidrosi) ed in anomalie delle reazioni vasomotorie (vasocostrizione e vasodilatazione). Le turbe gastrointestinali consistono in alterazioni della motilità esofagea, gastrica, colica e rettale, a carattere principalmente atonico con conseguente nausea e vomito postprandiali, episodi di diarrea incoercibile, talora con alternanza di diarrea e stipsi (63). La gastroparesi deve essere sospettata in pazienti con controllo glicemico irregolare o con notevoli sintomi gastrici senza altre cause apparenti. Le alterazioni genitourinarie tipiche sono l'atonia vescicale (secondaria a denervazione parasimpatica del detrusore vescicale) e, nel maschio, turbe della erezione e della eiaculazione (63). Infine, in certi pazienti, possono essere compromessi sia la funzionalità delle ghiandole sudoripare (73), sia la capacità di riconoscimento dei segni dell'ipoglicemia, fino alla comparsa di un quadro anemico secondario a inappropriata secrezione di eritropoietina.

Manifestazioni cliniche della neuropatia diabetica autoimmune	
Apparato cardiovascolare	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Tachicardia ▪ Perdita delle variazioni riflesse della frequenza cardiaca ▪ Alterazione risposte cardiovascolari dell'esercizio ▪ Infarto miocardico silente ▪ Ipotensione ortostatica ▪ Alterazione riflessi vasomotori
Apparato respiratorio	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Arresti cardiorespiratori post-anestesia ▪ Alterazioni tono broncomotore
Apparato sudoriparo e termoregolatore	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Anidrosi distale con iperidrosi compensatoria ▪ Anidrosi totale ▪ Sudorazione gustativa
Apparato gastroenterico	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Gastroparesi ▪ Dilatazione e ipomotilità colecistica ▪ Diarrea post-prandiale e notturna
Apparato neuroendocrino	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Mancata percezione dell'ipoglicemia ▪ Difetto di controregolazione
Apparato genitourinario e disturbi sessuali	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Vescica neurogena ▪ Impotenza ▪ Eiaculazione retrograda
Apparato oculare	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Alterazioni pupillari

Lo screening per la neuropatia vegetativa deve essere eseguito attraverso una 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. I test cardiovascolari risultano utili soprattutto quando si è in presenza di sintomi e segni suggestivi di disfunzione vegetativa, in presenza di alto rischio cardiovascolare o complicanze microangiopatiche, prima di un intervento chirurgico maggiore, nella preparazione di un programma di attività fisica e nei diabetici con scarso controllo glicemico. I test si basano sulle modificazioni della frequenza cardiaca o della pressione arteriosa: i primi esplorano la funzione cardiaca vagale, il test dell'ipotensione ortostatica valuta invece la funzione simpatica (74,75). Il test della frequenza cardiaca più utilizzati sono il deep breathing (serie di espirazioni ed inspirazioni profonde), la manovra di Valsalva (espirazione forzata contro resistenza) e il lying-to-standing (alzarsi in piedi dopo essere stati sdraiati sul lettino). Per uno screening ambulatoriale possono essere utilizzati il test dell'ipotensione ortostatica più due test della frequenza cardiaca. La stadiazione include una compromissione precoce (un solo test alterato), confermata (due test di frequenza cardiaca alterati) e avanzata (ipotensione ortostatica più anomalità dei test di frequenza cardiaca) (75).

11.2.2.4. La disfunzione erettile

La disfunzione erettile ha, nei diabetici, una prevalenza tre volte superiore di quella riscontrata nei soggetti non diabetici (76) ed è spesso correlata alla presenza di una neuropatia periferica e/o di una vasculopatia (77). L'incidenza di cardiopatia ischemica negli uomini più giovani di quarant'anni con disfunzione erettile è sette volte maggiore rispetto a coloro senza disfunzione. La presenza di disfunzione erettile nei diabetici di tipo 2 va ricercata già alla diagnosi e poi rivalutata una volta all'anno. Nei diabetici di tipo 1, va ricercata in presenza di una lunga durata di malattia (>10 anni) o di complicanze croniche, quali neuropatia e vasculopatia.

Il percorso diagnostico è composto da anamnesi, obiettività, 'International Index of Erectile Function (IIEF-15 o IIEF-5, che consente di classificare la disfunzione erettile in grave, moderata, lieve o assente), esami di laboratorio (indice di testosterone libero, prolattina, TSH, PSA) e test vegetativi cardiovascolari.

Il trattamento medico prevede l'utilizzo di farmaci inibitori della PDE-5 (sildenafil, vardenafil, tadalafil) tenendo in considerazione le caratteristiche farmacocinetiche e

la durata d'azione di tali farmaci (4 ore per sildenafil e vardenafil, oltre 17 ore per tadalafil). Inoltre, il calo ponderale, l'attività fisica e il miglioramento del controllo glicemico possono essere d'aiuto.

11.2.2.5. Il piede diabetico

Con il termine piede diabetico si definiscono tutte le complicanze che interessano gli arti inferiori nei pazienti diabetici. È il risultato della combinazione di neuropatia autonoma e arteriopatia agli arti inferiori, associato all'esposizione del piede a traumi minori, legati alla deambulazione (19). È stato stimato che la probabilità di un diabetico di incorrere in una lesione al piede nell'arco della propria vita sia pari al 15%. Sono più frequentemente colpiti soggetti di sesso maschile, quelli con maggior durata di malattia e di basso livello socioeconomico (78).

Fattori di rischio per ulcere o amputazioni:

- Precedenti amputazioni e/o storia di ulcere ai piedi
- Neuropatia distale
- Deformità e/o callosità dei piedi
- Vasculopatia periferica
- Visione diminuita
- Nefropatia diabetica (specialmente pazienti dializzati)
- Scarso controllo metabolico
- Fumo di sigaretta
- Uso di scarpe inappropriate

In base al prevalente meccanismo patogenetico si osservano tre quadri clinici, il piede neuropatico, il piede ischemico ed il piede infetto, anche se la distinzione può non essere così evidente.

La neuropatia diabetica sensitivo-motoria è responsabile di circa due terzi delle ulcere diabetiche. La componente motoria causa una ipotrofia dei muscoli intrinseci ed estrinseci del piede con aumento del cavismo plantare, retrazione delle dita (dita a martello) e piede in equinismo-varo-supinazione. Tali alterazioni rendono il piede incapace ad adattarsi alle sollecitazioni meccaniche con creazione di zone plantari a maggior carico pressorio (teste metatarsali, tallone soprattutto) in corrispondenza delle quali si determinano successivamente ipercheratosi, ematomi subcheratosici ed eritema. Le aree ipercheratosiche evolvono poi in ulcere indolenti dal fondo duro. Le

ulcere possono chiudersi spontaneamente o più frequentemente grazie ad un adeguato trattamento in aree cicatriziali.

L'arteriopatia obliterante periferica è causa di circa un terzo delle ulcere diabetiche e rappresenta in questi pazienti la principale causa di amputazione. Il traumatismo posturale su un'area di cute ipotrofica per la presenza di arteriopatia obliterante predispone alla formazione dell'ulcera ischemica con iniziale esposizione di strutture superficiali e, successivamente alla sovrapposizione infettiva, di strutture profonde. Le regioni maggiormente interessate sono quelle marginali. L'ulcera si presenta senza ipercheratosi, con cianosi perilesionale, fondo torbido non evolutivo, margini sottominati e tragitti fistolosi, con tendenza all'evoluzione in gangrena localizzata o estesa a tutto il piede.

Il primum movens di un piede diabetico infetto è la soluzione di continuità della cute. Va detto che i pazienti diabetici hanno una maggior suscettibilità alle infezioni, proporzionale alla durata di malattia e allo scompenso metabolico, cui si sommano le caratteristiche morfo-funzionali del piede che ne favoriscono l'insorgenza e la progressione. Le infezioni superficiali interessano epidermide e derma, sono generalmente sostenute da cocchi piogeni Gram+ (*Staphylococcus Aureus*). Se interessano le pieghe interdigitali sono invece spesso sostenute da miceti. Le infezioni intermedie che interessano il derma fino alla fascia muscolare esterna sono generalmente sostenute da cocchi piogeni ai quali si possono associare germi Gram- (*Pseudomonas aeruginosa*). Le infezioni profonde sono quelle che si estendono oltre la fascia muscolare superficiale ed interessano strutture profonde (articolazioni, tendini e ossa). La flora batterica che le sostiene è polimicrobica con contemporanea presenza di Gram+ e Gram-, germi anaerobi e miceti. La tendenza è l'evoluzione verso la gangrena con putrefazione (19).

Tutti i pazienti con diabete mellito devono essere sottoposti a un esame completo del piede almeno una volta all'anno. Nei pazienti ad elevato rischio l'ispezione deve essere effettuata ad ogni visita. Al momento dello screening devono essere individuati i fattori di rischio per il piede diabetici, con controlli successivi programmati in base al rischio o alla presenza di lesioni. Particolare attenzione va prestata a pazienti anziani con lunga durata di malattia, problemi economici, visivi e che vivono soli.

Categoria IWGDF	Rischio	Caratteristiche	Frequenza controlli ed 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 presidi 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 presidi 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

Tab.8 Livello di rischio per l'insorgenza di lesioni al piede in diabetico ed azioni preventive

L'esame del piede deve includere la valutazione anamnestica di pregresse ulcere e amputazioni, la palpazione dei polsi, la valutazione della alterazione delle capacità di protezione e difesa: percezione della pressione (con monofilamento di Semmes-Weinstein da 10 g) e delle vibrazione (con diapason o biotesiometro).

L'organizzazione dell'assistenza a 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 o endoluminali, interventi di chirurgia ortopedica, sia di urgenza che di elezione).

12. Controllo glicemico

12.1. Emoglobina glicata (HbA1c)

L'emoglobina glicata è una forma di emoglobina prodotta da una reazione non-enzimatica a seguito della esposizione della emoglobina normale al glucosio plasmatico. Nei pazienti diabetici con scarso controllo della glicemia, la quantità della emoglobina glicata che si forma è molto più elevata che nei soggetti sani o nei soggetti diabetici con un buon controllo glicemico ottenuto dalla terapia. Tenendo conto che il normale arco di vita dei globuli rossi è di circa 120 giorni, un aumento di emoglobina glicata riflette il livello medio di glucosio al quale l'emazia è stata esposta durante il suo ciclo vitale. Effettuando l'esame dell'HbA1c è dunque possibile stimare la media della glicemia dei 2-3 mesi precedenti e, in tal modo, valutare l'efficacia della terapia.

La valutazione del controllo glicemico ottenuto da parte di un diabetico deve includere il periodico esame dell'HbA1c. Questo deve essere effettuato almeno 2 volte l'anno in ogni diabetico, anche se il controllo glicemico è stabilmente nell'obiettivo terapeutico. Nel singolo paziente la frequenza dell'esame dovrebbe comunque dipendere dalla situazione clinica, dal tipo di terapia in atto e dal giudizio del medico curante. Ad esempio in pazienti in cui è stata modificata la terapia ipoglicemizzante oppure l'obiettivo terapeutico non è ancora stato raggiunto o non è stabile nel tempo, l'esame deve essere effettuato ogni 3 mesi.

L'HbA1c deve essere misurata con i metodi calibrati secondo il sistema di riferimento IFCC (International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine), con valore espresso di regola in unità IFCC (mmol/mol). La conversione dei valori in percentuale allineati al DCCT (Diabetes Control and Complications Trial) in quelli allineati all'IFCC può essere calcolata mediante la seguente formula:

$$\text{IFCC-HbA1c (mmol/mol)} = [\text{DCCT-HbA1c (\%)} - 2.15] \times 10.929$$

HbA1c valori allineati al DCCT %	HbA1c valori allineati all'IFCC Mmol/mol
4,0	20
5,0	31
6,0	42
7,0	53
8,0	64
9,0	75
10,0	86

Tab.9 Correlazione tra i valori dell'HbA1c in unità derivate % e in unità mmol/mol

HbA1c (mmol/mol)	Glicemia plasmatica media
42	126 mg/dL
53	154 mg/dl
64	183 mg/dl
75	212 mg/dl
86	240 mg/dl
97	269 mg/dl
108	298 mg/dl

Tab.10 Correlazione tra i livelli di HbA1c e glicemia plasmatica media basati sullo studio ADAG (A1C- Derived Average Glucose)

Un vantaggio che deriva dall'utilizzo delle unità di misura in mmol/mol è che si ottiene una amplificazione numerica di circa 10 volte e che quindi piccoli cambiamenti dell'HbA1c dovrebbero risultare maggiormente identificabili.

I limiti dell'esame dell'HbA1c sono legati a condizioni che modificano il turnover degli eritrociti (emolisi, emorragie, emoglobinopatie) (79). Inoltre I valori dell'HbA1c non forniscono una misura della variabilità glicemica o della presenza di ipoglicemie. In questi casi, il controllo glicemico è valutato in modo più efficace la combinazione dell'automonitoraggio e della misurazione HbA1c.

12.2. Automonitoraggio della glicemia

L'autocontrollo glicemico, inteso come monitoraggio della glicemia capillare e interpretazione dei risultati glicemici e conseguenti interventi terapeutici coerenti a migliorarli che i pazienti diabetici devono essere educati ad effettuare, è una importante componente nella gestione della malattia diabetica, sia per ottenere un buon controllo metabolico che per ridurre il rischio di ipoglicemie nel diabete di tipo 1.

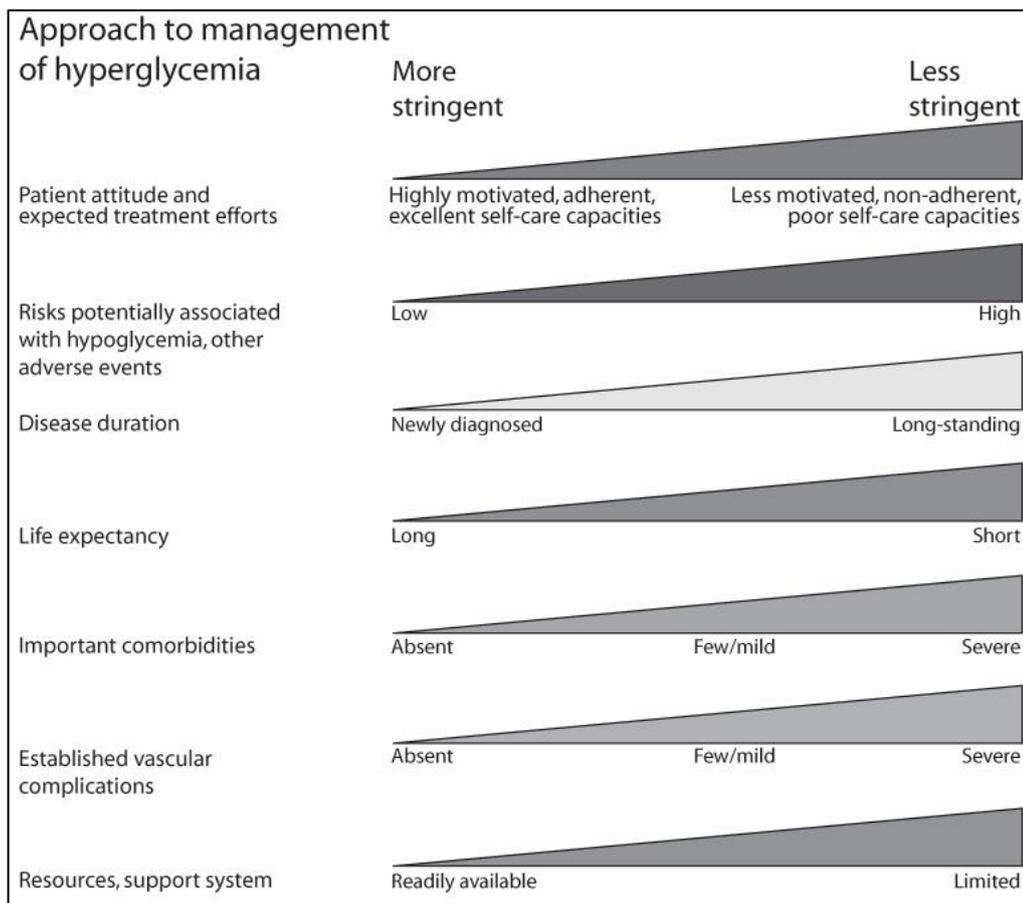
L'autocontrollo glicemico rappresenta la modalità più efficace per il controllo della iperglicemia post-prandiale e, quindi, per l'adozione della terapia più appropriata e personalizzata per ogni singolo paziente.

Nel DMT1, la maggior parte degli studi clinici ha sottolineato il ruolo centrale dell'automonitoraggio nel raggiungimento di un buon controllo glicemico. È ormai consolidato il consiglio ai pazienti diabetici di tipo 1 di monitorare la glicemia prima di ogni iniezione di insulina in modo tale da aggiustarne il dosaggio (in base al valore della glicemia e al contenuto di carboidrati del pasto successivo) (80). L'uso dell'autocontrollo per raggiungere un obiettivo glicemico il più possibile vicino alla normalità consente di ridurre il rischio di complicanze microangiopatiche nel DMT1 (81,82).

Tale evidenza è verosimilmente trasferibile anche al diabetico di tipo 2 insulino trattato, così come nei pazienti in trattamento con antidiabetici orali associati ad una insulina a lunga durata d'azione. Nel diabetico 2 non insulino- trattato, il ruolo dell'automonitoraggio rimane controverso. Appare evidente che l'autocontrollo in questi pazienti sia efficace quando strutturato e frutto di uno specifico percorso educativo (6).

12.3. Obiettivi glicemici

Il controllo glicemico è di fondamentale importanza nella gestione del diabete mellito. Il trattamento del diabete deve essere tempestivamente adattato in ogni paziente fino ad ottenere valori di HbA1c stabilmente inferiori a 53 mmol/mol, ossia valori che consentono di prevenire l'incidenza e la progressione delle complicanze microvascolari. Obiettivi glicemici più stringenti (HbA1c \leq 48 mmol/mol) dovrebbero essere perseguiti in pazienti di nuova diagnosi o con diabete di durata inferiore ai 10 anni, senza precedenti di CVD (Cardiovascular disease) abitualmente in discreto compenso glicemico e senza comorbidità. Al contrario, obiettivi glicemici meno stringenti (HbA1c \leq 64 mmol/mol) dovrebbero essere perseguiti in pazienti con diabete di lunga durata, con precedenti di CVD o una lunga storia di inadeguato compenso glicemico o fragili per età e/o comorbidità. In questi pazienti l'approccio terapeutico deve essere tale da prevenire le ipoglicemie.



Inzucchi et al. Diabetes Care 2012;35:1364-79

13. Terapia del diabete mellito

Il paziente diabetico deve essere istruito sull'attività fisica, sulla nutrizione e sui farmaci che riducono la glicemia. In associazione con una migliore compliance, l'educazione del paziente permette agli individui con DM di diventare altamente responsabili della propria cura.

13.1. Interventi sullo stile di vita

13.1.1. Attività fisica

Le definizioni di attività fisica si basano sul rapporto della Surgeon General "Attività fisica e salute" del 1996.

Attività fisica	Movimento corporeo prodotto dalla contrazione dei muscoli scheletrici che richieda una spesa energetica in eccesso rispetto alla spesa energetica a riposo
Esercizio fisico	Movimento corporeo programmato, strutturato e ripetuto, eseguito allo scopo di migliorare o mantenere una o più componenti in buona forma fisica

Esercizio anaerobico	Movimenti ritmici, ripetuti e continui degli stessi grandi gruppi muscolari per almeno 10 minuti ciascuno. Gli esempi comprendono il camminare, andare in bicicletta, corsa lenta, nuoto, esercizi aerobici acquatici e molti sport
Esercizio contro resistenza	Attività che utilizzano la forza muscolare per muovere un peso o lavorare contro un carico che offre resistenza.

L'esercizio ha molti effetti positivi comprendenti benefici cardiovascolari, riduzione della pressione arteriosa, mantenimento della massa muscolare, riduzione del grasso corporeo, calo ponderale. Per i pazienti diabetici (di tipo 1 e 2), l'esercizio fisico è utile anche per ridurre la glicemia (durante e dopo l'esercizio) e aumentare la sensibilità all'insulina (59).

Sono consigliati almeno 150 minuti /settimana di attività fisica aerobica di intensità moderata (50-70% della frequenza cardiaca) e/o almeno 90 minuti/settimana di esercizio fisico intenso (>70% della frequenza cardiaca). L'attività fisica deve essere distribuita in almeno 3 giorni/settimana e non ci devono essere più di 2 giorni consecutivi senza attività.

Nei pazienti con DM2 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.

Prima dell'avvio di una attività fisica superiore alla camminata veloce, è necessario escludere condizioni a elevato rischio cardiovascolare (ipertensione non controllata) e la presenza di complicanze che controindicano la pratica di alcuni esercizi, per l'elevato rischio di evoluzione della patologia stessa (neuropatia, vegetativa grave, neuropatia periferica grave, retinopatia pre-proliferante o proliferante ed edema maculare, piede diabetico) (83).

È opportuno inoltre intensificare l'automonitoraggio glicemico prima, eventualmente durante e dopo l'attività fisica.

13.1.2.Terapia medica nutrizionale

Terapia medica nutrizionale è il termine usato dall'ADA per descrivere il bilancio ottimale tra il rapporto calorico e gli altri aspetti della terapia del diabete (59). È parte

integrante del trattamento e dell'autogestione del diabete per tutte le persone con DMT1 e DMT2. Ha come obiettivo quello di mantenere o migliorare la qualità di vita, il benessere fisiologico e nutrizionale e prevenire e curare le complicanze acute e a lungo termine e le comorbidità associate (84).

È stato evidenziato che la terapia nutrizionale può migliorare il controllo glicemico e, se utilizzata con altri componenti della cura della malattia, è in grado di migliorare ulteriormente i risultati clinici e metabolici con conseguente riduzione dei tassi di ospedalizzazione (85,86).

Le riduzioni della HbA1c segnalate sono simili o maggiori di quelle ottenute con gli attuali trattamenti farmacologici per il diabete (87).

Un calo ponderale è raccomandato per tutti i soggetti adulti in sovrappeso (BMI 25-29,9 kg/m²) od obesi (BMI ≥ 30 kg/m²). L'approccio principale per ottenere e mantenere il calo ponderale è la modificazione dello stile di vita, che include una riduzione dell'apporto calorico e un aumento dell'attività fisica. Una moderata riduzione dell'apporto calorico (300-500 kcal/die) e un modesto incremento del dispendio energetico (200-300 kcal/die) permettono un lento ma progressivo calo ponderale. I vegetali, i legumi, la frutta ed i cereali devono far parte integrante della dieta dei pazienti con DMT1 e DMT2. Se l'apporto di carboidrati è al limite superiore della norma, è importante consigliare cibi ricchi in fibre e con basso indice glicemico. Non ci sono evidenze che suggeriscono l'uso di diete a basso contenuto di carboidrati (al di sotto dei 130 g/die) nei pazienti diabetici. L'indice glicemico deve essere considerato nella scelta degli alimenti. Una dieta a basso indice glicemico può, infatti, determinare un miglioramento del controllo glicemico, con riduzione inoltre del rischio di ipoglicemia. Nei pazienti diabetici senza evidenza di nefropatia, l'apporto proteico dovrebbe fornire il 10-20% dell'energia totale giornaliera. Al contrario, in pazienti con qualsiasi grado di malattia renale cronica, l'apporto proteico va limitato alla razione dietetica raccomandata (0,8 g/kg). L'apporto giornaliero di grassi saturi deve essere inferiore al 10%, da ridurre a <8% se LDL è elevato. L'apporto di grassi deve contribuire al 20-35% dell'energia totale giornaliera, con un quantitativo di colesterolo non superiore a 300mg/die, da ridurre a < 200 mg/die in presenza di valori plasmatici elevati. Il consumo di acidi grassi n-3 polinsaturi attraverso l'introduzione di almeno due porzioni alla settimana di pesce

(preferibilmente azzurro) è raccomandato. L'assunzione di alcol dovrebbe essere limitata nei soggetti obesi o con ipertrigliceridemia e sconsigliata nelle donne in gravidanza e nei pazienti con storia di pancreatite.

Componenti della dieta	Quantità complessiva consigliata	Quantità consigliata dei singoli nutrienti	Consigli pratici
Carboidrati	45-60% kcal tot	Saccarosio e altri zuccheri aggiunti <10%	Vegetali, legumi, frutta, cereali preferibilmente integrali, alimenti della dieta mediterranea
Fibre	>40 g/die (o 20 g/100 kcal/die) soprattutto solubili		5 porzioni a settimana di vegetali o frutta e 4 porzioni a settimana di legumi
Proteine	10-20% kcal totali		
Grassi	35% Kcal totali	Saturi <10, <8% se LDL è elevato MUFA 10-20%; PUFA 5-10% Evitare acidi grassi trans Colesterolo <300 mg/die, <200 mg/die se colesterolo elevato	
Sale	<6 g/die		Limitare il consumo di sale e alimenti conservati sotto sale (insaccati, formaggi, scatolame)

Tab.11 Indicazioni generali per la composizione ottimale della dieta nel paziente diabetico

13.2. Interventi farmacologici

13.2.1. Insulina

La terapia insulinica trova assoluta indicazione nel diabete mellito di tipo 1. Nel diabete mellito di tipo 2 è indicata quando la modificazione dello stile di vita e gli ipoglicemizzanti orali non consentono un soddisfacente controllo delle glicemie (19). L'insulina è un ormone peptidico costituito da 51 amminoacidi organizzati in due catene aminoacidiche A e B unite da due ponti disolfuro a cui si aggiunge un terzo ponte disolfuro a livello della catena A. L'insulina prodotta con tecnica del DNA ricombinante ha rapidamente sostituito quella di origine animale (porcina o bovina), isolata per la prima volta da Banting e Best negli anni '20. Questa tecnologia, inoltre, ha consentito lo sviluppo degli analoghi dell'insulina, ovvero di derivati dell'insulina umana per modificazione delle sequenze aminoacidiche e con caratteristiche di estremo interesse per la terapia (durata d'azione ultrarapida o ultralenta) (19).

Nel DMT1 lo schema di terapia di prima scelta è il basal-bolus (un bolo ai tre pasti di insulina rapida con l'aggiunta di una dose di insulina ad azione lenta al momento di

coricarsi) che è possibile attuare con insulina umana, analoghi dell'insulina o microinfusore. Attualmente in Italia sono disponibili oltre all'insulina umana regolare e isofano (anche denominata NPH), tre tipi di analoghi rapidi (lispro, aspart, glulisine) e tre analoghi basali (glargine, detemir e insulina lispro-protamina) (6).

Per ciò che riguarda il DMT2, sappiamo che esso è caratterizzato da un progressivo declino della massa della funzione della β cellula (88, 89). Già al momento della diagnosi, circa il 50% della funzione della β cellula è perduto con una ulteriore perdita di funzione di 4-6% per anno (90, 91). Pertanto in una fase più o meno precoce della storia naturale della malattia, la terapia insulinica è necessaria. In questi pazienti, la terapia insulinica corregge la glucotossicità e la lipotossicità e migliora l'azione periferica dell'insulina. Poiché la maggior parte dei soggetti con DMT2 mantiene una residua capacità di secernere insulina anche in stadi avanzati di malattia, il trattamento insulinico non richiede inizialmente i complessi ed intensivi schemi di trattamento tipici del DMT1. Idealmente, il trattamento insulinico dovrebbe essere in grado di ottenere un buon controllo metabolico con il minor rischio possibile d'ipoglicemia e d'incremento ponderale e con un semplice regime di titolazione.

1. Iniziare la terapia con insulina quando la terapia ipoglicemizzante non insulinica e l'intervento sullo stile di vita non sono in grado di ottenere il controllo della glicemia.

Mantenere tuttavia sempre il supporto per il mantenimento dello stile di vita.

Considerare l'inizio o l'aumento dell'insulina ogni 2-6 mesi, con l'obiettivo di raggiungere e mantenere nel tempo valori di HbA1c < 53 mmol/mol.

2. Spiegare al paziente affetto da diabete sin dal momento della diagnosi che l'insulina è comunque una delle possibili terapie e che può rivelarsi la migliore, oppure l'unica, per raggiungere o mantenere il controllo della glicemia.

3. Iniziare un percorso di educazione terapeutica e prescrivere l'uso di presidi per l'automonitoraggio. Spiegare che all'inizio le dosi prescritte possono essere basse ma che in alcuni casi si può giungere a 50-100 Unità die.

4. Iniziare la terapia insulinica prima della comparsa dello scompenso metabolico, in particolare iniziare quando, nonostante una terapia massimale, l'HbA1c (dosaggio standardizzato con lo studio DCCT) supera di >0,5% gli obiettivi glicemici. Continuare comunque la metformina. L'uso dei secretagoghi può essere continuato, almeno temporaneamente, durante la terapia insulinica. Anche l'acarbiosio può essere continuato. Prestare attenzione all'associazione con pioglitazone per l'aumentata ritenzione di liquidi.

5. Quando si avvia la terapia insulinica:

5.1. Utilizzare un'insulina basale come glargine, detemir, ILPS o umana NPH o ILPS (con umana

<p>NPH il rischio di ipoglicemia è tuttavia maggiore), tenendo comunque in considerazione le diverse farmacocinetiche</p> <p>Oppure, in seconda analisi</p> <p>5.2. Utilizzare direttamente uno schema basal-bolus</p> <p>Oppure, in terza analisi</p> <p>5.3. Utilizzare un analogo rapido ai pasti</p> <p>Oppure, in casi particolari,</p> <p>5.4. In presenza di gravi ed evidenti problemi di compliance, utilizzare una doppia somministrazione di insulina premiscelata (bifasica), tentando comunque di educare il paziente verso uno schema basal-bolus.</p>
<p>6. Iniziare l'insulina prescrivendo un regime di autotitolazione (aumento di 2 unità ogni 3 giorni fino all'obiettivo) oppure attraverso contatti settimanali (usando comunque uno schema simile). Controllare la glicemia anche negli altri momenti per identificare possibili altre cause di cattivo controllo.</p>
<p>7. Continuare il supporto al paziente, anche attraverso contatti telefonici, fino al raggiungimento dell'obiettivo glicemico.</p>
<p>8. Incoraggiare la somministrazione dell'insulina nel tessuto sottocutaneo della regione addominale (assorbimento veloce) e coscia (lento), considerando comunque braccio e glutei come valide alternative. Ricordarsi sempre che alcuni pazienti potrebbero non prediligere la somministrazione dell'insulina nella regione addominale per motivi culturali.</p>

Tab.12 Terapia con insulina nel DMT2

13.2.2. Ipoglicemizzanti orali

Nei pazienti con diabete mellito di tipo 2, la terapia farmacologica orale va iniziata quando gli interventi sullo stile di vita non sono più in grado di mantenere il controllo della glicemia ai valori desiderati (mantenendo e rafforzando comunque l'orientamento del paziente verso un corretto stile di vita). Il farmaco di prima scelta è la metformina (con dosi da incrementare nel tempo al fine di evitare l'intolleranza gastrointestinale).

Nel caso in cui la monoterapia con metformina si dimostri non sufficiente o intollerata/ controindicata o la situazione di partenza sia ritenuta troppo importante per poter pensare di raggiungere il target terapeutico con essa, è necessaria l'associazione di due o più farmaci (o la sostituzione in caso di intolleranza/ controindicazione). La scelta fra le varie classi (sulfonilurea/ repaglinide/ glitazone/ gliptina/ agonista recettore GLP1/ gliflozina/ insulina) si basa sul profilo di rischio e di beneficio e in funzione delle varie comorbidità. Se anche in politerapia il controllo

della glicemia non è soddisfacente diventa allora necessario iniziare la terapia insulinica mono- o multiniettiva.

In ogni caso non va sottovalutata la possibile scarsa adesione alla terapia prescritta.

Iniziare con solo intervento su stile di vita (se non grave scompenso metabolico)

↓

Aggiungere gradualmente metformina, fino alla dose di almeno 2 g die

↓

Add on a metformina	Ipoglic.	Peso	Effetti indesid.	CVD	Fattori rischio CV	Scomp. cardiaco	Effetti G.I.	Costo
Gliptina	1A	1B	Rari	1A	1B	2B ¹	1A	elevato
A. R. GLP-1	1A	1A	Non indicato in IRC	3B	1A	2B	1C	elevato
Sulfonilurea o Repaglinide	1D	1D	Non indicato in IRC ²	3C ²	1B	1B	1A	basso
Pioglitazone	1A	1D	Fratture	1A	1A	1E	1A	medio
Acarbosio	1A	1C	Rari	2B	2B	3C	1C	basso
Gliflozina	1A	1A	Infezioni G.U.	3C	2B	2B	1A	???
Insulina Basale	1D	1D	Rari	1B	1A	1B	1A	medio

note:

¹ : solo per saxagliptin, possibile rischio per scompenso cardiaco

² : alcuni farmaci di questa classe non sono a metabolismo renale, ma non sono comunque indicati

³ : solo per glibenclamide, possibili rischi cardiaci

Flow-chart per la terapia del diabete mellito tipo 2 (AMD-SID 2014)

13.2.2.1. Biguanidi

La metformina è la principale rappresentante di questa classe di farmaci. Agisce aumentando la sensibilità insulinica a livello epatico e periferico (muscolo e tessuto adiposo) verosimilmente migliorando il legame dell'insulina con il suo recettore. La riduzione della glicemia indotta dalla metformina consegue principalmente alla riduzione della produzione epatica di glucosio. A livello periferico le biguanidi aumentano la traslocazione dei trasportatori del glucosio GLUT-1 e GLUT-4, aumentando l'uptake del glucosio nel muscolo (con aumento della glicogenosintesi) e nel tessuto adiposo (con aumento della lipogenesi e riduzione dell'ossidazione degli acidi grassi). La metformina migliora la tolleranza glucidica senza modificare la

risposta insulinemica e quindi senza aumentare il rischio di ipoglicemia o di incremento ponderale (19).

In considerazione della confermata efficacia in monoterapia, del basso profilo di rischio per effetti collaterali e del bassissimo costo, la metformina resta il farmaco di prima scelta per il diabete di tipo 2, in particolare nelle persone diabetiche in sovrappeso o obese (92, 93, 94, 95). L'efficacia della metformina è dose-dipendente, raggiungendo il massimo con 2g/die ed è mantenuta anche in terapia di combinazione con secretagoghi, glitazioni, inibitori dell' α -glicosidasi, gliptine e analoghi del GLP-1. La terapia con metformina deve sempre accompagnare tutte le scelte terapeutiche successive, inclusa l'insulina, con il dosaggio ottimale di 2g/die (96, 97, 98, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108).

All'inizio della terapia, circa il 10% dei pazienti riferisce diarrea e altri disturbi gastrointestinali, ma la percentuale si riduce se la terapia viene iniziata a basso dosaggio per 4-6 settimane. È stata descritta la comparsa di episodi di acidosi lattica grave e per questo è controindicato l'utilizzo in pazienti a rischio di insufficienza renale acuta (intervento chirurgico, utilizzo del mezzo di contrasto iodato) o con insufficienza renale cronica (GFR stimato $<60 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1,73 \text{ m}^{-2}$)

La fenforamina è un'altra biguanide con efficacia ipoglicemizzante pari alla metformina ma con più elevato rischio di acidosi lattica fatale, che è stata ritirata dal mercato nell'ottobre 2013 (109).

13.2.2.2 Sulfaniluree e glinidi

Le sulfaniluree sono gli antidiabetici orali da più tempo utilizzati nella terapia del diabete di tipo 2. Le sulfaniluree di prima generazione disponibili dagli anni '60 (tolbutamide, acetoxamide, clorpropamide), sono state progressivamente rimpiazzate dalle sulfaniluree di seconda generazione (glibenclamide, gliclazide, glipizide, glimepiride). Le sulfaniluree sono facilmente assorbite a livello enterico e raggiungono il picco plasmatico in circa 2-4 ore. Si legano al recettore per le sulfaniluree (SUR-1) presente sulle β cellule pancreatiche, determinandone l'attivazione. Ne conseguono un rapido rilascio dell'insulina contenuta nei granuli secretori e la stimolazione di produzione di insulina da parte della β cellula, potenziando così sia la prima che la seconda fase della secrezione insulinica.

Le sulfaniluree sono in grado di determinare una riduzione dei livelli di HbA1c pari a 1,5% (DCCT) in monoterapia rispetto al placebo e di 0,8-1,6% quando aggiunta ad un altro ipoglicemizzante orale. Il trattamento con sulfaniluree si associa ad un maggior rischio di ipoglicemie, a incremento di peso e limitata persistenza dell'efficacia (96, 97, 98, 106, 107, 110). Studi di confronto tra glibenclamide e altri secretagoghi (clorpropramide, glimepiride, gliclazide, glipizide, repaglinide) suggeriscono che il trattamento con glibenclamide è associato ad un maggior rischio di ipoglicemia rispetto ad altri secretagoghi (111, 112, 113, 114).

I glinidi sono farmaci ipoglicemizzanti di recente introduzione. Si legano ad un recettore β cellulare diverso da quello delle sulfaniluree attraverso il quale determinano il rapido rilascio di insulina. La loro durata d'azione è inferiore rispetto a quella delle sulfaniluree. I dati concernenti la il rapporto efficacia/sicurezza delle glinidi sono molto più ridotti rispetto a quelli disponibili per le sulfaniluree. La repaglinide è un potente secretagogo a breve durata d'azione che agisce stimolando la prima fase di secrezione insulinica (115). L'efficacia è simile a quella delle sulfaniluree, con un maggiore effetto sull'iperglicemia post-prandiale e un minore rischio di ipoglicemia rispetto alla glibenclamide. Essa può inoltre essere impiegata in pazienti con insufficienza renale (avendo eliminazione prevalentemente epatica) e si associa ad un incremento del peso corporeo (96, 98, 106, 107, 114, 116).

13.2.2.3 Inibitori dell' α -glicosidasi

Gli inibitori dell' α -glicosidasi inibiscono l'attività dell' α -glicosidasi a livello dell'orletto a spazzola degli enterociti dei villi intestinali, impedendo la scissione dei disaccaridi ed oligosaccaridi in monosaccaridi con conseguente ritardo dell'assorbimento dei carboidrati complessi e riduzione delle escursioni glicemiche post-prandiali.

L'acarbiosio è l'unico farmaco della classe. Rappresenta una valida alternativa nella terapia orale del DMT2, soprattutto se aggiunto a metformina, determinando una riduzione dell'HbA1c dello 0,6-0,7% (DCCT) (96, 98, 106, 107, 117, 118, 119). Non ha effetti negativi sul peso corporeo e non causa ipoglicemie. Può essere utilizzato in pazienti con insufficienza epatica e con insufficienza renale sino ad un GFR stimato $> 25 \text{ ml}\cdot\text{min}^{-1}\cdot 1,73\text{m}^{-2}$. Può provocare effetti collaterali gastrointestinali (diarrea, flatulenza, dolore addominale) che spesso interferiscono con l'adesione alla terapia.

È efficace nella prevenzione del diabete nei soggetti con IGT, con probabili effetti anche sulla riduzione del rischio cardiovascolare (120, 121).

13.2.2.4 Tiazolidinedioni (Glitazoni)

I tiazolidinedioni, più comunemente definiti glitazoni, sono agonisti del recettore PPAR- γ (alcuni debolmente anche del PPAR- α), recettore nucleare presente in molti tessuti ma prevalentemente negli adipociti. Il PPAR- γ modula la trascrizione di numerosi geni coinvolti nel metabolismo dei lipidi e dei carboidrati, la cui trascrizione è normalmente modulata dall'insulina. La stimolazione del PPAR- γ da parte dei tiazolidinedioni promuove la differenziazione dei pre-adipociti e conseguentemente la lipogenesi, con riduzione dei livelli circolanti di acidi grassi non-esterificati (NEFA) per aumentati uptake ed utilizzo della sintesi dei trigliceridi. La riduzione dei NEFA circolanti aumenta l'utilizzazione di glucosio e riduce la gluconeogenesi. Inoltre i tiazolidinedioni aumentano il trasporto di glucosio nel muscolo scheletrico.

Attualmente in Europa è disponibile solo il pioglitazone, anche in associazione con metformina 850mg o glimepiride. Diversi studi randomizzati hanno dimostrato che l'efficacia del pioglitazone è simile a quello delle terapie orali, sia in monoterapia sia in combinazione con metformina o secretagoghi. L'efficacia massima dei glitazoni è raggiunta in un tempo più lungo (4-6 settimane). Il trattamento con glitazoni non induce ipoglicemia ma provoca incremento di peso (96, 97, 98, 104, 105, 106, 107). Inoltre, il confermato incremento di rischio per scompenso cardiaco, probabilmente secondario a ritenzione idrica, ne controindica l'uso nei pazienti con insufficienza cardiaca o a rischio per tale complicanza. Il rischio di edema e di scompenso cardiaco sono incrementati dal contemporaneo uso di pioglitazone e insulina (122, 123, 124, 125). Il trattamento con pioglitazone è stato recentemente associato ad un possibile aumento di rischio, nel maschio, di cancro della vescica (126, 127). Perciò ne è controindicato l'uso in pazienti con cancro della vescica in fase attiva o anamnesi positiva per carcinoma della vescica e in presenza di ematuria macroscopica di natura non accertata. Nelle donne è stato inoltre osservato un aumentato rischio di fratture ossee (128). Il pioglitazone può essere senza aggiustamenti della dose usato in pazienti con insufficienza renale fino a $5 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1,73 \text{ m}^{-2}$.

L'altro farmaco appartenente alla classe dei glitazoni, il rosiglitazone, non è più disponibile in commercio per via del riscontro di un aumentato rischio di infarto del miocardio (129, 130, 131, 132).

13.2.2.5 Gliptine (Inibitori dell'enzima Dipeptidil- Peptidasi-4)

Gli inibitori di DDP-4 o gliptine (sitagliptin, vildagliptin, saxagliptin, linagliptin ed alogliptin) esplicano la propria azione inibendo l'enzima DDP-IV determinando così l'aumento dei livelli circolanti di glucagon-like peptide (GLP)-1 e glucose-mediated insulinotropic polypeptide (GIP) prodotti, rispettivamente, dalle cellule L dell'intestino tenue distale e del colon e dalle cellule K del duodeno, digiuno e ileo (133). GLP-1 e GIP potenziano la biosintesi e la secrezione di insulina indotta dal glucosio (riducendo pertanto il rischio di ipoglicemia) e inibiscono la secrezione di glucagone (134, 135, 136). Le gliptine sono in grado di determinare una riduzione dei livelli di HbA1c di 0,9% (DCCT) in monoterapia e di 0,7-0,8% (DCCT) quando aggiunte a metformina. Il loro utilizzo non si associa a rischio di ipoglicemie e ad incremento di peso (137-149).

Tutte le molecole che appartengono alla categoria delle gliptine possono essere utilizzate in pazienti con insufficienza renale anche grave (fino a $30 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1,73 \text{ m}^{-2}$). Rispetto alle altre, linagliptin è utilizzabile senza adeguamento della dose e sembra essere in grado di ridurre l'albuminuria.

13.2.2.6 Agonisti del recettore del GLP-1

Gli agonisti del recettore del GLP-1 o analoghi del GLP-1 (exenatide, liraglutide) esplicano la propria azione potenziando la biosintesi e la secrezione di insulina indotta dal glucosio (riducendo pertanto il rischio di ipoglicemia), inibendo la secrezione di glucagone, rallentando lo svuotamento gastrico e riducendo l'appetito (133, 134, 135, 136). In monoterapia sono in grado di determinare una riduzione della HbA1c di circa 0,9-1,1% (DCCT), di 1-1,2% (DCCT) se associati a metformina e di 1-1,5% (DCCT) associati ad altri ipoglicemizzanti orali. Inducono una significativa riduzione del peso e della pressione arteriosa. Il loro utilizzo non si associa a rischio di ipoglicemie (96, 98, 107, 146, 147, 149, 150, 151). Generalmente non sono indicati in caso di insufficienza renale.

13.2.2.7 Gliflozine (inibitori del cotrasportatore di sodio-glucosio 2)

Il cotrasportatore di sodio-glucosio 2 (SGLT2) è una proteina espressa quasi esclusivamente dal rene ed è responsabile sino al 90% del riassorbimento del glucosio nel filtrato urinario (152, 153). Gli inibitori di SGLT2 o gliflozine sono una classe di recente sviluppo che bloccano tale riassorbimento, lasciando che circa il 40% del glucosio filtrato venga eliminato con le urine (152, 153). Sono in grado di determinare una riduzione dei livelli di HbA1c pari a 0,79% (DCCT) in monoterapia e a 0,61% (DCCT) associati ad altri ipoglicemizzanti orali. Provocano significativa riduzione del peso corporeo, della pressione sistolica e della pressione diastolica. Non si associano a rischio di ipoglicemie, mentre è possibile una loro associazione con il rischio di infezioni del tratto urinario e genitale.

Stadio IRC eGFR	LIEVE eGFR > 60	MODERATA 60 > eGFR > 30	GRAVE 30 > eGFR > 15	DIALISI eGFR < 15
metformina	almeno 2 g	non indicato (utilizzabile)	NO	NO
sitagliptin	100 mg x 1	50 mg x1	25 mg x 1	25 mg x 1
vildagliptin	50 mg x 2	50 mg x 1	50 mg x 1	50 mg x 1
saxagliptin	5 mg x 1	2,5 mg x 1	2,5 mg x 1	NO
linagliptin	5 mg x 1	5 mg x 1	5 mg x 1	5 mg x 1
exenatide	variabile	cautela	NO	NO
liraglutide	variabile	NO	NO	NO
sulfoniluree	variabile	NO	NO	NO
repaglinide	variabile	non indicato (utilizzato)	NO	NO
pioglitazone	variabile	variabile	variabile	NO

Tab.13 Terapia non insulinica nel diabete tipo 2 con insufficienza renale cronica

II. OBIETTIVO DELLO STUDIO

Da quanto esposto nel precedente capitolo, si evince che il diabete mellito è una patologia sempre più diffusa nella nostra popolazione e dalle gravi complicanze se non adeguatamente controllata.

L'obiettivo del mio studio è valutare la scarsa aderenza del paziente a quelli che sono i controlli clinici consigliati nell'ambito della Medicina Generale.

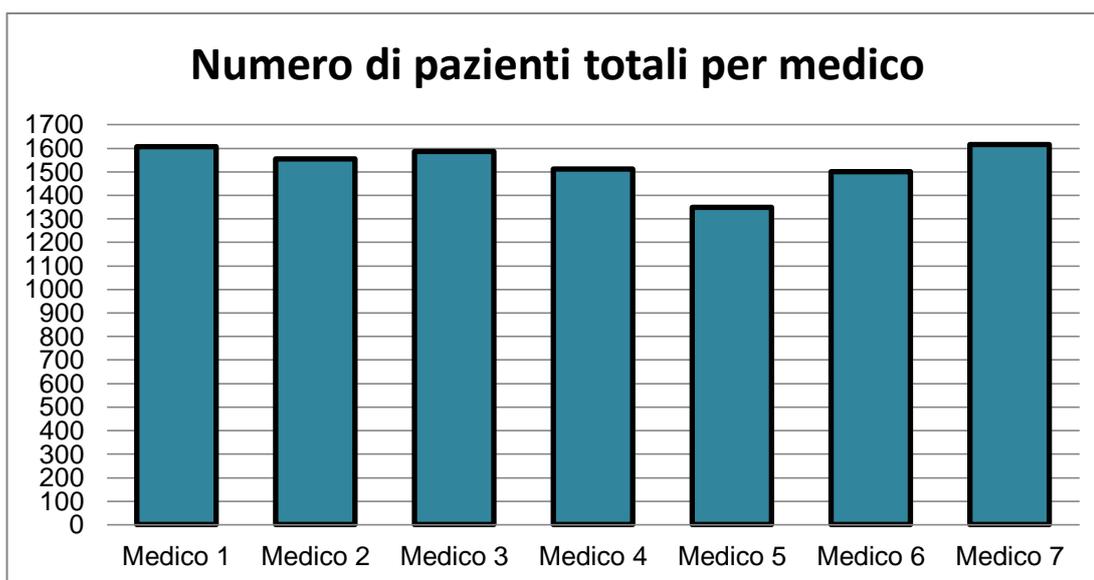
Per aderenza (o compliance) del paziente si intende la sua capacità e volontà di mettere in atto in maniera corretta le prescrizioni fornitegli dall'équipe di cura. Può essere definita come il livello (o la percentuale) di coincidenza tra il comportamento del paziente e le indicazioni che gli sono state date. L'adesione del paziente a quanto prescritto è un elemento fondamentale soprattutto in una patologia cronica e dalle severissime complicanze come è il diabete. È utile evidenziare che il capitolo dell'adesione ai controlli e alla terapia è molto più importante nelle malattie croniche perché non è condizionato dai sintomi, cosa che avviene per il trattamento delle malattie acute (155).

Per analizzare un problema rilevante ma spesso sottovalutato come quello della non aderenza ai controlli clinici da parte della popolazione diabetica, è necessario considerare un vasto numero di pazienti non selezionati (per esempio da un Centro Diabetologico, dove si presume riferiscano solo un certo tipo di pazienti). I medici di Medicina Generale hanno, al contrario, una popolazione di diabetici (lo stesso può valere anche per altre malattie croniche) eterogenea, dove si va (in una sorta di campana gaussiana) da una parte di popolazione molto scrupolosa ed ipercontrollata, ad una parte invece che poco si preoccupa del proprio stato di malattia, con in mezzo la gran parte della popolazione che sarà giustamente scrupolosa e controllata.

È interessante dunque valutare quale sia la reale misura in termini numerici della popolazione non aderente e considerare se in questi pazienti possano esistere differenze di sesso ed età caratteristiche rispetto alla popolazione compliant. Saranno inoltre analizzate le eventuali motivazioni che portano alla non aderenza al controllo della malattia. Non ci sono riscontri, in letteratura, di studi di questo tipo a livello della Medicina Generale.

III. MATERIALI E METODI

Nel mio studio ho coinvolto sette medici di Medicina Generale operanti nella ASL4 Chiavarese. I medici scelti rispondono a determinate caratteristiche: essi infatti hanno un numero totale di pazienti vicino a quella che è la quota massimale e utilizzano come strumento medico- informatico il software MilleWin, che si avvale del programma ausiliario MilleGPG. Il campione studiato è composto da 10726 pazienti totali ed equivale a circa l'8,2% della popolazione totale dell'ASL 4 (145.912 abitanti cui va sottratto il 10,8% di pazienti di età inferiore ai 14 anni) (156,157).



MilleGPG è infatti un completamento di MilleWin, software che tiene aggiornata la cartella clinica. Estrae e analizza i dati clinici, li traduce in indicatori di processo e misura le performance professionali del medico (158). Esso consente di effettuare una valutazione multidimensionale della qualità dell'assistenza fornita ai pazienti, di identificare le aree critiche nella gestione delle patologie croniche, di prevenire possibili danni per il paziente derivanti da procedure inappropriate o da comportamenti omissivi, di guidare lo sviluppo professionale continuo evidenziando sul campo i bisogni formativi.

Attraverso il software MilleGPG si sono ricavati, per ogni medico, i dati relativi ai pazienti registrati come diabetici tipo 2 (ICD9: 250% escluso 250._1% e 250._3%).

L'audit clinico che riguarda la patologia diabetica considera diversi indicatori, che verranno analizzati in modo da poter avere un'idea globale su come i vari medici affrontano e gestiscono la malattia.

Per ciò che riguarda la valutazione della scarsa aderenza ai controlli clinici consigliati, il mio studio si avvale di un questionario posto ad una selezionata popolazione di pazienti diabetici. Come unico criterio di inclusione per lo svolgimento del questionario è stato utilizzato l'indicatore C-DM04, vale a dire “Numero di pazienti diabetici senza almeno una registrazione dell'emoglobina glicata negli ultimi 365 giorni”. I questionari sono stati svolti dai medici stessi ai pazienti selezionati, nel periodo compreso tra il 1 marzo e il 31 maggio 2014.

Lo strumento del questionario è utilizzato al fine di poter capire se questi pazienti, cui tramite il software non risulta ci sia stato nemmeno un controllo dell'HbA1c nell'ultimo anno, controllino (nonostante il dato non risulti in cartella) il loro diabete o se effettivamente esiste un problema di poca compliance cercando di conoscerne, eventualmente, le cause.

Il questionario è stato costruito utilizzando termini semplici e di uso comune, allo scopo di avere uno strumento ben comprensibile dai pazienti, indipendentemente dalle loro caratteristiche di età ed istruzione.

Esso è diviso in due parti. La prima è utile per conoscere la tipologia di paziente valutando il sesso, l'età ed il titolo di studio. La seconda parte è strettamente legata al diabete con una prima domanda chiusa volta a capire se effettivamente il paziente ha controllato il diabete nell'ultimo anno. In caso di risposta affermativa si indaga allora su come e tramite chi ha effettuato gli esami. In caso di risposta negativa, si indaga sulla consapevolezza del paziente di effettuare i controlli (in particolare Hb1Ac) almeno due volte l'anno e, in caso di risposta affermativa, sul motivo per cui non ha effettuato gli esami.

Sesso: M F

Età:

Titolo di studio: elementare media inferiore media superiore laurea

1) Ha controllato il diabete nell'ultimo anno?

SÌ

NO

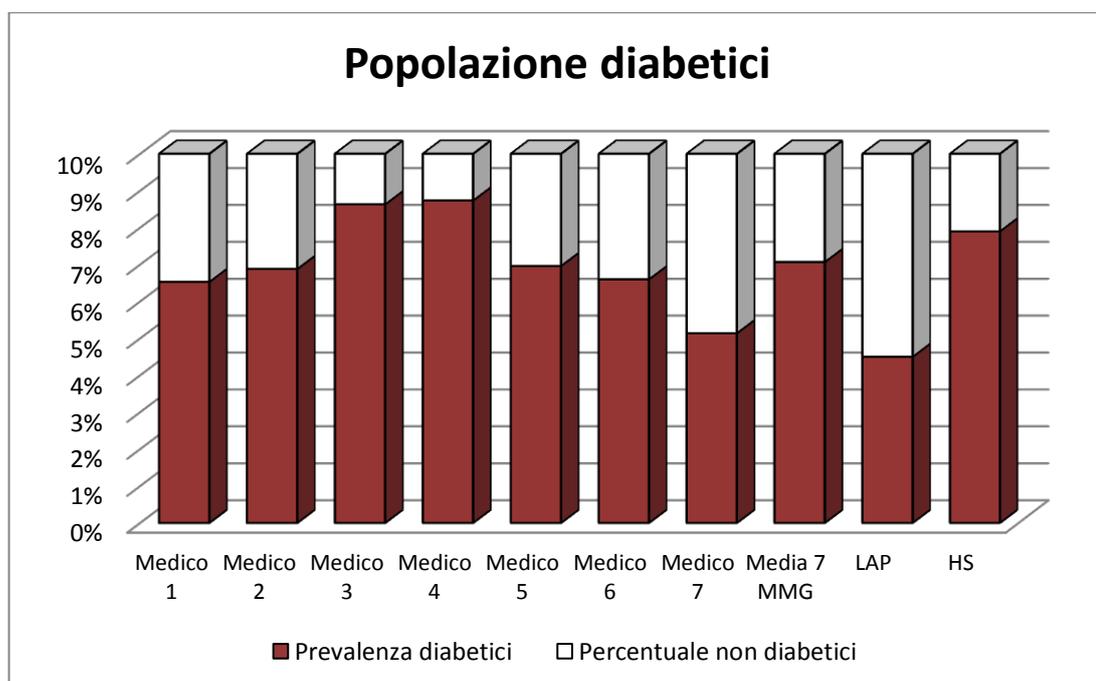
Se SÌ	Se NO
<p>2) Tramite chi/ cosa ha eseguito gli esami?</p> <ul style="list-style-type: none"><input type="checkbox"/> Medico di famiglia<input type="checkbox"/> Centro diabetologico<input type="checkbox"/> Specialista privatamente<input type="checkbox"/> Accesso ospedaliero<input type="checkbox"/> Autocontrollo glicemico	<p>2) E' a conoscenza del fatto che sarebbe opportuno effettuare i controlli per il diabete almeno 2 volte all'anno?</p> <ul style="list-style-type: none"><input type="checkbox"/> Sì<input type="checkbox"/> No
<p>3) Ha fatto vedere a qualche medico questi esami?</p> <ul style="list-style-type: none"><input type="checkbox"/> No<input type="checkbox"/> Sì al medico di famiglia<input type="checkbox"/> Sì allo specialista<input type="checkbox"/> Sì al medico ospedaliero	<p>3) Se Sì, per quale motivo non è riuscito a farli?</p> <ul style="list-style-type: none"><input type="checkbox"/> Tempo<input type="checkbox"/> Problemi logistici<input type="checkbox"/> Timore degli esami in generale<input type="checkbox"/> Timore di non aver fatto bene la cura<input type="checkbox"/> Timore di non aver fatto bene la dieta<input type="checkbox"/> Costi<input type="checkbox"/> Altro (specificare)

IV. RISULTATI E DISCUSSIONE

Audit clinico MilleGPG

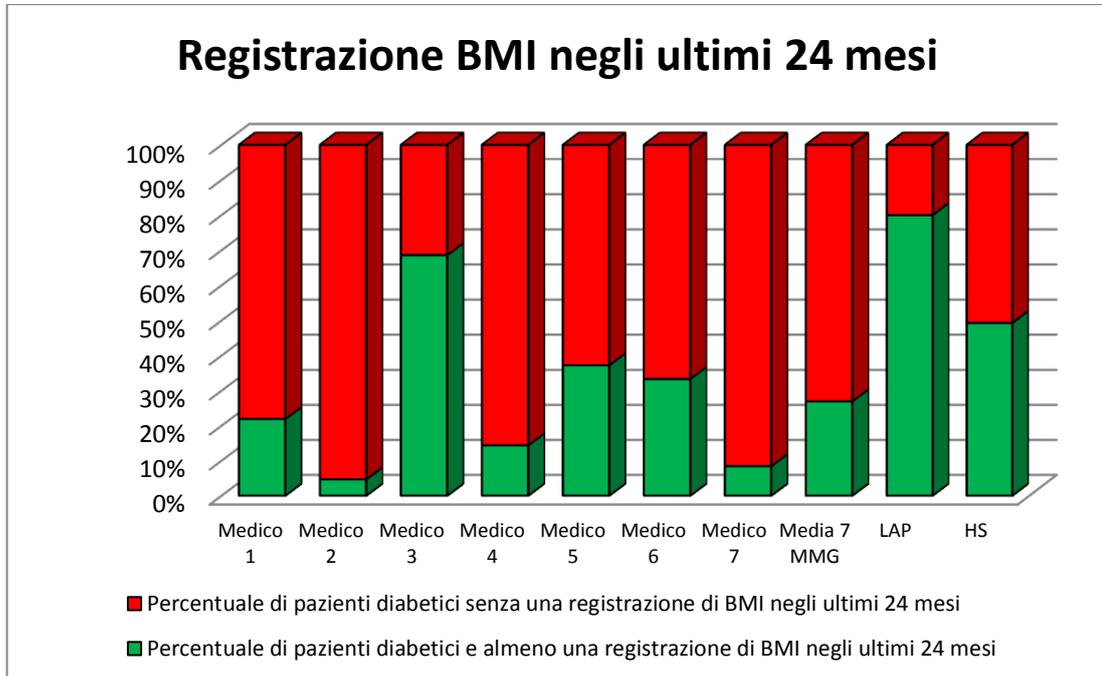
Considerando l'audit clinico MilleGPG relativo alla patologia diabetica dei sette MMG che ho coinvolto nel mio studio, si possono identificare diversi indicatori che forniscono un quadro generale su come il diabete venga gestito e affrontato dai diversi medici. Essi sono confrontati con il valore LAP e HS. Il valore LAP indica il livello minimo ma comunque accettabile del raggiungimento di un obiettivo (più realistico dell'obiettivo ottimale perché tiene conto di molte variabili, condizioni o problemi che si riscontrano nella pratica clinica). Il valore HS indica invece le performance attuali della Medicina Generale italiana ricavate dal database di Health Search.

La prevalenza media totale del diabete nella popolazione da me considerata è pari al 7,06% con 757 diabetici su 10726 pazienti totali. Si va da una prevalenza minima del 5,14% (con 83 diabetici su 1615 pazienti totali) del medico 7 a quella maggiore del 8,73% (con 132 diabetici su 1511 pazienti totali) del medico 4. Prevalenze non dissimili ma tendenzialmente superiori a quella media nazionale (5,4%) secondo le indagini ISTAT 2013.

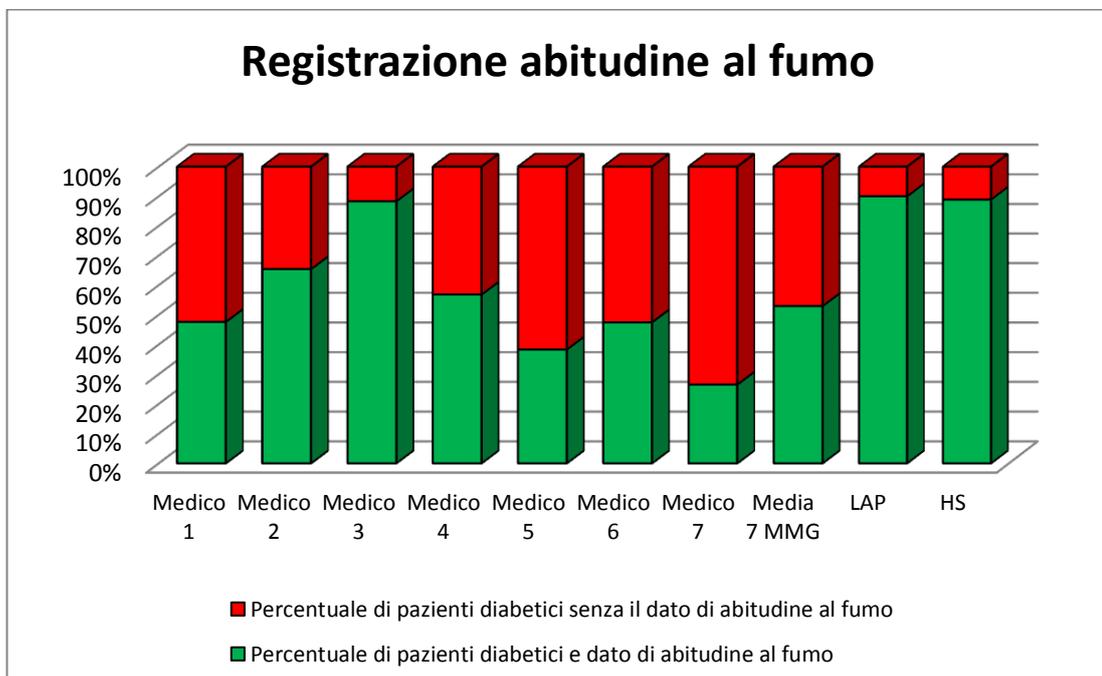


L'audit clinico MilleGPG considera poi il numero di pazienti diabetici per cui è stata effettuata almeno una registrazione del BMI negli ultimi 24 mesi. La media dei sette

medici si attesta sul 26,94%. Va tenuto conto del fatto che frequentemente il dato non viene registrato dal medico stesso. I valori sono compresi da un minimo del 4,67% del medico 2 ad un massimo del 66,61% del medico 3.

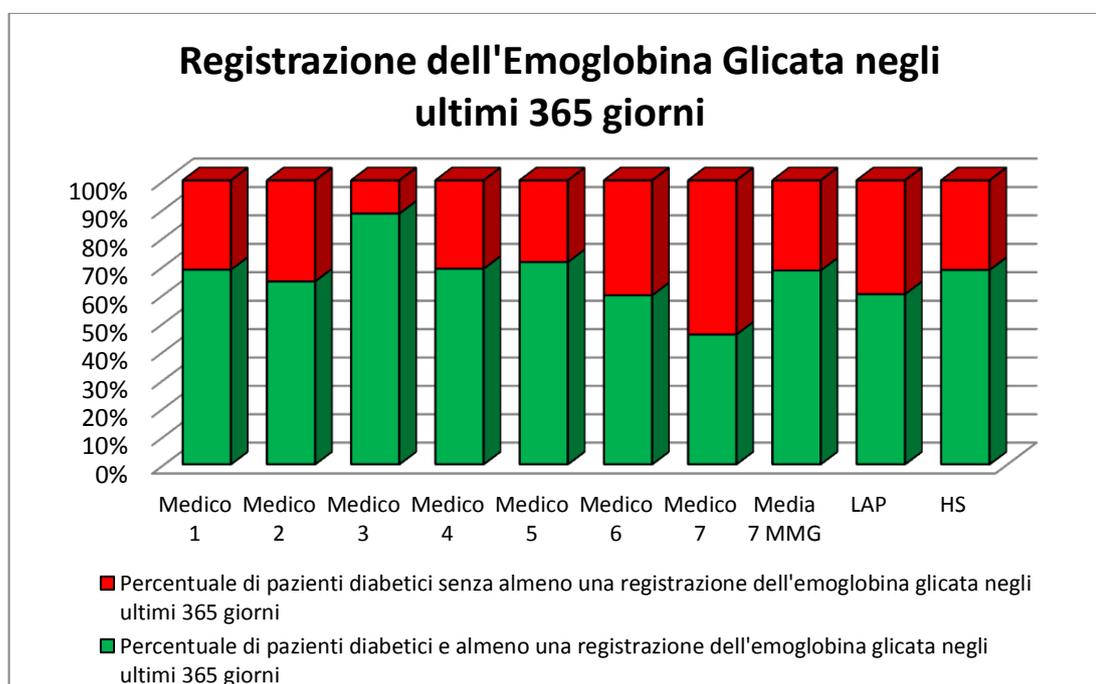


Viene poi considerata la registrazione del dato relativo all'abitudine al fumo, ovvero se si tratta di un paziente fumatore o no. La media riscontrata è del 52,92%, con valori compresi tra il 26,5% del medico 7 e l'88,32% del medico 3.



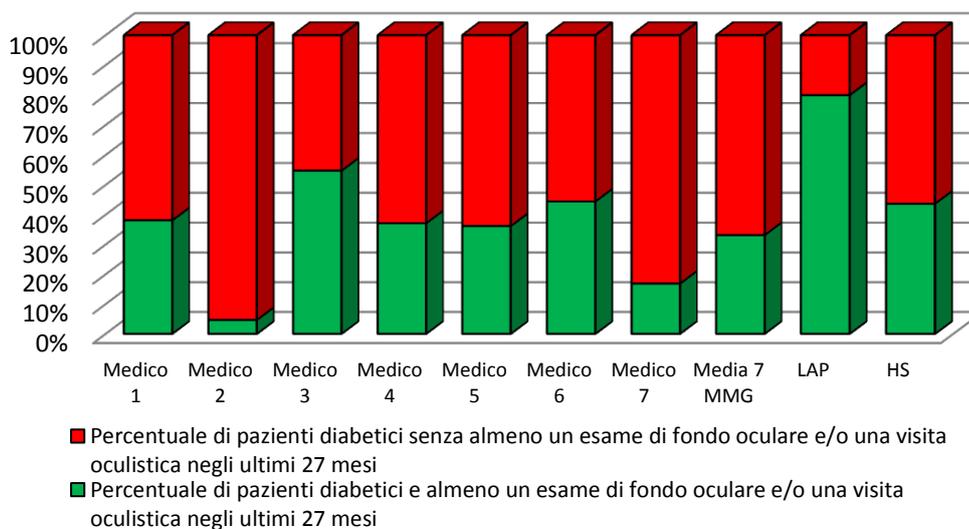
Viene valutata poi la registrazione dell'Emoglobina Glicata (HbA1C) negli ultimi 365 giorni. Questo indicatore sarà poi utilizzato come unico criterio di inclusione per la scelta dei pazienti eleggibili per lo svolgimento del questionario. La media si attesta al 68,29%, con valori compresi tra il 45,78 % del medico 7 e l'88,32% del medico 3. Il software fornisce anche quello che sarebbe il dato ideale (90%) e quello che è invece il cosiddetto LAP (60%), ossia il livello minimo ma comunque accettabile. È quindi da sottolineare il fatto che mediamente i sette medici da me considerati si comportino in maniera più che accettabile.

Sono stati estratti i dati di età e sesso relativi ai pazienti che hanno l'Emoglobina Glicata registrata così da poterli poi confrontare con quelli della popolazione non aderente. Complessivamente i 517 pazienti sono rappresentati da 267 femmine e 250 maschi con età media generale di 73,15 anni.



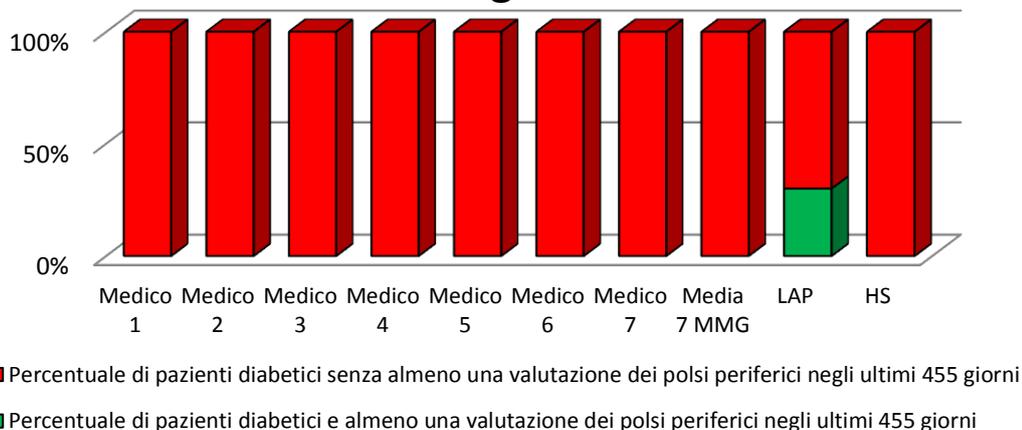
Viene poi considerata l'effettuazione dell'esame del fondo oculare e/o visita oculistica negli ultimi 27 mesi. La media è del 33,16%, con valori compresi tra il 4,67% del medico 2 e il 54,74% del medico 3. Va detto che la percentuale molto bassa relativa al medico 2 (il cui dato è probabilmente incompleto) influenza notevolmente la media.

Esame del fondo oculare e/o visita oculistica negli ultimi 27 mesi



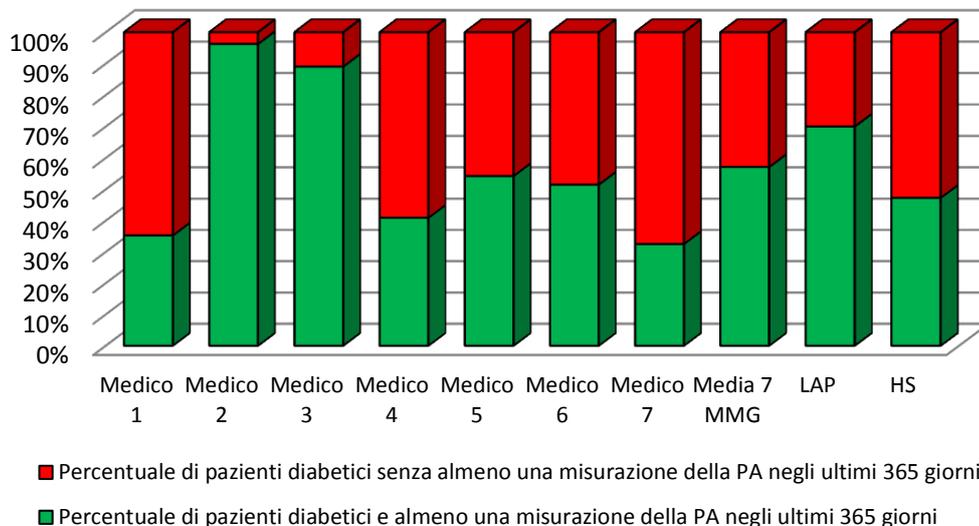
Per quanto riguarda l'indicatore relativo alla valutazione dei polsi periferici negli ultimi 455 giorni, tutti i sette medici riportano lo stesso valore, ossia 0 valutazioni. L'assenza di rilevazione dei polsi periferici emersa dal software è parzialmente spiegabile comunque dalla abitudine dei MMG di registrare questo dato in un accertamento differente ("esame del piede") che non viene considerato da MilleGPG.

Valutazione dei polsi periferici negli ultimi 455 giorni



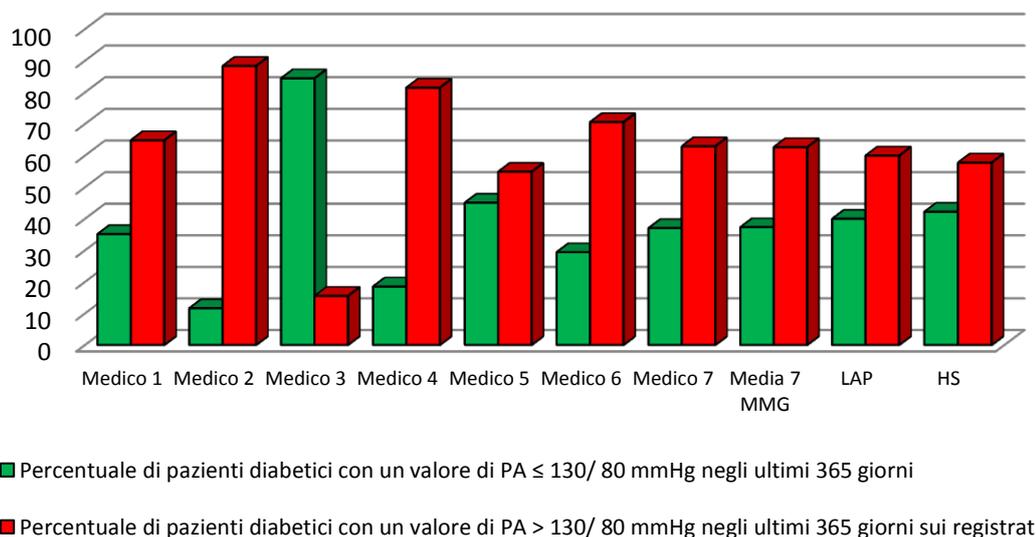
Il successivo indicatore di processo è relativo alla registrazione della pressione arteriosa negli ultimi 365 giorni. La media è del 57,1% con valori compresi tra il 32,53% del medico 7 ed il 96,26% del medico 2.

Registrazione della pressione arteriosa negli ultimi 365 giorni

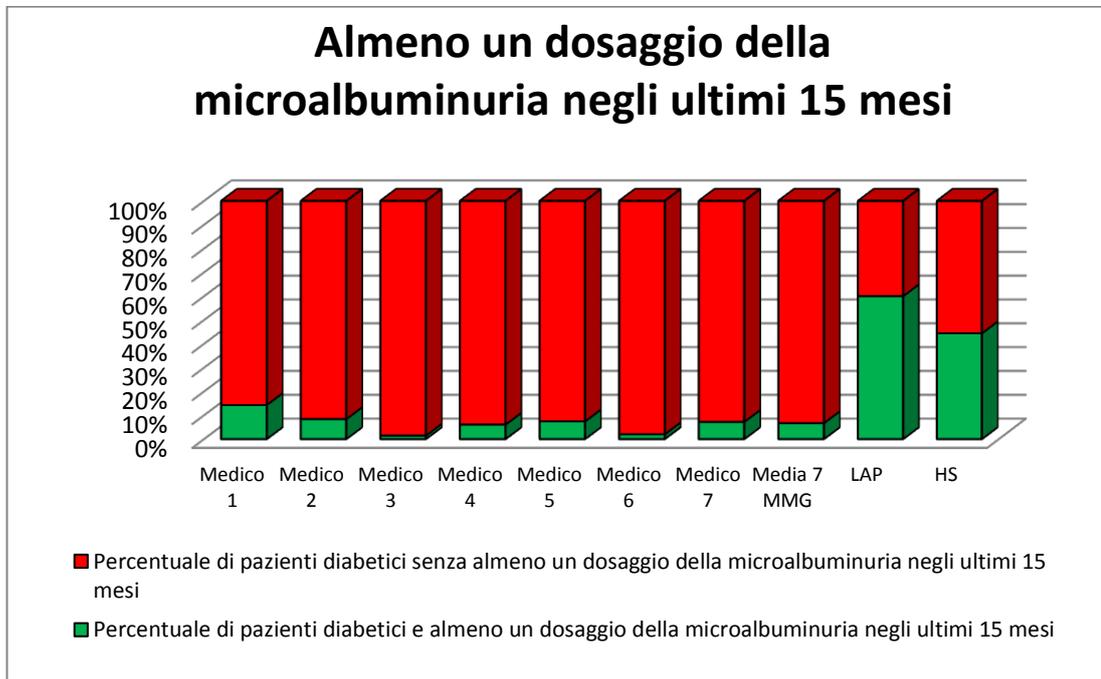


L'indicatore relativo al target pressorio, ha una media del 37,32%, valore equivalente alla percentuale di pazienti diabetici con pressione arteriosa registrata che risultano ben controllati sotto il profilo pressorio (<130/80 mmHg). Il dato potrebbe essere leggermente "falsato" dal fatto che vengono presi in considerazione, come è ovvio, solo i valori registrati ed è presumibile che i MMG tendano a registrare più frequentemente valori patologici piuttosto che quelli normali.

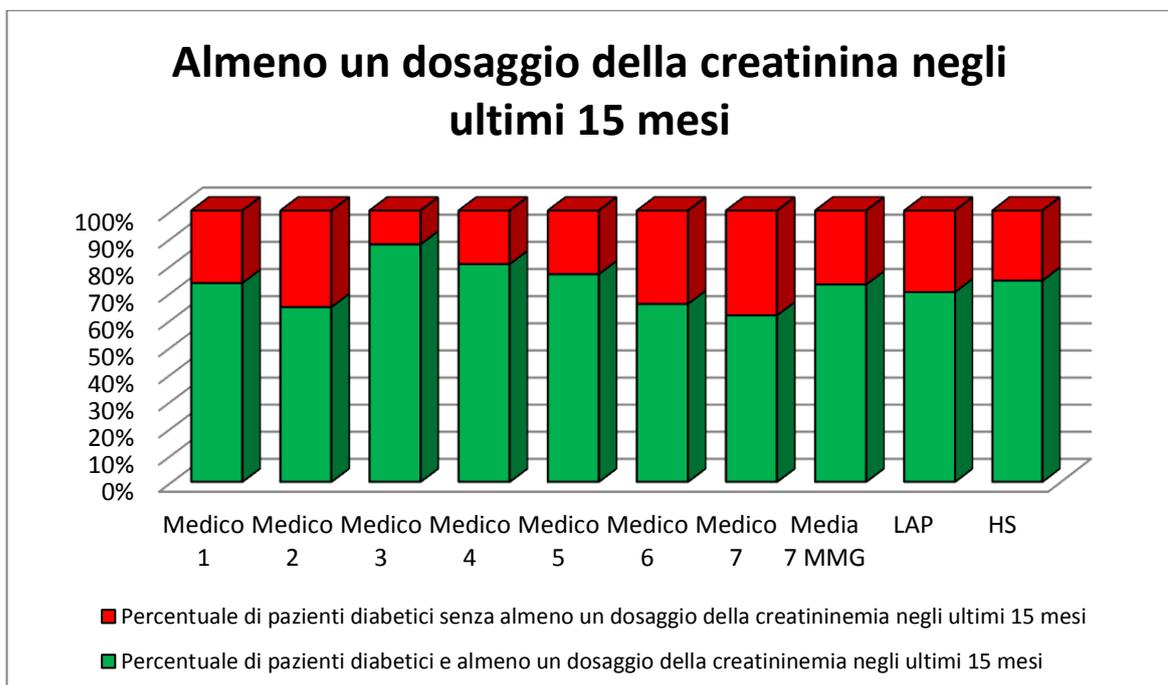
Valori della pressione arteriosa negli ultimi 365 giorni



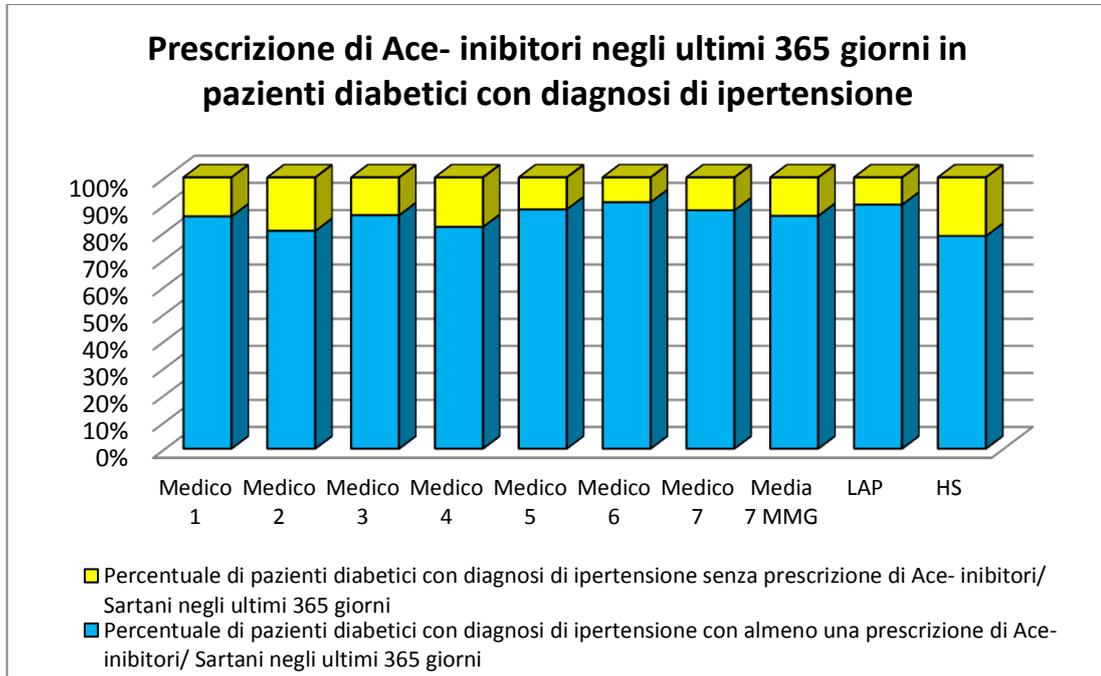
Viene successivamente considerato il monitoraggio della microalbuminuria. La media dei pazienti diabetici per cui si è effettuato almeno un dosaggio della microalbuminuria negli ultimi 15 mesi è del 6,7%, con valori compresi tra l'1,45% del medico 3 ed il 14,28% del medico 1.



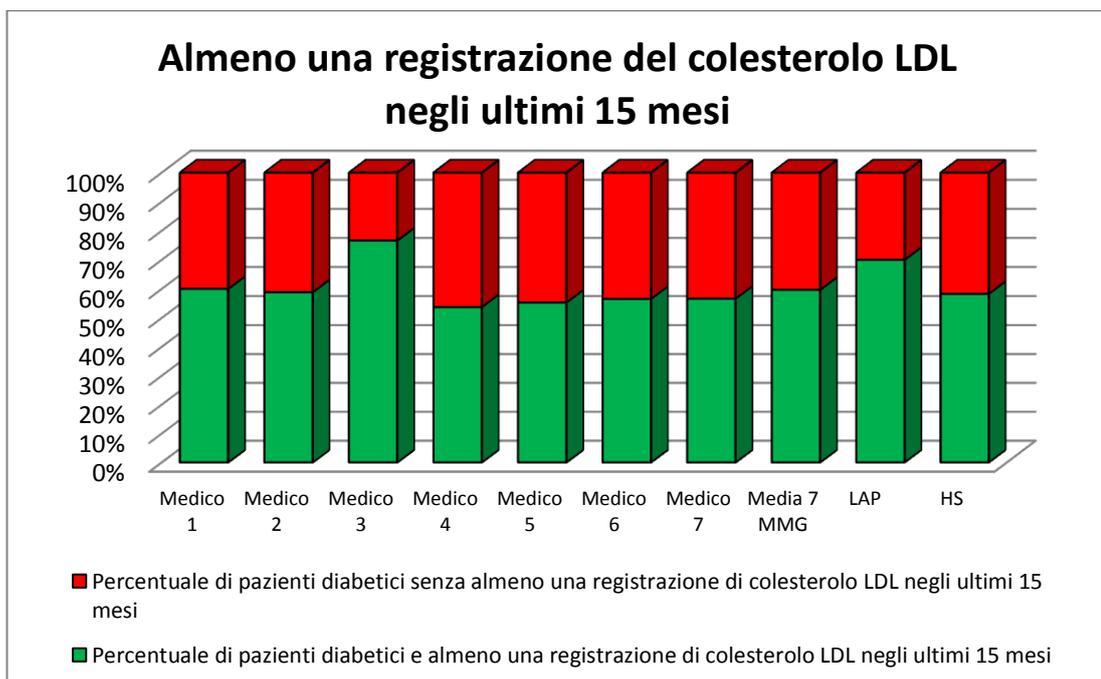
L'indicatore relativo alla registrazione di almeno un dosaggio della creatinina negli ultimi 15 mesi, mostra una media del 72,77% con valori compresi tra il 61,44% del medico 7 e l'87,59% del medico 3.



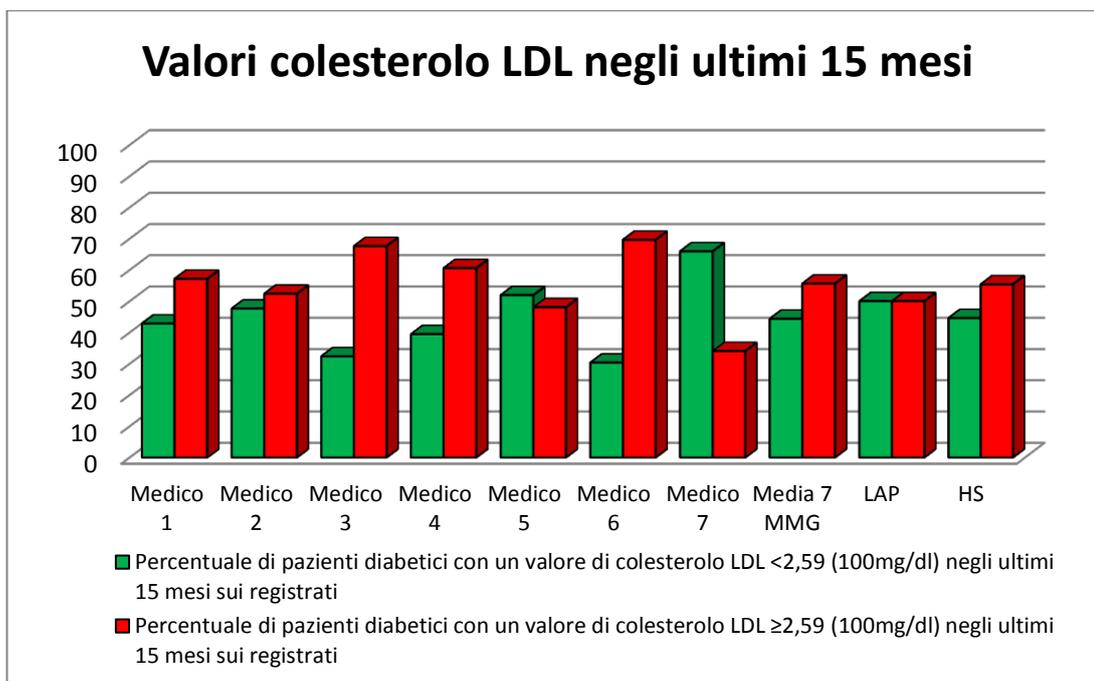
La media dei pazienti con diagnosi di ipertensione cui sono stati prescritti Ace-inibitori è dell'85,88% con valori compresi tra l'80,37% del medico 2 ed il 90,9% del medico 6.



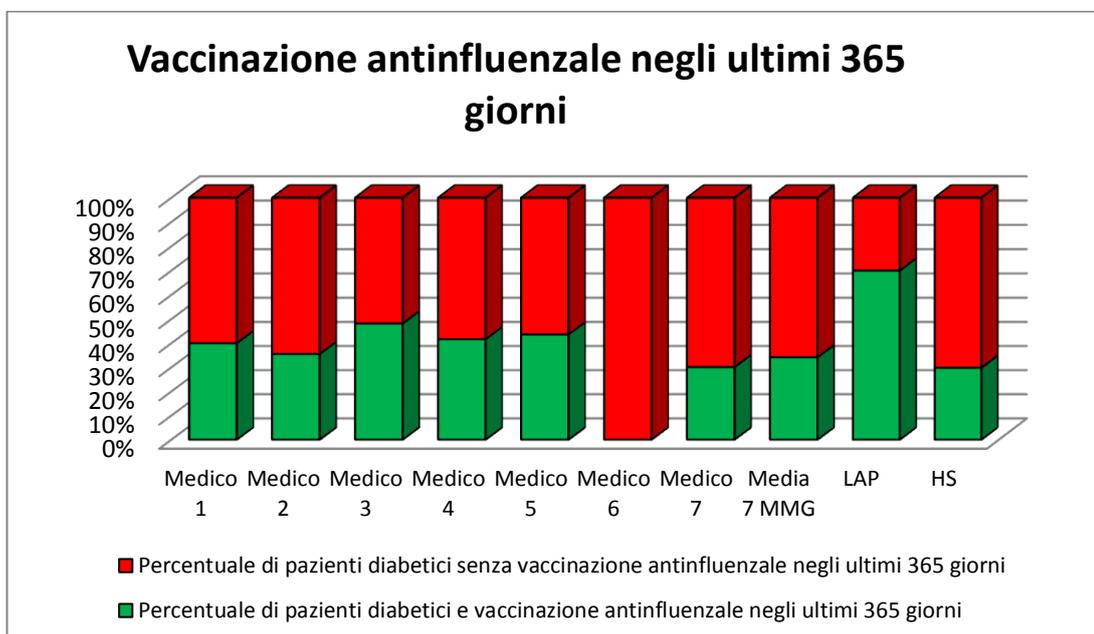
L'indicatore relativo ad almeno una registrazione del colesterolo LDL negli ultimi 15 mesi, evidenzia una media del 59,68% con valori compresi tra il 53,78% del medico 4 ed il 76,64% del medico 3.



Il goal terapeutico del colesterolo LDL è raggiunto mediamente nel 44,36%, con valore minimo il 30,35% del medico 6 e massimo il 65,95% del medico 7.



Infine, viene considerata la percentuale di pazienti diabetici cui sia stata effettuata la vaccinazione antinfluenzale. La media è del 34,15% con valore minimo lo 0 del medico 6 ed il 48,17% del medico 3. La media totale è probabilmente “falsata” dal fatto che per il medico 6 è stata riscontrata l’assenza di vaccinazione, cosa probabilmente spiegabile con il fatto che tale medico non usa registrare il dato della vaccinazione antinfluenzale.



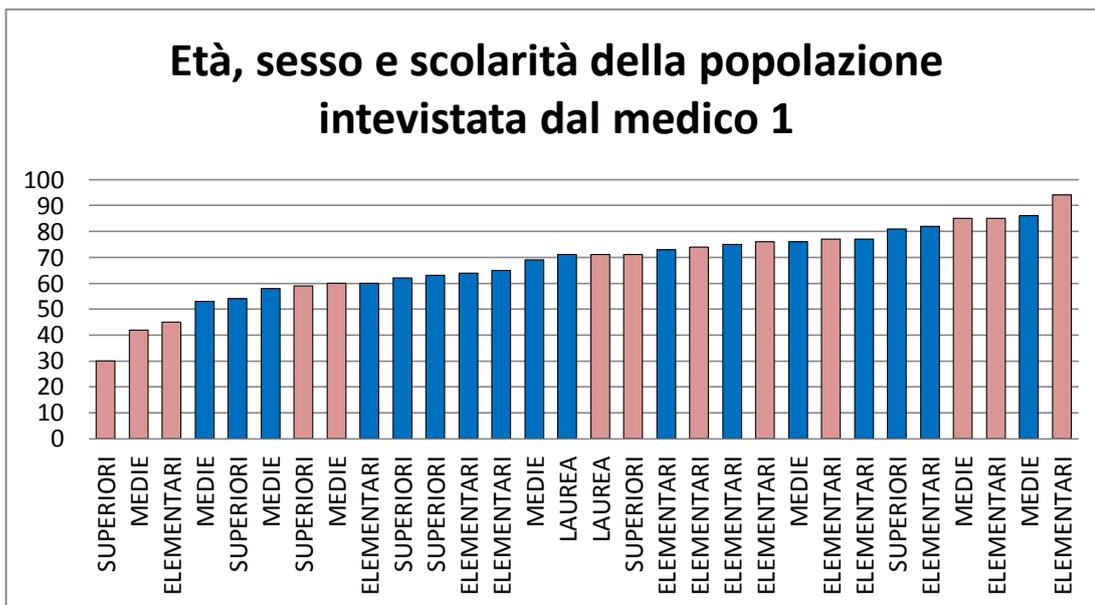
INDICATORI	MEDIA 7 MMG	LAP	IDEALE	HS
Prevalenza diabetici	7,06%	4,5%	6-7%	7,9%
Pazienti diabetici senza una registrazione di BMI negli ultimi 24 mesi	26,94%	80%	100%	49,3%
Pazienti diabetici senza il dato di abitudine al fumo	52,96%	90%	100%	88,9%
Pazienti diabetici e almeno una registrazione dell'emoglobina glicata negli ultimi 365 giorni	68,29%	60%	90%	68,5%
Pazienti diabetici e almeno un esame di fondo oculare e/o una visita oculistica negli ultimi 27 mesi	33,16%	80%	90%	43,7%
Pazienti diabetici e almeno una valutazione dei polsi periferici negli ultimi 455 giorni	0%	30%	70%	0%
Pazienti diabetici e almeno una misurazione della PA negli ultimi 365 giorni	57,06%	70%	90%	47,3%
Pazienti diabetici con un valore di PA \leq 130/ 80 mmHg negli ultimi 365 giorni	37,32%	40%	80%	42,2%
Pazienti diabetici e almeno un dosaggio della microalbuminuria negli ultimi 15 mesi	6,68%	60%	80%	44,4%
Pazienti diabetici e almeno un dosaggio della creatinemia negli ultimi 15 mesi	72,77%	70%	90%	74,2%
Pazienti diabetici con diagnosi di ipertensione con almeno una prescrizione di Ace- inibitori/ Sartani negli ultimi 365 giorni	85,88%	90%	100%	78,5%
Pazienti diabetici e almeno una registrazione di colesterolo LDL negli ultimi 15 mesi	59,68%	70%	90%	58,3%
Pazienti diabetici con un valore di colesterolo LDL <2,59 (100mg/dl) negli ultimi 15 mesi sui registrati	44,36%	50%	70%	44,6%
Pazienti diabetici e vaccinazione antinfluenzale negli ultimi 365 giorni	34,15%	70%	90%	29,8%

Audit clinico relativo al problema diabete.

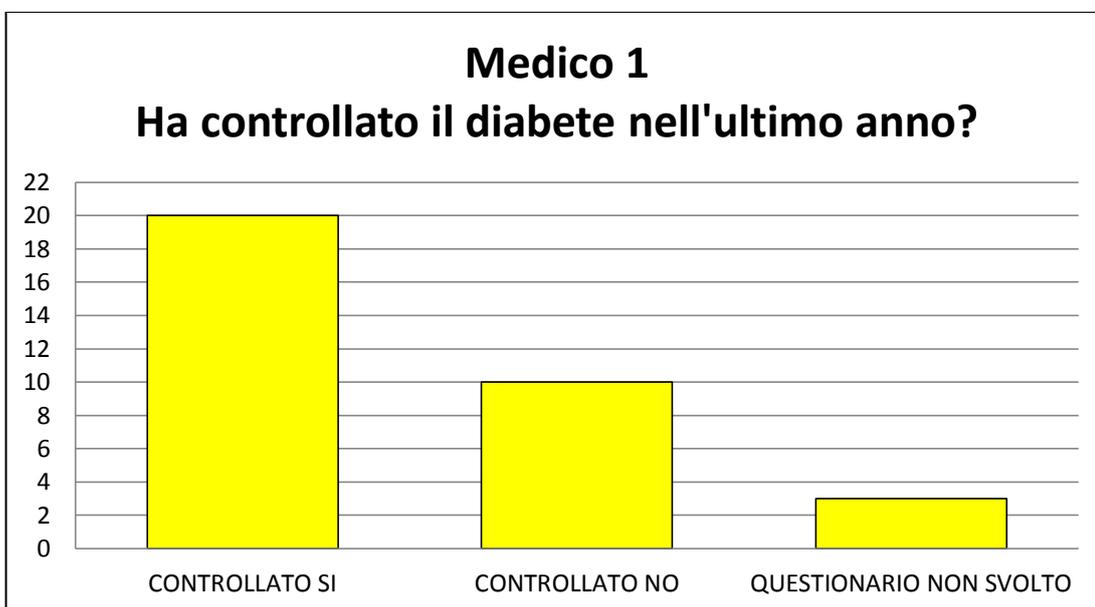
Risultati questionari

Una volta considerati questi fattori, è possibile quindi analizzare i risultati dei questionari. Essi sono valutati inizialmente per ogni medico e successivamente in maniera globale sommando i dati complessivi dei sette medici.

Questi i risultati per il **MEDICO 1**. I pazienti eleggibili per il questionario, per i quali tramite MilleGPG risultava non ci fosse nemmeno un test dell'emoglobina glicata registrato nell'ultimo anno, erano 33 su 105 diabetici (31,4%). Di questi 30 (88,23%) sono stati intervistati, mentre per 3 (9,09%) di loro non è stato possibile svolgere il questionario. La popolazione intervistata è composta da 17 maschi e 13 femmine con età media complessiva di 68 anni.

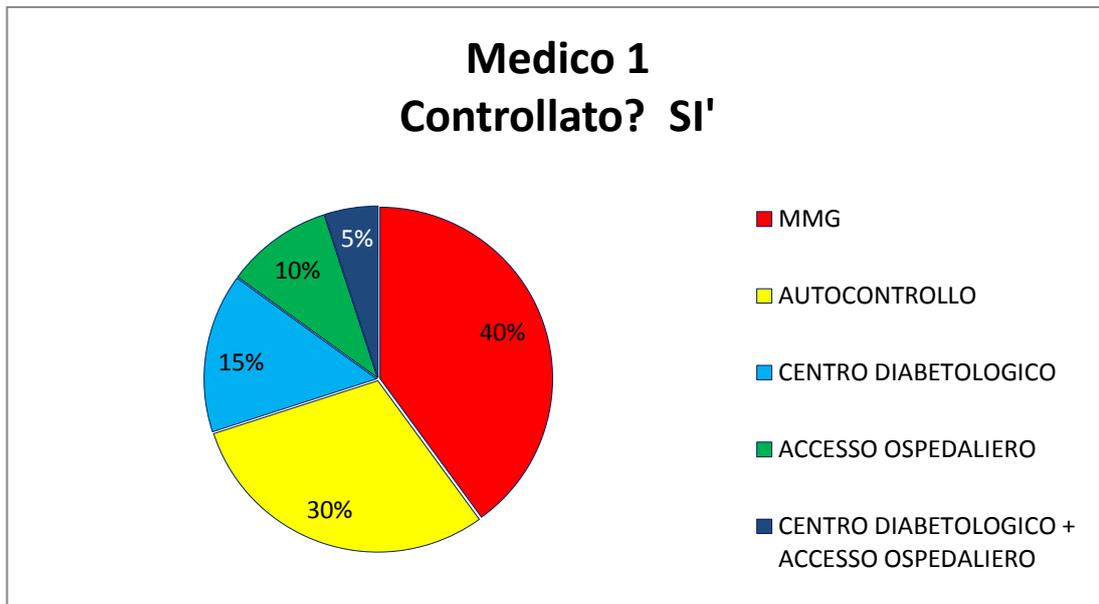


Dei soggetti intervistati, hanno risposto alla prima domanda Sì 20 pazienti (66,66%) mentre NO 10 pazienti (33,33%).

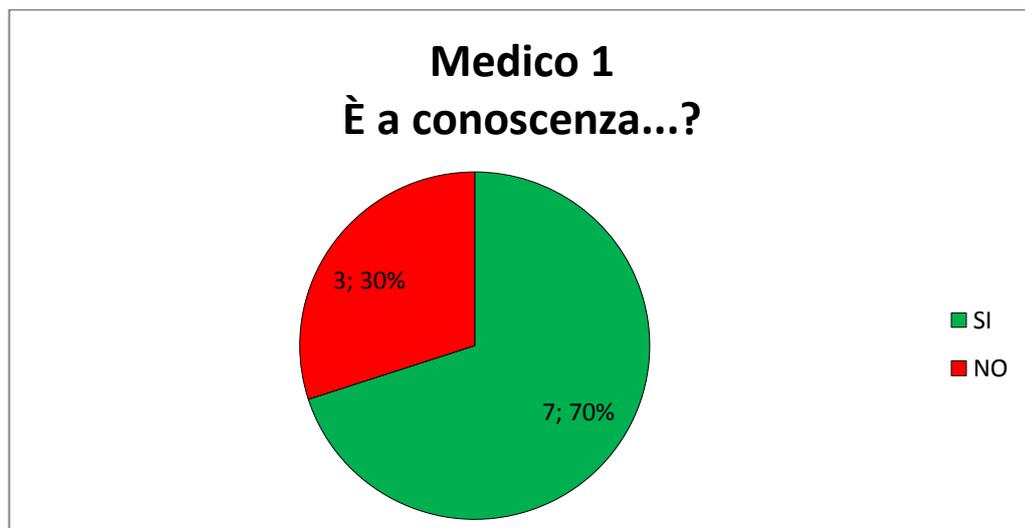


I 20 pazienti che hanno risposto Sì alla prima domanda, hanno riportato le seguenti risposte alla domanda successiva. In 8 hanno eseguito gli esami tramite il MMG (40%), in 3 presso il Centro Diabetologico (15%), in 2 durante un accesso ospedaliero (10%), in 6 mediante autocontrollo glicemico (30%), 1 ha risposto di avere eseguito esami sia tramite Centro Diabetologico che durante accesso ospedaliero (5%). C'è concordanza del 100% tra le risposte alla seconda domanda

(tramite chi ha effettuato gli esami?) e (ha fatto vedere a qualche medico questi esami?).

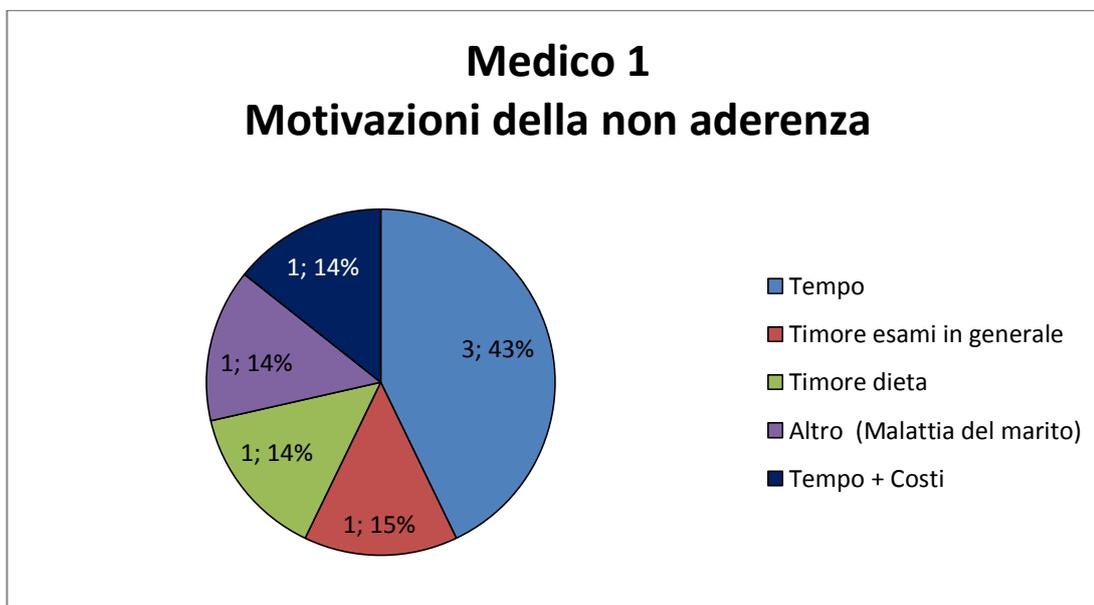


Per quanto riguarda i 10 pazienti che hanno risposto NO, in 7 (70%) hanno risposto SÌ e in 3 (30%) hanno risposto NO alla seconda domanda relativa alla conoscenza o meno del fatto che sarebbe opportuno effettuare i controlli per il diabete almeno due volte all'anno.



Il terzo quesito, posto solamente ai sette paziente che avevano risposto SÌ alla precedente domanda, ha dato i seguenti risultati: 3 pazienti hanno giustificato la loro non aderenza per motivi di tempo (42,86%), 1 paziente ha manifestato invece il proprio timore di effettuare qualsiasi esame (14,28%), 1 paziente ha espresso il

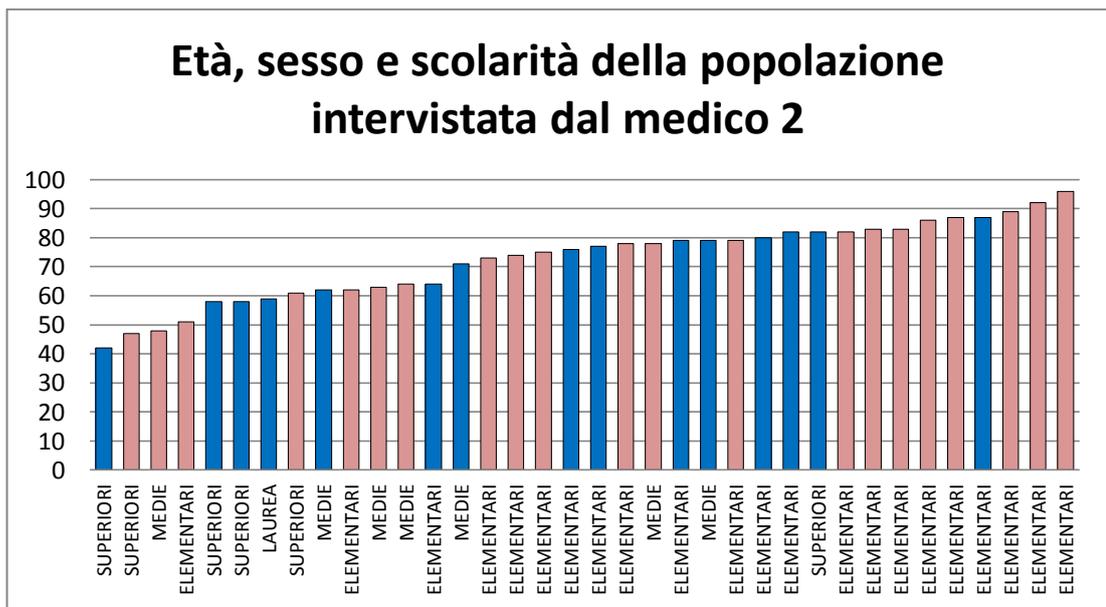
timore di non aver fatto bene la dieta (14,28%), 1 paziente ha invece risposto “altro” precisando che il motivo principale è stata la cura e la preoccupazione per la malattia del marito (14,28%), 1 paziente ha motivato riferito sia problemi di tempo che di costi (14,28%).



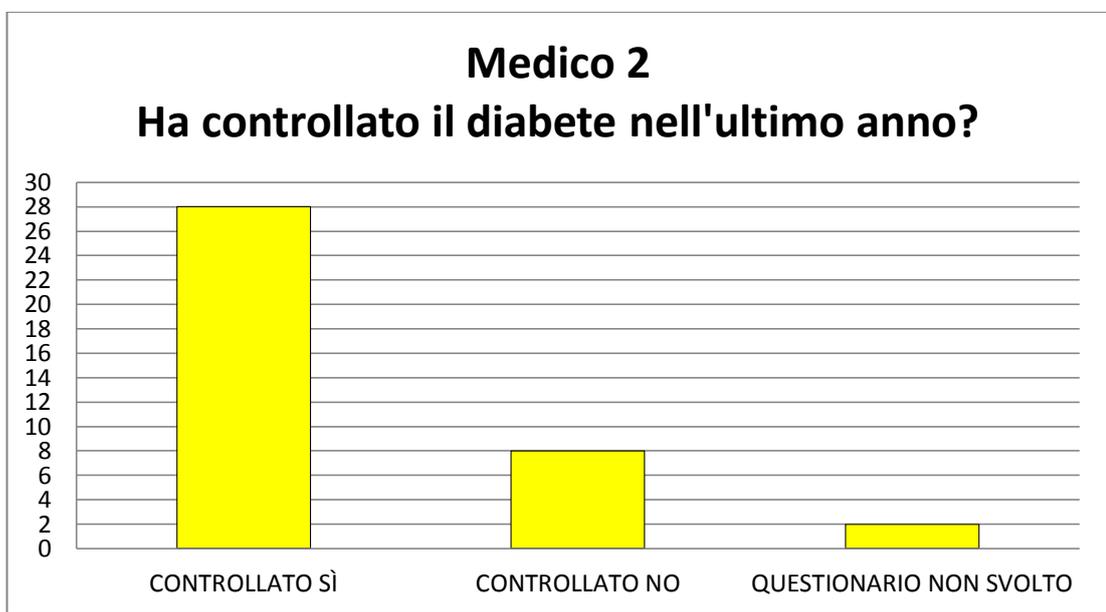
Sesso	Età	Scolarità	Motivazione
M	53	Elementari	Non a conoscenza
M	65	Elementari	Non a conoscenza
M	73	Elementari	Non a conoscenza
M	58	Medie inferiore	Tempo
M	54	Medie superiore	Tempo
F	85	Elementare	Timore degli esami in generale
F	71	Laurea	Timore di non aver fatto bene la dieta
F	74	Elementare	Altro (Malattia del marito)
M	60	Media inferiore	Tempo e costi

Per ciò che riguarda il **MEDICO 2**, i pazienti eleggibili per il questionario, per i quali tramite MilleGPG risultava non ci fosse nessun controllo dell'emoglobina glicata registrato nell'ultimo anno, erano 38 su 107 diabetici (35,51%).

Sono stati svolti 36 (94,73%) questionari mentre non è stato possibile svolgere 2 questionario (5,26%). La popolazione intervistata è rappresentata da 15 maschi e 21 femmine contà media 72,4 anni.

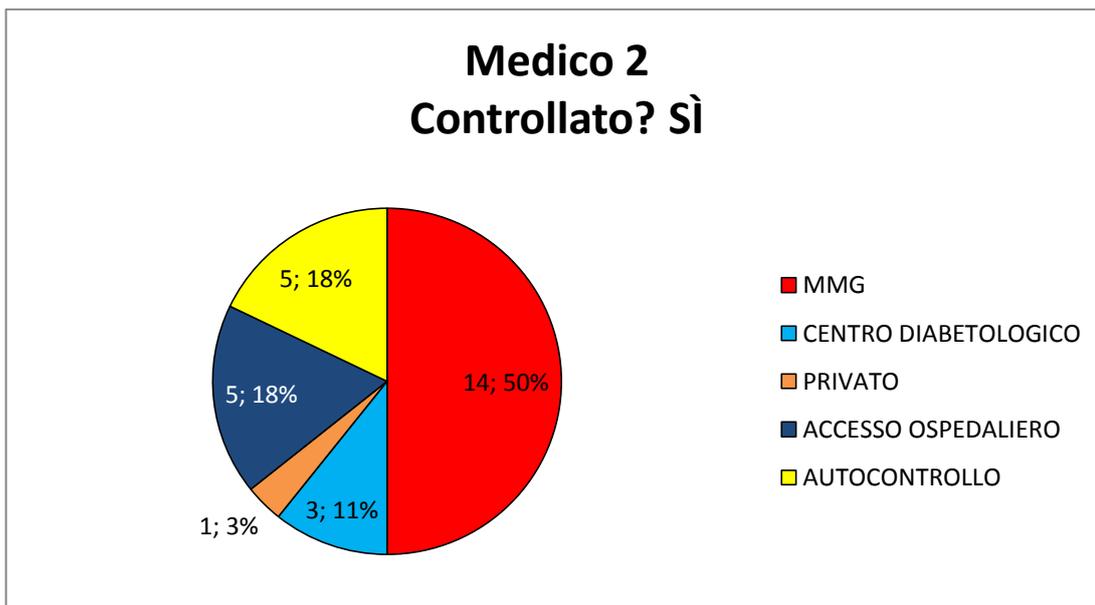


Dei soggetti intervistati, hanno risposto alla prima domanda SÌ 28 pazienti (77,77%) mentre NO 8 pazienti (22,22%).

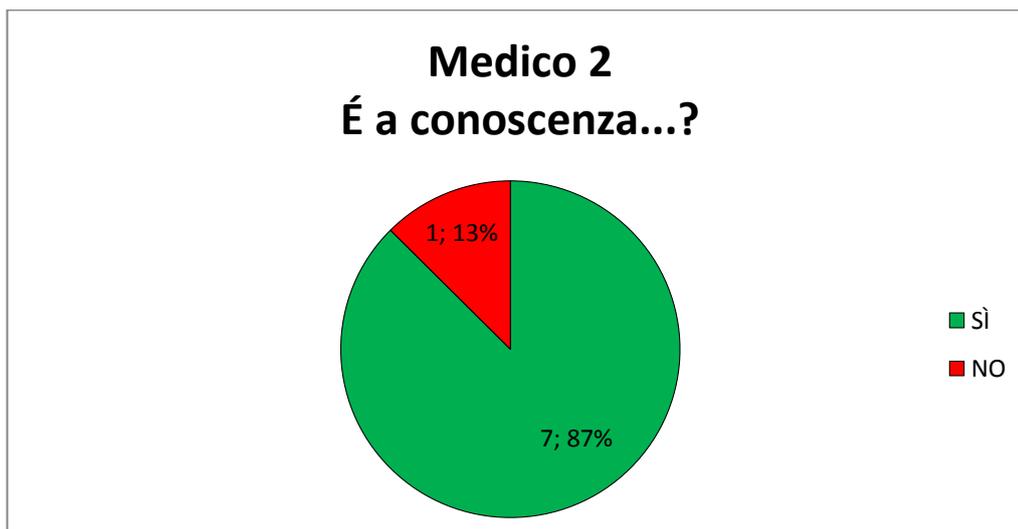


I 28 pazienti che hanno risposto SÌ alla prima domanda, hanno riportato le seguenti risposte alla domanda successiva.

In 14 hanno eseguito gli esami tramite il MMG (50%), in 3 presso il Centro Diabetologico (10,7%), 1 presso lo specialista privatamente (3,5%), in 5 durante un accesso ospedaliero (17,8%), in 5 mediante autocontrollo glicemico (17,8%). C'è concordanza del 100% tra le risposte alla seconda domanda (tramite chi ha effettuato gli esami?) e (ha fatto vedere a qualche medico questi esami?).



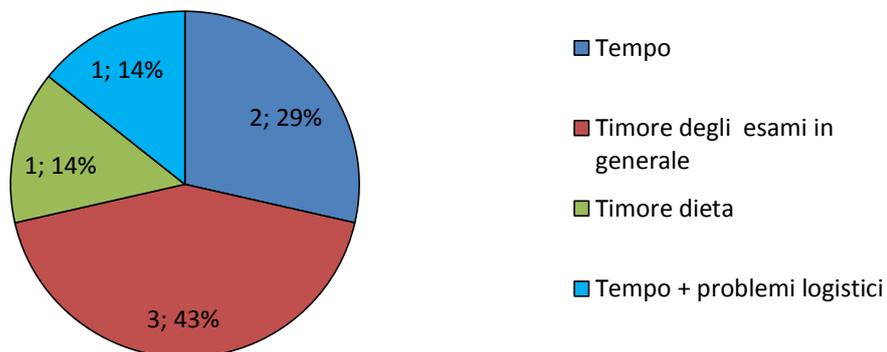
Per quanto riguarda gli 8 pazienti che hanno risposto NO, alla seconda domanda relativa alla conoscenza o meno del fatto che sarebbe opportuno effettuare i controlli per il diabete almeno due volte all'anno hanno risposto Sì 7 pazienti (87,5%) e solamente 1 ha risposto NO (12,5%).



Il terzo quesito, posto solamente ai sette pazienti di cui sopra, ha dato i seguenti risultati: 2 pazienti hanno giustificato la loro non aderenza per motivi di tempo (28,5%), 3 pazienti hanno manifestato il proprio timore per gli esami (42,8%), 1 paziente ha espresso il timore di non aver fatto bene la dieta (14,2%), 1 paziente ha invece fornito una duplice motivazione rispondendo sia per motivi di tempo che logistici (14,2%).

Medico 2

Motivazioni della non aderenza



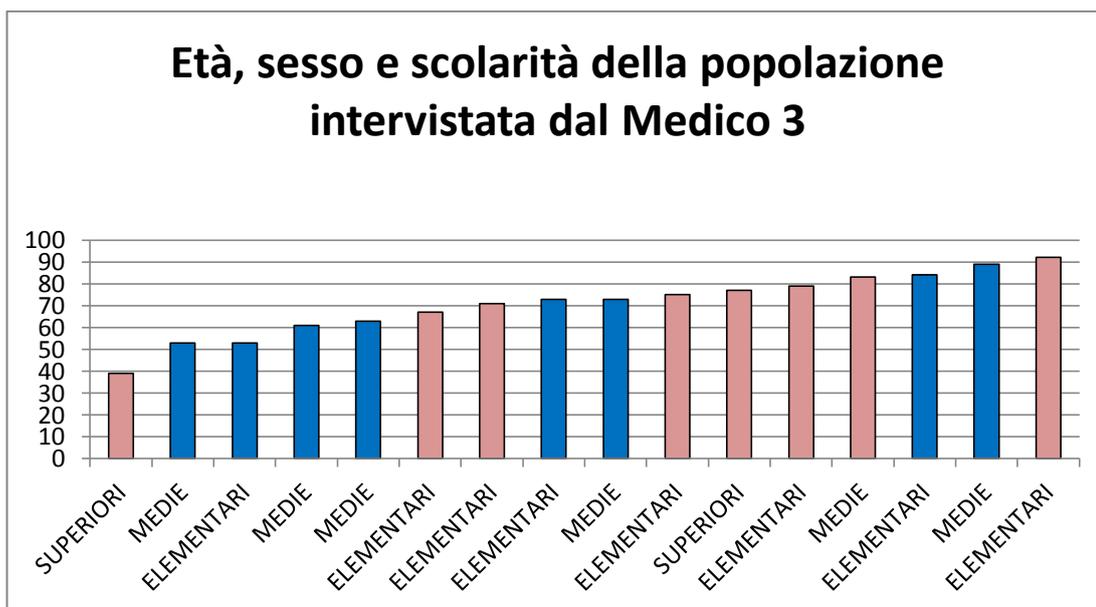
É possibile quindi valutare le caratteristiche di età, sesso e scolarità dei pazienti che hanno risposto di non aver controllato il diabete nell'ultimo anno.

Età	Sesso	Scolarità	Motivazione
M	77	Elementari	Non a conoscenza
M	42	Superiori	Tempo
F	51	Elementari	Timore degli esami in generale
M	62	Medie	Timore degli esami in generale
F	62	Elementari	Timore di non aver fatto bene la dieta
M	71	Medie	Timore degli esami in generale
F	73	Elementari	Tempo + logistici
F	78	Elementari	Tempo

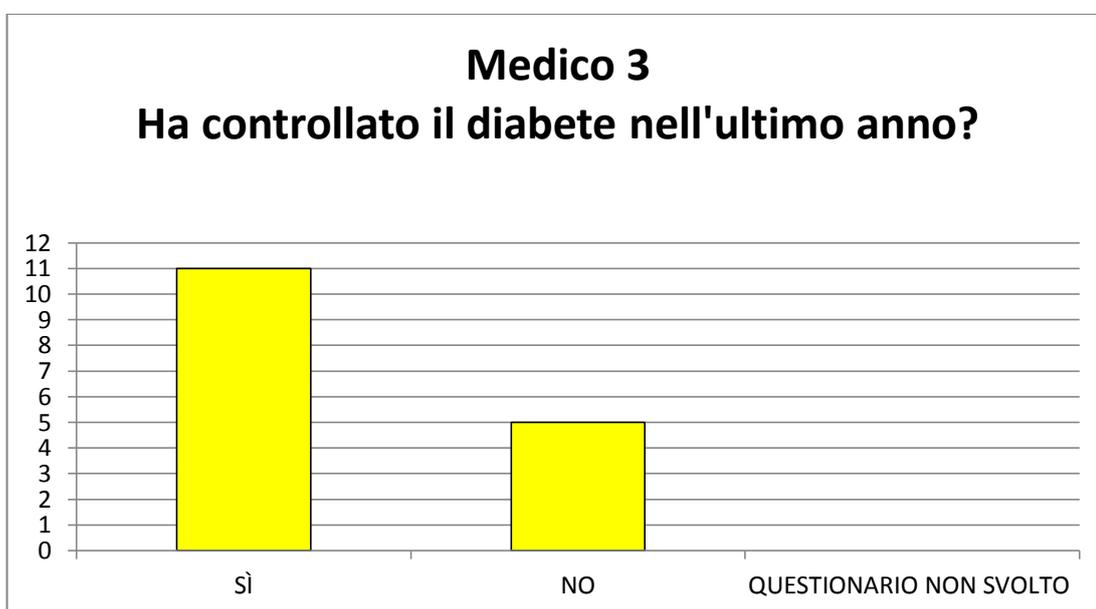
I pazienti eleggibili per il questionario afferenti al **MEDICO 3**, per i quali tramite MilleGPG risultava non ci fosse nessun controllo dell'emoglobina glicata registrato nell'ultimo anno, erano 16 su 137 diabetici (11,67%).

Sono stati svolti tutti e 16 i questionari (100%).

La popolazione intervistata è composta da 8 maschi e 8 femmine con età media complessiva di 70,7 anni.



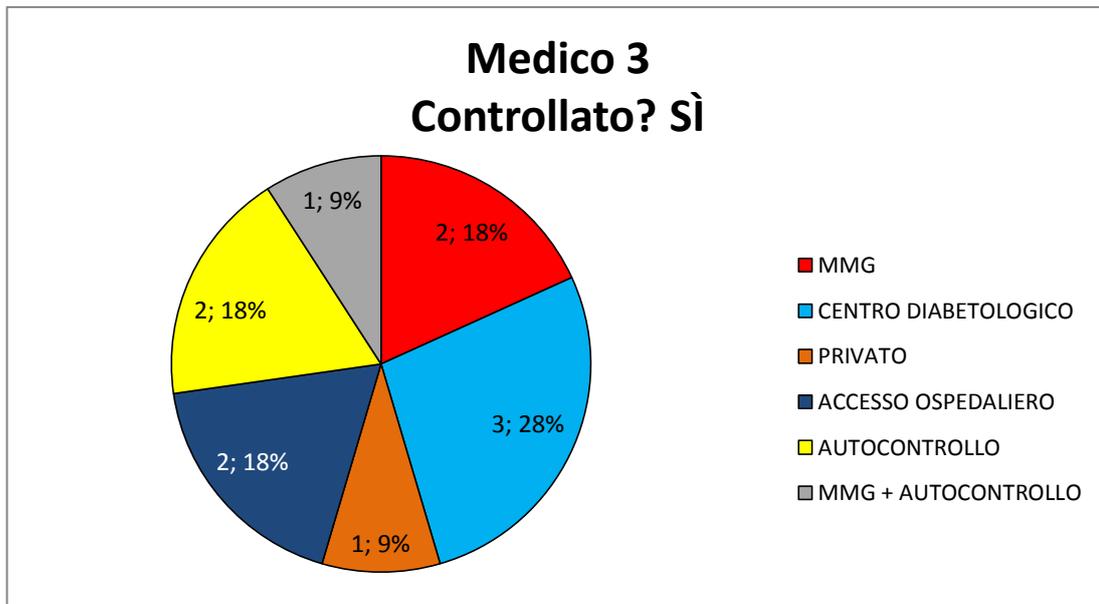
Dei soggetti intervistati, hanno risposto alla prima domanda SÌ 11 pazienti (68,75%) mentre NO 5 pazienti (31,25%).



Gli 11 pazienti che hanno risposto SÌ alla prima domanda, hanno riportato le seguenti risposte alla domanda successiva.

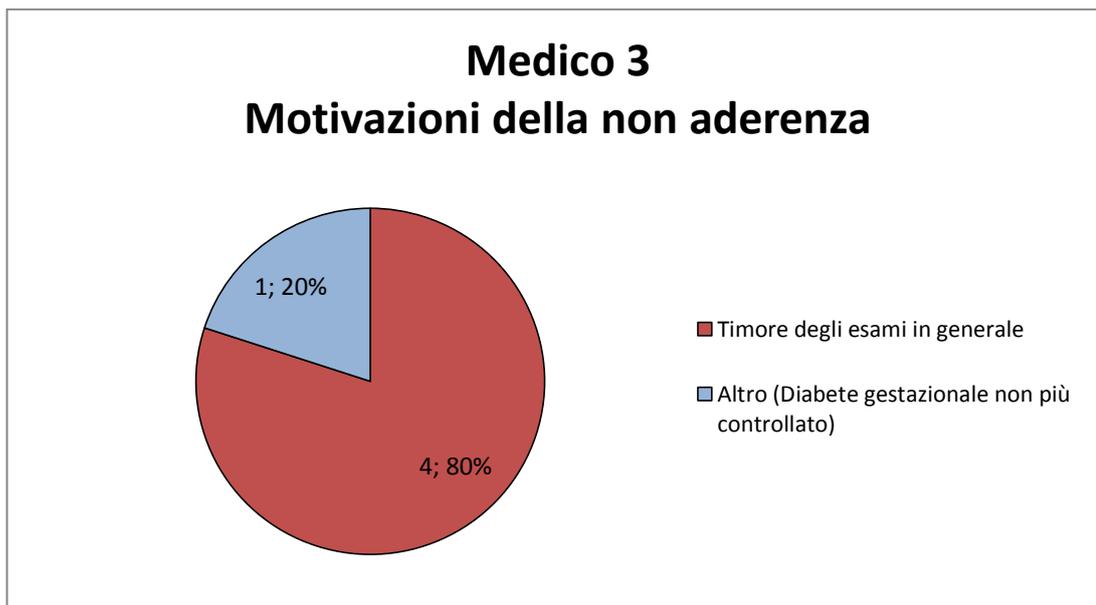
In 2 hanno eseguito gli esami tramite il MMG (18,2%), in 3 presso il Centro Diabetologico (27,3%), 1 presso lo specialista privatamente (9%), in 2 durante un accesso ospedaliero (18,2%), in 2 mediante autocontrollo glicemico (18,2%) e 1 ha risposto di aver controllato il diabete sia attraverso il MMG che attraverso l'autocontrollo (9%). C'è concordanza del 100% tra le risposte alla seconda domanda

(tramite chi ha effettuato gli esami?) e (ha fatto vedere a qualche medico questi esami?).



I 5 pazienti che hanno risposto di non aver controllato il diabete nell'ultimo anno, hanno tutti successivamente risposto SÌ (100%) alla seconda domanda sulla conoscenza del fatto che sarebbe opportuno effettuare i controlli per il diabete almeno due volte all'anno.

I 5 pazienti hanno poi espresso le loro motivazioni riguardo al mancato controllo rispondendo alla terza domanda. 4 hanno manifestato il proprio timore nei confronti degli esami in generale (80%), mentre 1 paziente ha risposto "altro" specificando poi di aver avuto diagnosticato un diabete gestazionale che poi non è più stato controllato (20%).

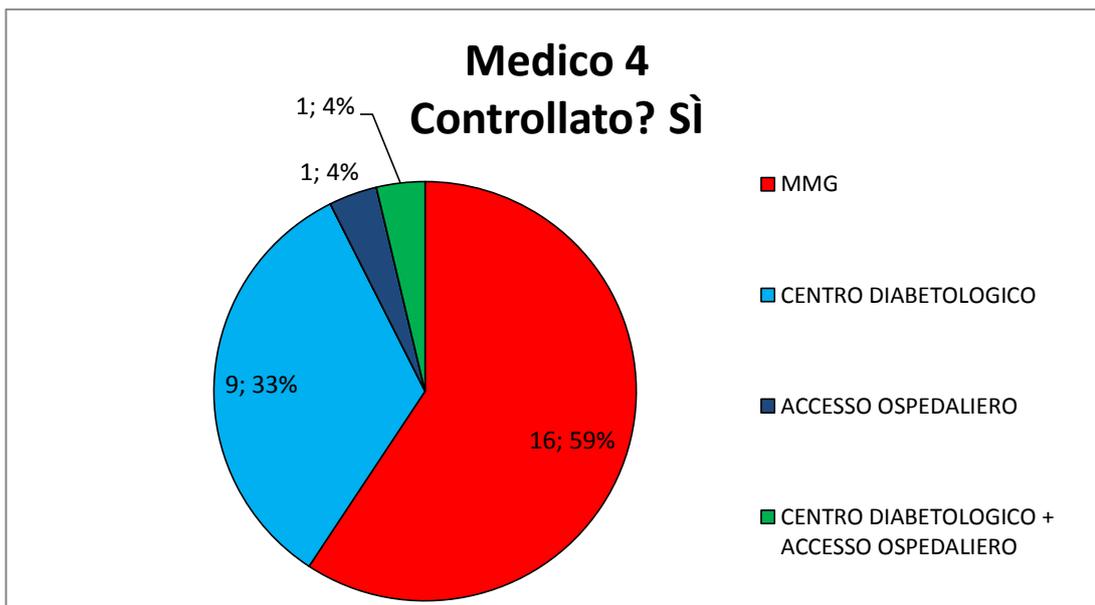


È possibile quindi considerare le caratteristiche dei cinque pazienti non aderenti ai controlli afferenti al Medico 3:

Sesso	Età	Scolarità	Motivazione
F	38	Superiori	Diabete gestazionale non più controllato
M	53	Elementari	Timore degli esami in generale
M	73	Elementari	Timore degli esami in generale
F	77	Superiori	Timore degli esami in generale
F	79	Elementari	Timore degli esami in generale

Per ciò che riguarda il **MEDICO 4**, i pazienti eleggibili per il questionario erano 41 su 132 diabetici (31,06%).

Sono stati svolti 40 questionari (97,56%), mentre solo 1 questionario non è stato svolto (2,44%). La popolazione intervistata è composta da 25 maschi e 15 femmine con età media complessiva di 70,7 anni.



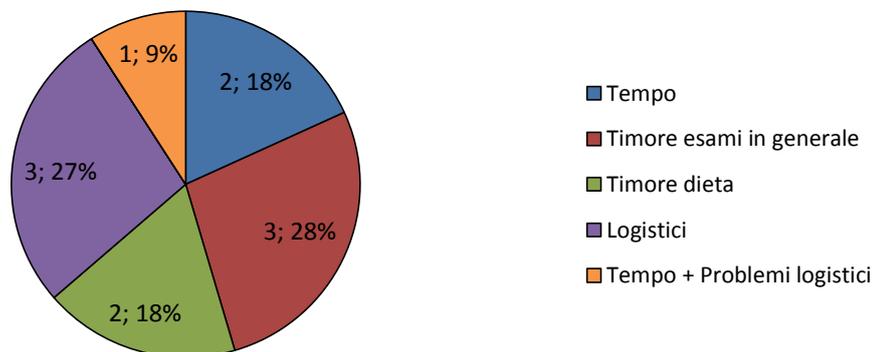
Per quanto riguarda i 13 pazienti che non hanno controllato il diabete nell'ultimo anno, 2 di questi (15,38%) hanno risposto successivamente di non essere a conoscenza del fatto che sarebbe opportuno effettuare i controlli per il diabete almeno due volte all'anno.



I rimanenti 11 pazienti hanno risposto alla terza domanda, esprimendo le loro motivazioni sul mancato controllo: 2 pazienti si giustificano per motivi di tempo (18,2%), 3 manifestano il proprio timore nei confronti degli esami in generale (27,3%), 2 rivelano il proprio timore di non aver seguito bene la dieta (18,2%), 3 si giustificano per motivi logistici (27,3%) ed infine 1 paziente fornisce una duplice motivazione ossia tempo e problemi logistici (9%).

Medico 4

Motivazioni della non aderenza

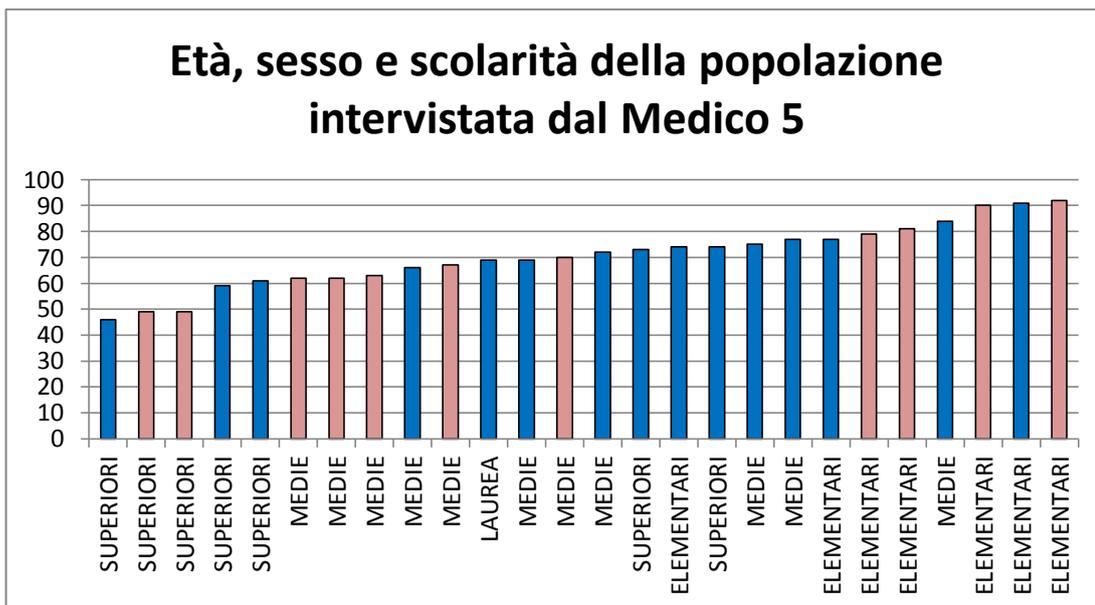


É possibile quindi valutare le caratteristiche di età, sesso e scolarità dei pazienti che hanno risposto di non aver controllato il diabete nell'ultimo anno.

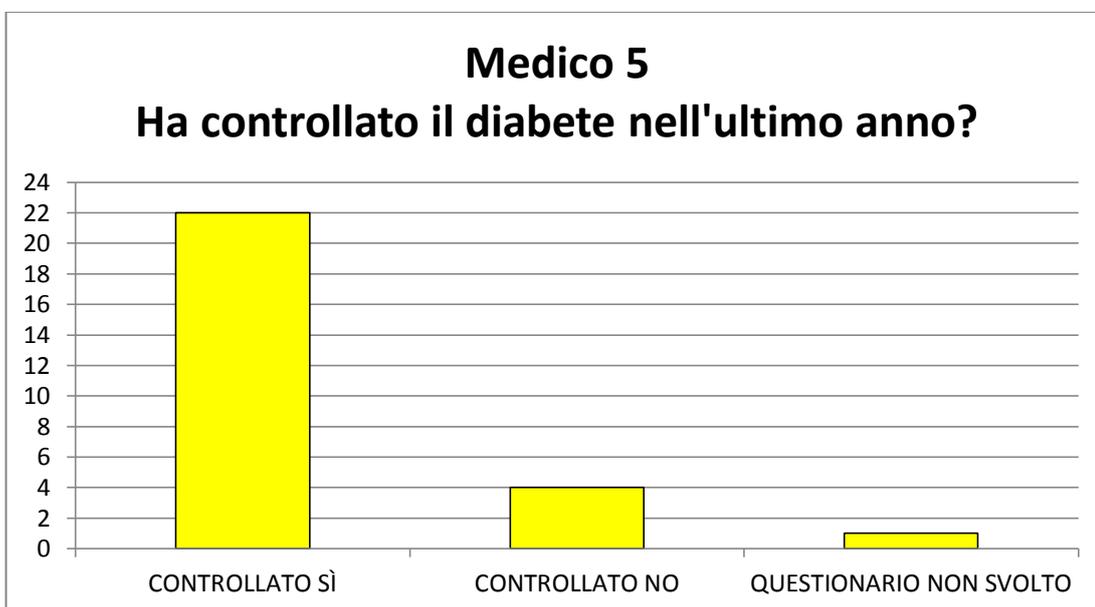
Sesso	Età	Scolarità	Motivazione
F	82	Elementari	Non conoscenza
F	99	Elementari	Non conoscenza
F	48	Medie	Timore di non aver fatto bene la dieta
M	49	Medie	Tempo
M	57	Medie	Tempo + Logistici
M	60	Medie	Tempo
F	62	Medie	Timore di non aver fatto bene la dieta
F	65	Elementari	Logistici
F	69	Elementari	Timore degli esami in generale
F	80	Elementari	Timore degli esami in generale
F	83	Elementari	Logistici
F	89	Elementari	Timore degli esami in generale
F	90	Elementari	Logistici

Andiamo ora ad analizzare i risultati riportati dal **MEDICO 5**. I pazienti eleggibili per il questionario erano 27 su 94 diabetici (28,72%).

Sono stati svolti 26 questionari (96,3%), mentre 1 questionario non è stato svolto (3,7%). La popolazione intervistata è composta da 15 maschi e 11 femmine con età media complessiva di 70,42 anni.

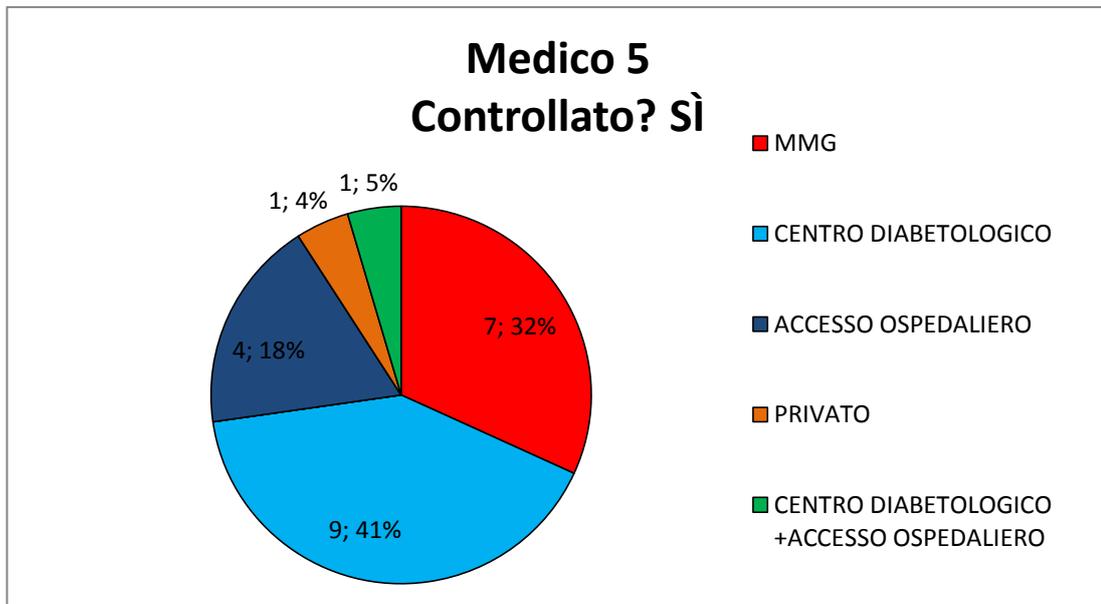


Dei soggetti intervistati, hanno risposto alla prima domanda SÌ 22 pazienti (84,62%) mentre NO 4 pazienti (15,38%).



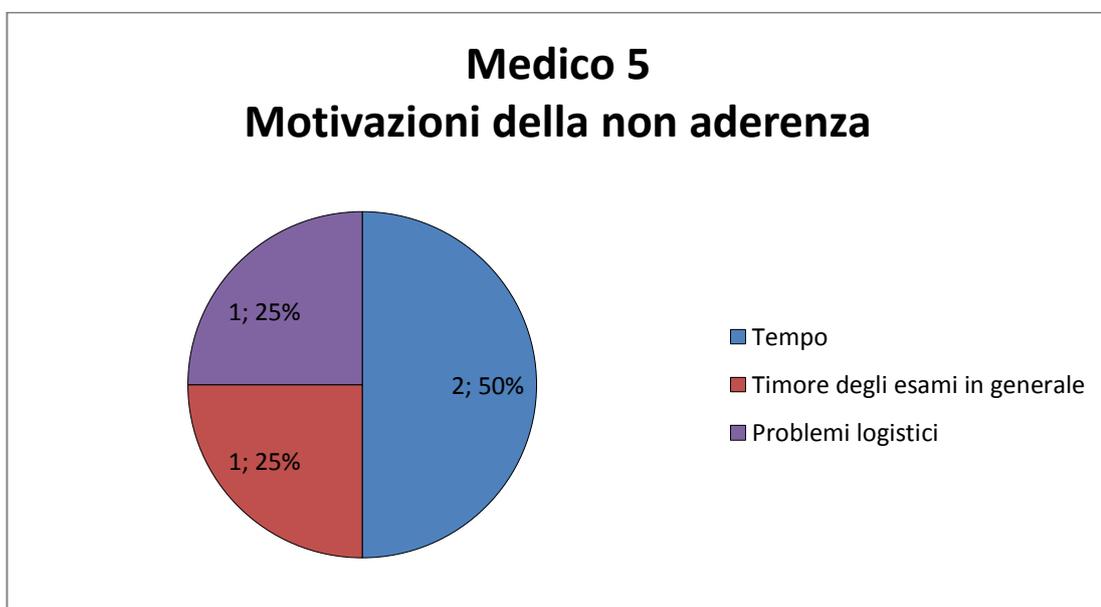
I 22 pazienti che hanno risposto SÌ alla prima domanda, hanno riportato le seguenti risposte alla domanda successiva. In 7 hanno eseguito gli esami tramite il MMG (31,81%), in 9 presso il Centro Diabetologico (40,91%), 4 durante un accesso ospedaliero (18,18%), e 1 ha risposto di aver controllato il diabete privatamente (4,55%) e 1 sia attraverso il Centro Diabetologico che durante un accesso ospedaliero (4,55%). C'è concordanza del 100% tra le risposte alla seconda

domanda (tramite chi ha effettuato gli esami?) e (ha fatto vedere a qualche medico questi esami?).



I 4 pazienti che non hanno controllato il diabete nell'ultimo anno, hanno tutti risposto di essere a conoscenza del fatto che sarebbe opportuno effettuare i controlli per il diabete almeno due volte all'anno (100%).

Questi pazienti hanno poi così risposto alla terza domanda: 2 pazienti si giustificano per motivi di tempo (50%), 1 ha manifestato il proprio timore nei confronti degli esami in generale (25%), 1 ha risposto di avere avuto problemi di tipo logistico (25%).



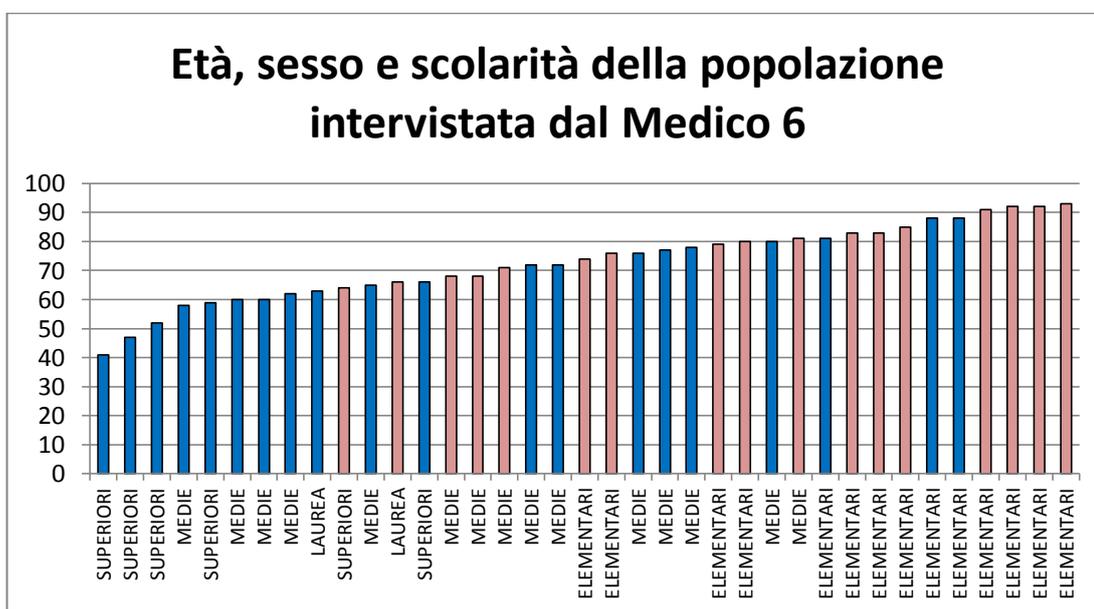
Più approfonditamente, i quattro pazienti non aderenti hanno queste caratteristiche di età, sesso e scolarità.

Sesso	Età	Scolarità	Motivazione
F	62	Medie	Tempo
M	66	Medie	Timore degli esami in generale
M	72	Medie	Tempo
M	74	Elementari	Logistici

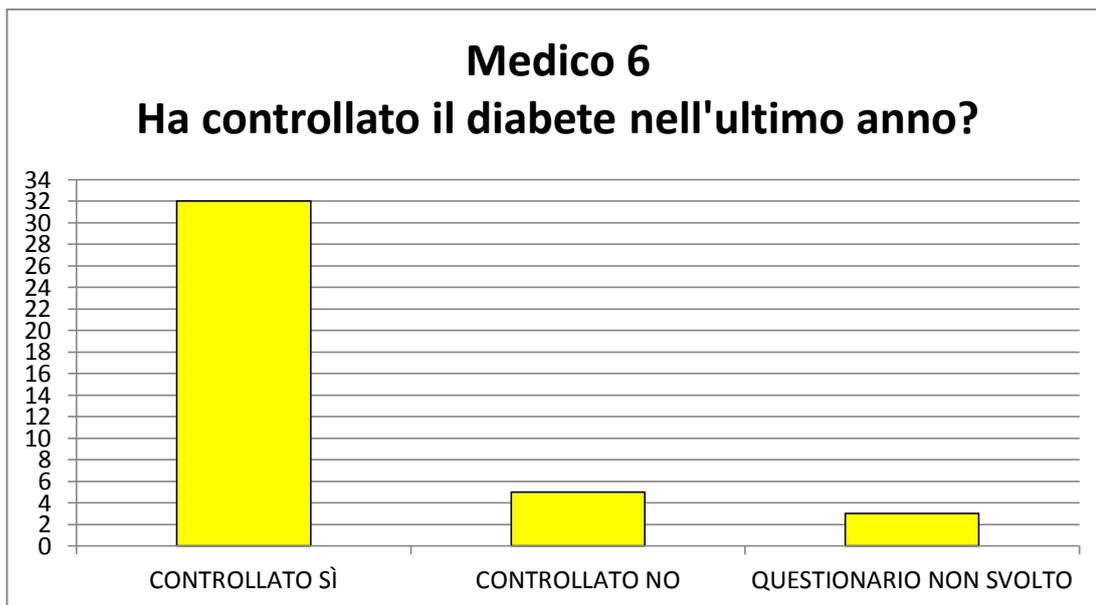
Andiamo ora ad analizzare i risultati riportati dal **MEDICO 6**. I pazienti eleggibili per il questionario erano 40 su 99 diabetici (40,4%).

Sono stati svolti 37 questionari (92,5%), mentre 3 questionari non sono stati svolti (7,5%).

La popolazione intervistata è composta da 20 maschi e 17 femmine con età media complessiva di 72,72 anni.

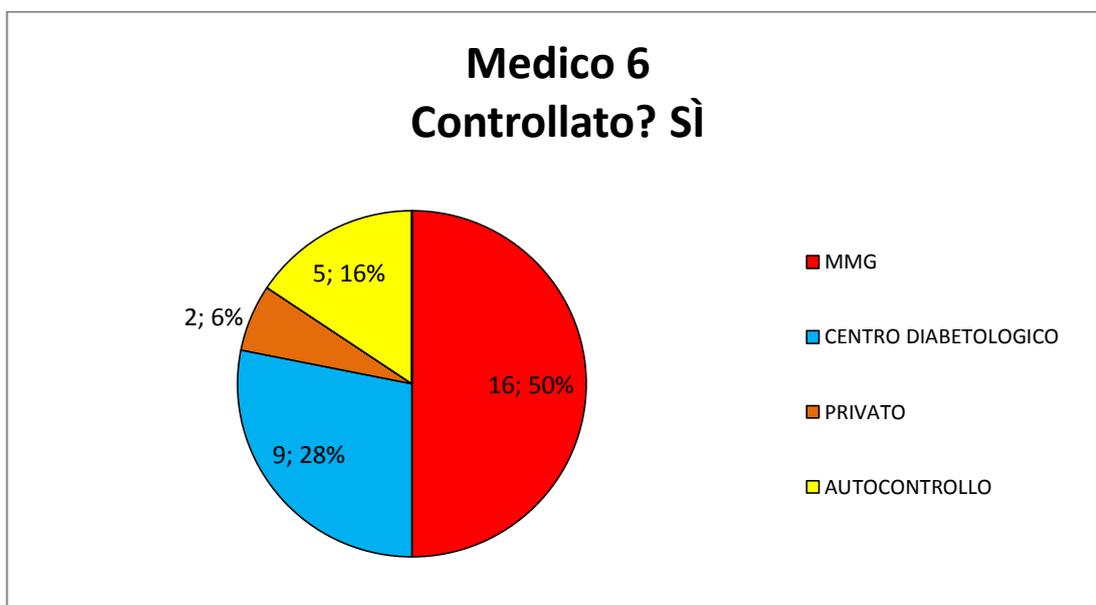


Dei soggetti intervistati, hanno risposto alla prima domanda SÌ 32 pazienti (86,49%) mentre NO 5 pazienti (13,51%).



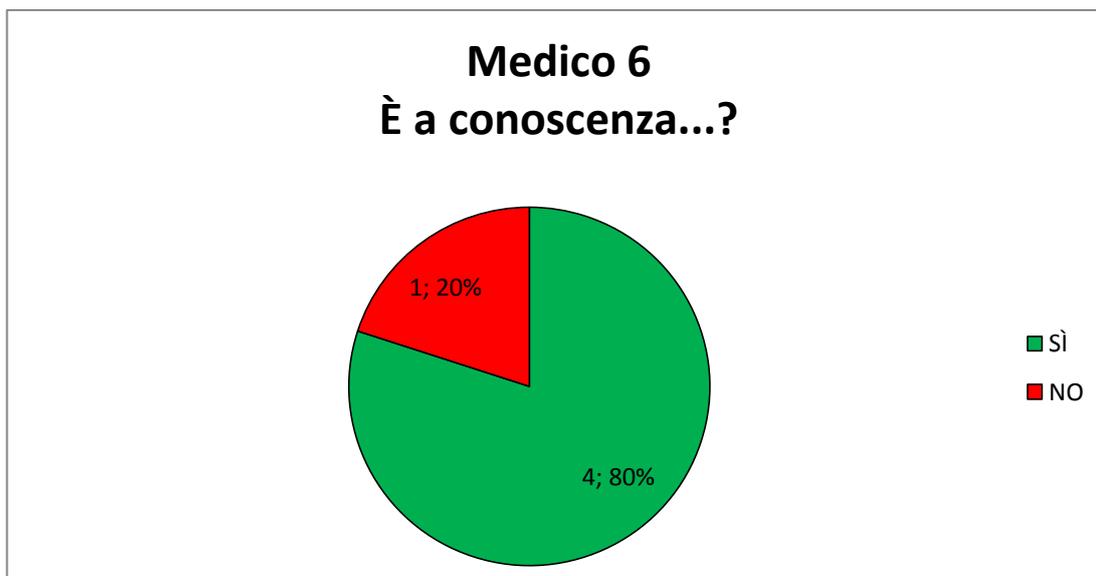
I 32 pazienti che hanno risposto SÌ alla prima domanda, hanno riportato le seguenti risposte alla domanda successiva.

In 16 hanno eseguito gli esami tramite il MMG (50%), in 9 presso il Centro Diabetologico (28,1%), 2 tramite lo specialista privatamente (6,25%), 5 hanno risposto di aver controllato il diabete tramite autocontrollo glicemico (15,62%). C'è concordanza del 100% tra le risposte alla seconda domanda (tramite chi ha effettuato gli esami?) e (ha fatto vedere a qualche medico questi esami?).

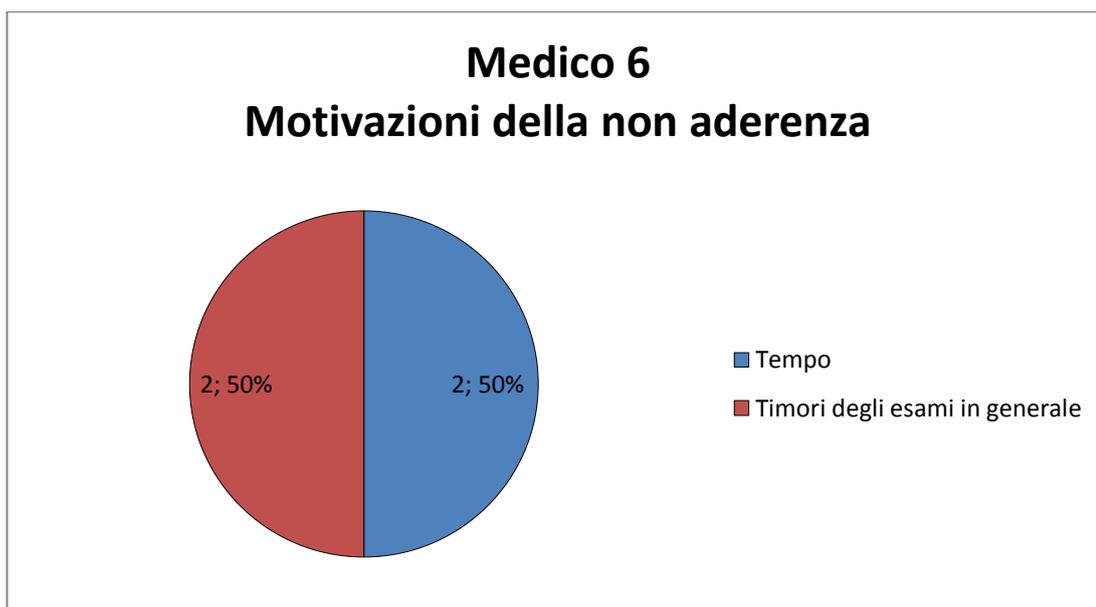


Dei 5 pazienti che non hanno controllato il diabete nell'ultimo anno, 4 hanno risposto di essere a conoscenza del fatto che sarebbe opportuno effettuare i controlli per il

diabete almeno due volte all'anno (80%) mentre 1 ha risposto di non esserne a conoscenza (20%).



I 4 pazienti che hanno poi risposto alla terza domanda hanno dato le seguenti motivazioni: 2 pazienti motivano il mancato controllo per mancanza di tempo (50%) e 2 hanno manifestato il proprio timore nei confronti degli esami in generale (50%).



Più approfonditamente, i cinque pazienti non aderenti hanno queste caratteristiche di età, sesso e scolarità.

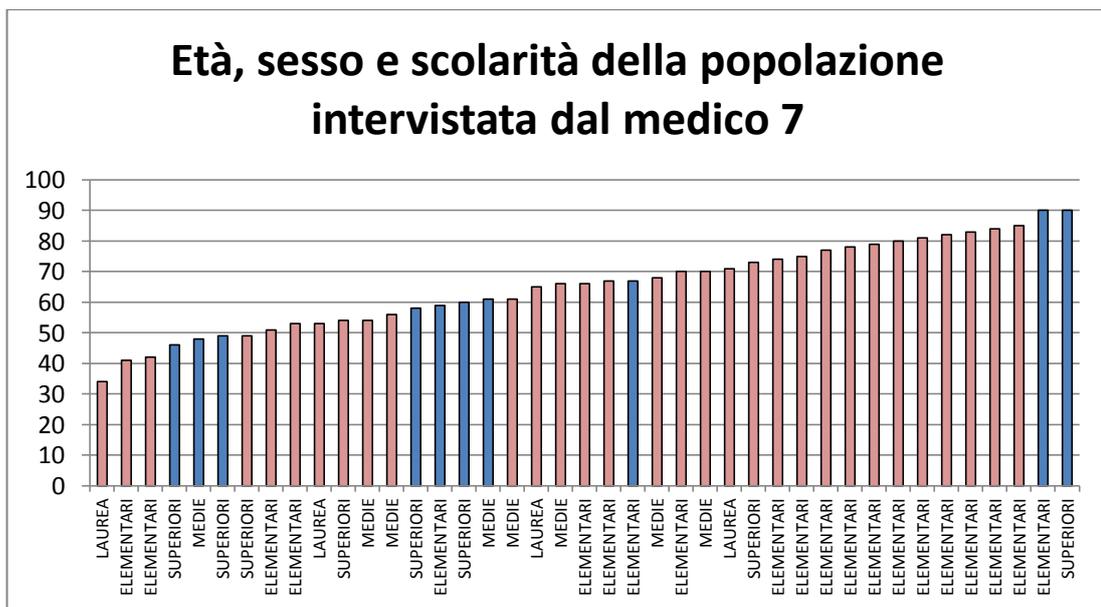
Sesso	Età	Scolarità	Motivazione
M	88	Elementari	Non conoscenza
M	60	Medie	Tempo

M	62	Medie	Tempo
M	63	Laurea	Timore degli esami in generale
F	83	Elementari	Timore degli esami in generale

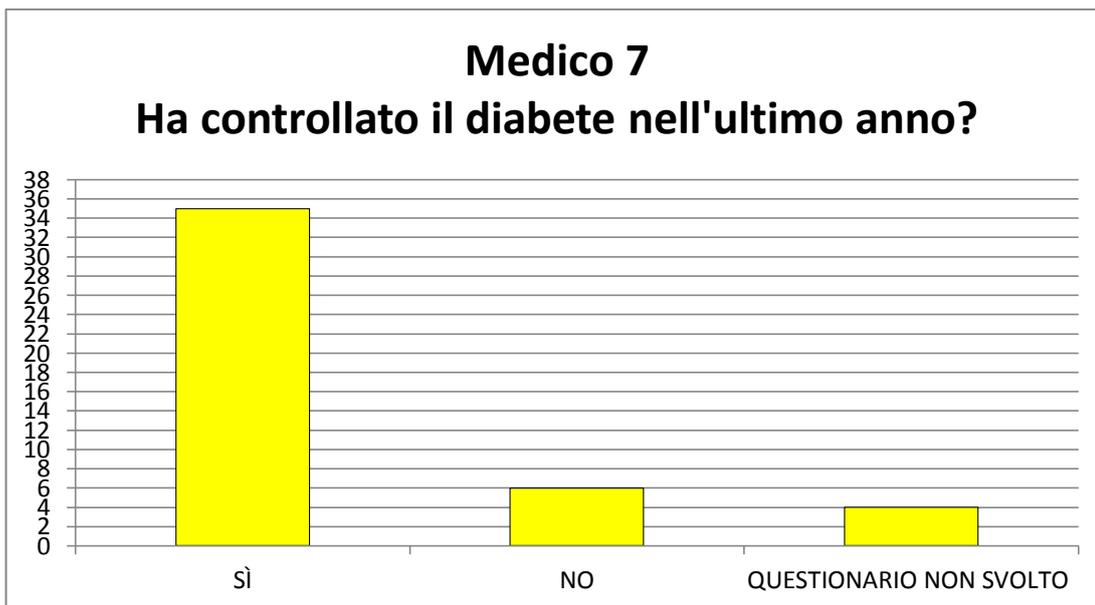
Andiamo infine ad analizzare i risultati riportati dal **MEDICO 7**. I pazienti eleggibili per il questionario erano 45 su 83 diabetici (54,21%).

Sono stati svolti 41 questionari (91,11%), mentre 4 questionari non sono stati svolti (8,89%).

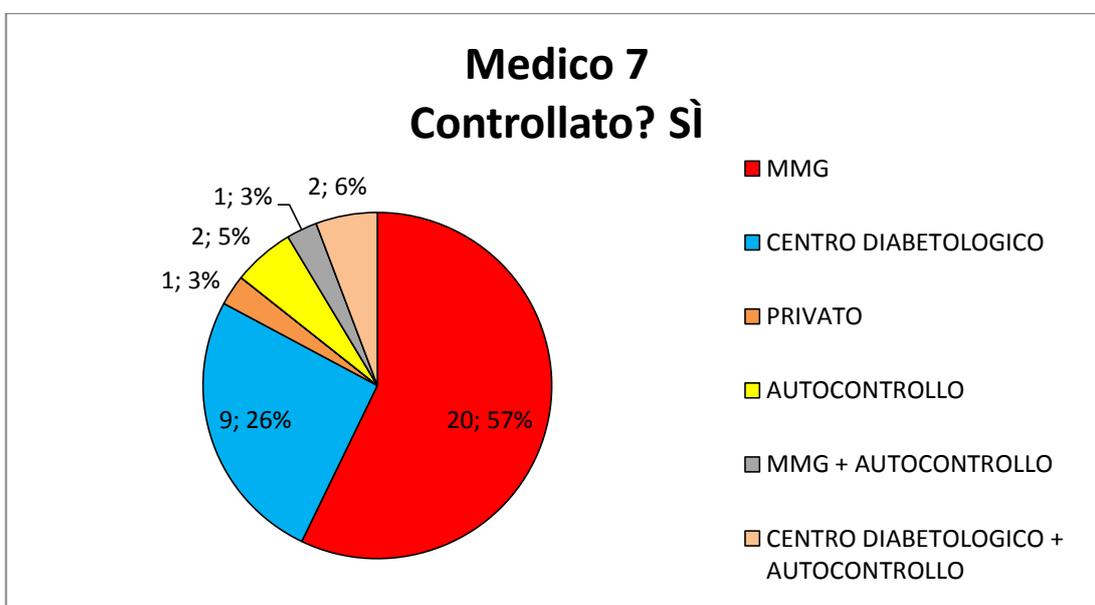
La popolazione intervistata è composta da 10 maschi e 31 femmine con età media complessiva di 65,12 anni.



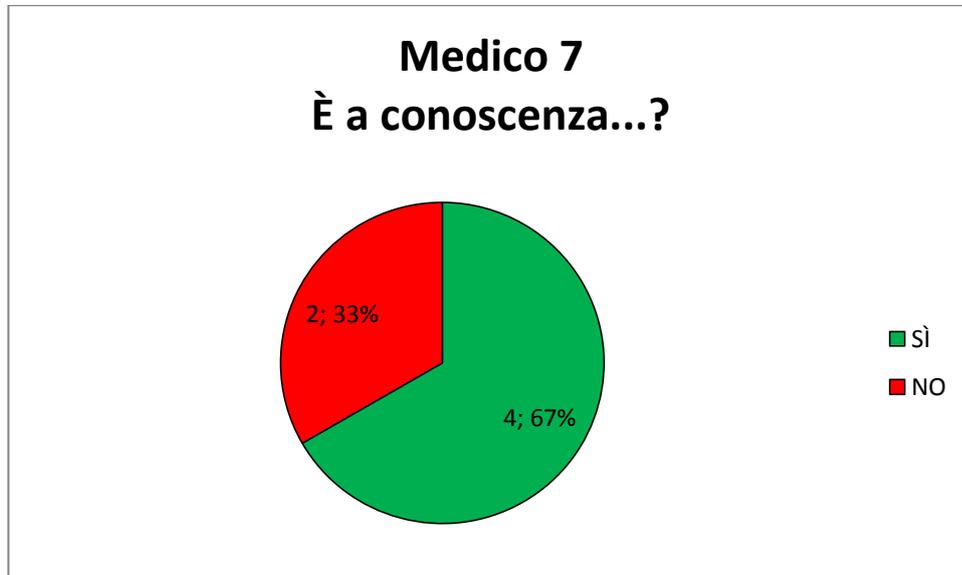
Dei soggetti intervistati, hanno risposto alla prima domanda SÌ 35 pazienti (85,36%) mentre NO 6 pazienti (14,63%).



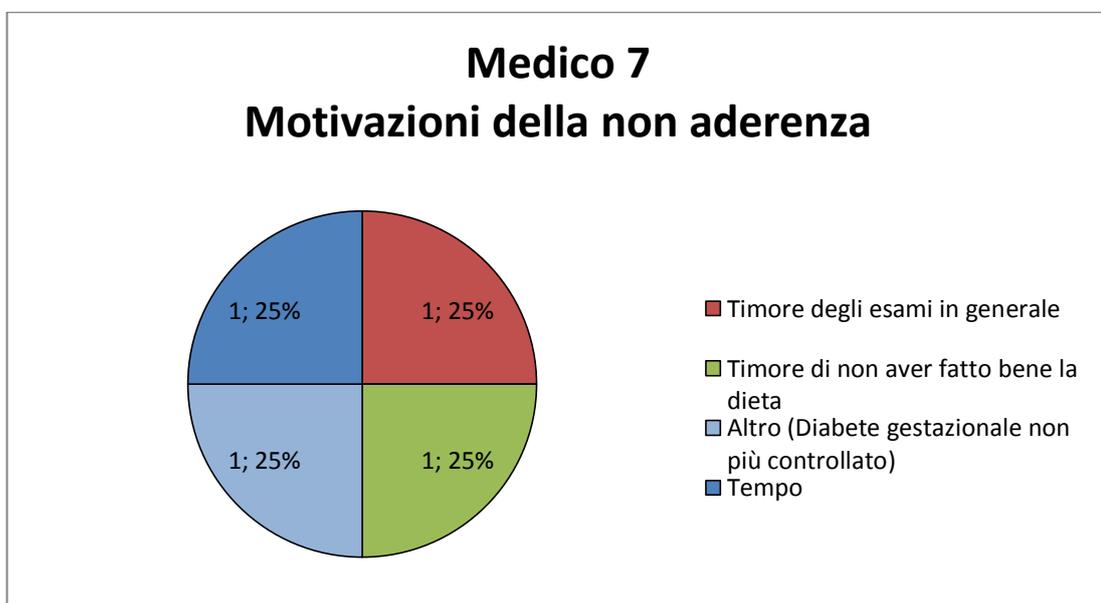
I 35 pazienti che hanno risposto SÌ alla prima domanda, hanno riportato le seguenti risposte alla domanda successiva. In 20 hanno eseguito gli esami tramite il MMG (57,14%), in 9 presso il Centro Diabetologico (25,7%), 1 tramite lo specialista privatamente (2,85%), 2 hanno risposto di aver controllato il diabete tramite autocontrollo glicemico (5,71%), 1 sia attraverso autocontrollo glicemico che tramite il MMG (5,71%) e 2 sia tramite Centro Diabetologico che autocontrollo glicemico (5,71%). C'è concordanza del 100% tra le risposte alla seconda domanda (tramite chi ha effettuato gli esami?) e (ha fatto vedere a qualche medico questi esami?).



Dei 6 pazienti che non hanno controllato il diabete nell'ultimo anno, 4 hanno risposto di essere a conoscenza del fatto che sarebbe opportuno effettuare i controlli per il diabete almeno due volte all'anno (66,6%) mentre 2 hanno risposto di non esserne a conoscenza (33,3%).



I 4 pazienti che hanno poi risposto alla terza domanda hanno dato le seguenti motivazioni: 1 paziente ha motivato il mancato controllo per mancanza di tempo (25%), 1 ha manifestato il proprio timore nei confronti degli esami in generale (25%), 1 ha esposto il proprio timore di non aver seguito correttamente la dieta (25%) e 1 ha risposto "altro" specificando poi di aver avuto diagnosticato un diabete di tipo gestazionale che poi non è più stato controllato (25%).



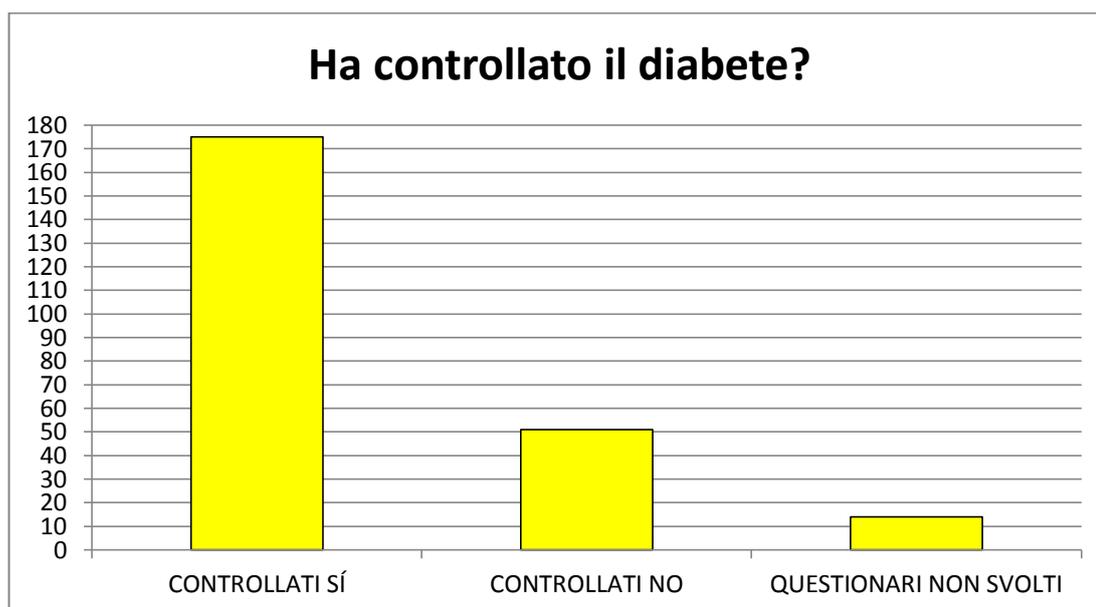
Più approfonditamente, i sei pazienti non aderenti hanno queste caratteristiche di età, sesso e scolarità.

Sesso	Età	Scolarità	Motivazione
F	56	Medie	Non conoscenza
M	59	Elementari	Non conoscenza
F	34	Laurea	Diabete gestazionale non più controllato
F	54	Medie	Timore di non aver fatto bene la dieta
F	67	Elementari	Timore degli esami in generale
F	79	Elementari	Tempo

A questo punto, allo scopo di avere una visione globale, è possibile sommare i risultati ottenuti per i **sette medici**.

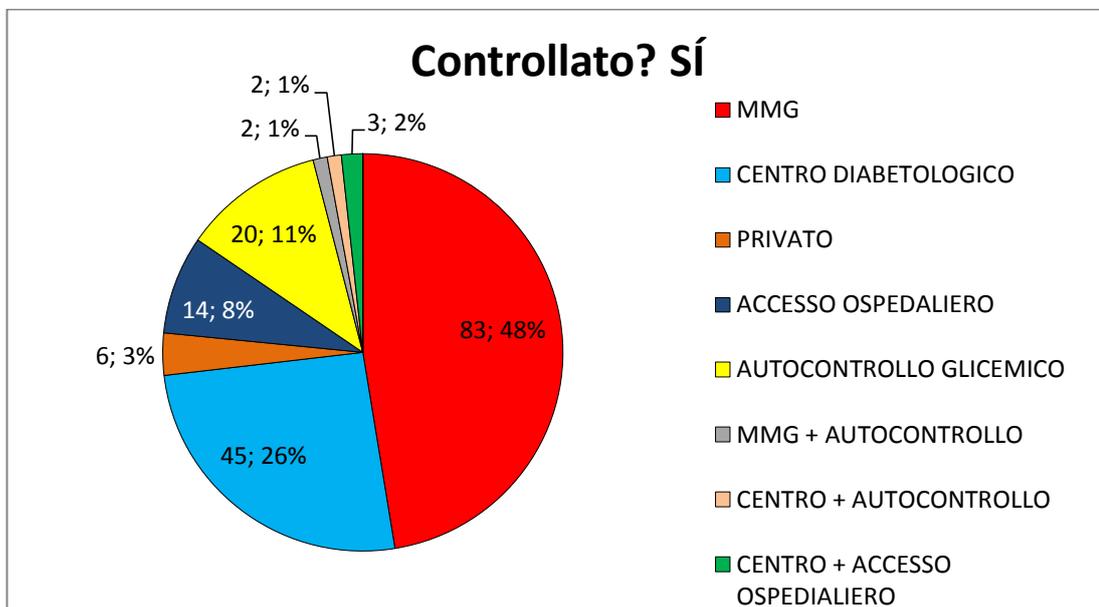
Su un totale di 240 pazienti eleggibili per il questionario, sono stati svolti 226 questionari (94,16%).

Dei pazienti che hanno risposto al questionario, 175 hanno risposto di aver controllato il diabete nell'ultimo anno (77,43%), mentre 51 pazienti hanno risposto di non averlo controllato (22,57%).



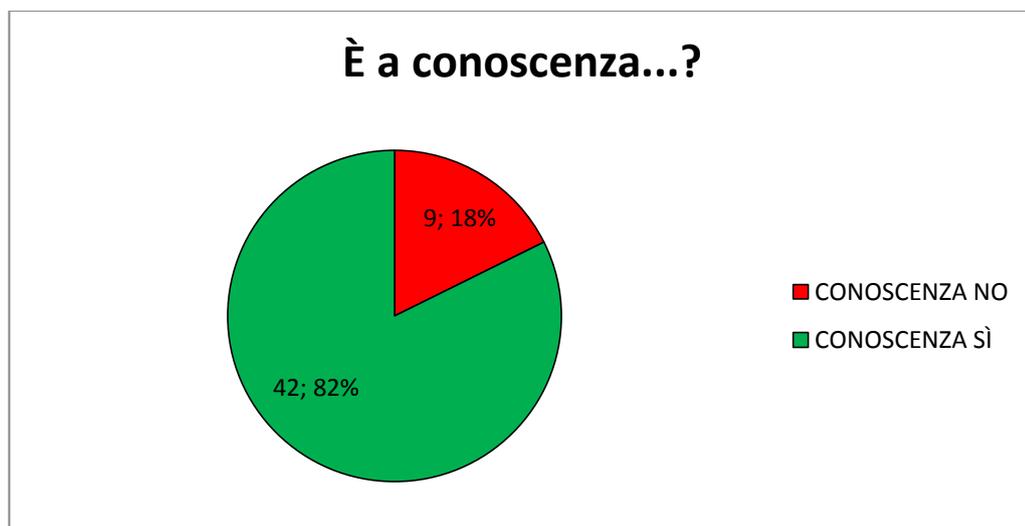
Tra i pazienti che hanno risposto positivamente alla prima domanda, possiamo notare che 83 pazienti hanno eseguito gli esami tramite il MMG (47,42%), 45 attraverso il Centro Diabetologico (25,71%), 6 mediante lo specialista privatamente (3,42%), 14 durante accesso ospedaliero (8%), 20 tramite autocontrollo glicemico (11,42%), 2 sia attraverso il MMG che tramite autocontrollo glicemico (1,14%), 2 sia

attraverso il Centro Diabetologico che tramite autocontrollo glicemico (1,14%), 3 sia attraverso il Centro Diabetologico sia durante accesso ospedaliero (1,71%). Complessivamente c'è concordanza del 100% tra le risposte alla seconda domanda (tramite chi ha effettuato gli esami?) e (ha fatto vedere a qualche medico questi esami?).



Analizziamo invece le risposte dei pazienti che hanno risposto NO alla prima domanda.

Di questi pazienti, alla seconda domanda sulla conoscenza del fatto che sarebbe opportuno effettuare i controlli per il diabete almeno due volte all'anno, 9 hanno risposto NO (17,64%) e 42 SÍ (82,35%).

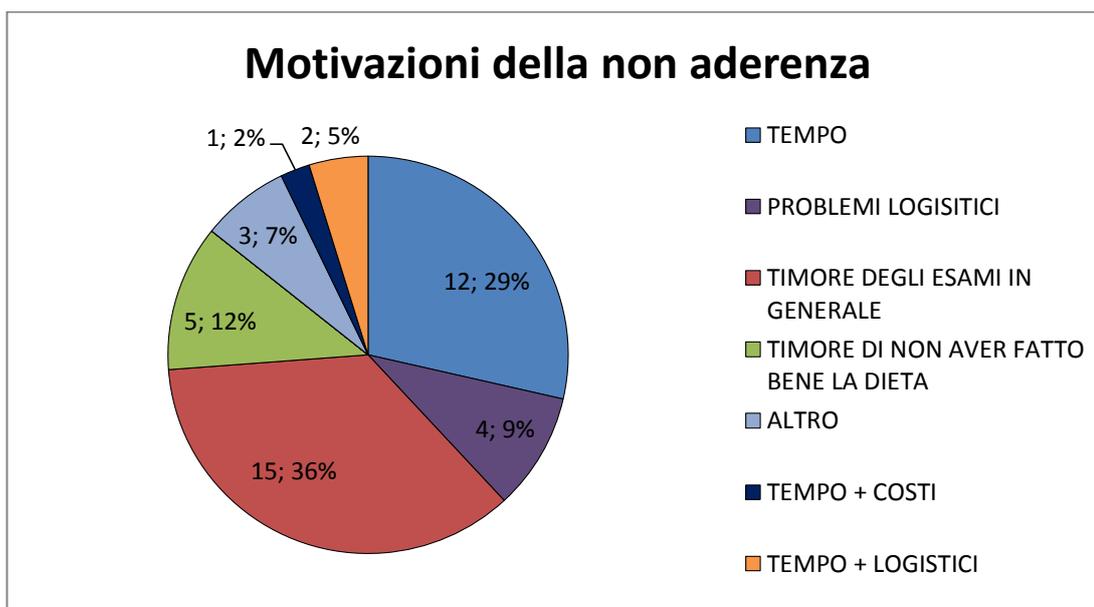


È possibile conoscere le caratteristiche dei pazienti che hanno risposto NO alla seconda domanda.

SESSO	ETÀ	SCOLARITÀ	MEDICO
M	53	ELEMENTARI	MEDICO 1
M	65	ELEMENTARI	MEDICO 1
M	73	ELEMENTARI	MEDICO 1
M	77	ELEMENTARI	MEDICO 2
F	82	ELEMENTARI	MEDICO 4
F	99	ELEMENTARI	MEDICO 4
M	88	ELEMENTARI	MEDICO 6
F	56	MEDIE	MEDICO 7
M	59	ELEMENTARI	MEDICO 7

Tab. Pazienti che non sono a conoscenza del fatto che sarebbe opportuno effettuare i controlli almeno due volte all'anno

Per quanto riguarda le motivazioni per la mancata aderenza ai controlli clinici da parte dei 42 pazienti rimanenti, si sono ottenute le seguenti risposte: 12 pazienti hanno giustificato i mancati controlli per motivi di tempo (28,57%), 4 per problemi logistici (9,52%), 15 hanno manifestato il proprio timore nei confronti di qualsiasi tipo di esami (35,71%), 5 il timore di non aver seguito correttamente la dieta (11,9%), 1 paziente ha fornito una duplice motivazione per tempo e costi (2,38%), 2 pazienti per motivi di tempo e logistici (4,76%), 3 pazienti hanno risposto "altro" (7,14%).



Più dettagliatamente le caratteristiche di sesso, età, scolarità dei pazienti non aderenti:

SESSO	ETÀ	SCOLARITÀ	MOTIVAZIONE	MEDICO
F	45	ELEMENTARI	TEMPO	MEDICO 1
F	54	MEDIE	TEMPO	MEDICO 1
M	58	MEDIE	TEMPO	MEDICO 1
M	60	MEDIE	TEMPO + COSTI	MEDICO 1
F	71	LAUREA	TIMORE DI NON AVER FATTO BENE LA DIETA	MEDICO 1
F	74	ELEMENTARI	ALTRO (MALATTIA DEL MARITO)	MEDICO 1
F	85	ELEMENTARI	TIMORE DEGLI ESAMI IN GENERALE	MEDICO 1
M	42	SUPERIORI	TIMORE DI NON AVER FATTO BENE LA DIETA	MEDICO 2
F	51	ELEMENTARI	TIMORE DEGLI ESAMI IN GENERALE	MEDICO 2
M	62	ELEMENTARI	TEMPO	MEDICO 2
M	62	MEDIE	TIMORE DEGLI ESAMI IN GENERALE	MEDICO 2
M	71	MEDIE	TEMPO + PROBLEMI LOGISTICI	MEDICO 2
F	73	ELEMENTARI	TIMORE DEGLI ESAMI IN GENERALE	MEDICO 2
F	78	ELEMENTARI	TEMPO	MEDICO 2
F	39	SUPERIORI	ALTRO (DIABETE GEST. NON PIÙ CONTROLLATO)	MEDICO 3
M	53	ELEMENTARI	TIMORE DEGLI ESAMI IN GENERALE	MEDICO 3
M	73	ELEMENTARI	TIMORE DEGLI ESAMI IN GENERALE	MEDICO 3
F	77	SUPERIORI	TIMORE DEGLI ESAMI IN GENERALE	MEDICO 3
F	79	ELEMENTARI	TIMORE DEGLI ESAMI IN GENERALE	MEDICO 3
F	48	MEDIE	TIMORE DI NON AVER FATTO BENE LA DIETA	MEDICO 4
M	49	MEDIE	TEMPO	MEDICO 4
M	57	MEDIE	TEMPO + PROBLEMI LOGISITICI	MEDICO 4
M	60	MEDIE	TEMPO	MEDICO 4
F	62	MEDIE	TIMORE DI NON AVER FATTO BENE LA DIETA	MEDICO 4
F	65	ELEMENTARI	PROBLEMI LOGISTICI	MEDICO 4
F	69	ELEMENTARI	TIMORE DEGLI ESAMI IN GENERALE	MEDICO 4
F	80	ELEMENTARI	TIMORE DEGLI ESAMI IN GENERALE	MEDICO 4
F	83	ELEMENTARI	PROBLEMI LOGISTICI	MEDICO 4
F	89	ELEMENTARI	TIMORE DEGLI ESAMI IN GENERALE	MEDICO 4
F	90	ELEMENTARI	PROBLEMI LOGISTICI	MEDICO 4
F	62	MEDIE	TEMPO	MEDICO 5
F	66	MEDIE	TIMORE DEGLI ESAMI IN GENERALE	MEDICO 5
M	72	MEDIE	TEMPO	MEDICO 5
M	74	ELEMENTARI	PROBLEMI LOGISTICI	MEDICO 5
M	60	MEDIE	TEMPO	MEDICO 6
M	62	MEDIE	TEMPO	MEDICO 6
M	63	LAUREA	TIMORE DEGLI ESAMI IN GENERALE	MEDICO 6
F	83	ELEMENTARI	TIMORE DEGLI ESAMI IN GENERALE	MEDICO 6
F	34	LAUREA	ALTRO (DIABETE GEST. NON PIÙ CONTROLLATO)	MEDICO 7
F	54	MEDIE	TIMORE DI NON AVER FATTO BENE LA DIETA	MEDICO 7
F	67	ELEMENTARI	TIMORE DEGLI ESAMI IN GENERALE	MEDICO 7
F	79	ELEMENTARI	TEMPO	MEDICO 7

Tab. Motivazioni dei pazienti non aderenti ai controlli

Al fine di valutare eventuali differenze di età e sesso nella popolazione non aderente rispetto a quella aderente, sono state comparate queste caratteristiche. Non è stato possibile fare differenze di scolarità fra i due gruppi di pazienti, dal momento che non

si conoscono i titoli di studio della popolazione aderente. Analizzando comunque i risultati relativi alla popolazione non aderente è evidente che l'88,23% abbia un titolo di studio non elevato (elementari o medie inferiori). Il dato è particolarmente indicativo se si considera che nella intera popolazione ligure un titolo di studio "basso" (elementari o medie inferiori) si attesta al 50,2% del totale (159).

L'età media dei 51 pazienti diabetici dichiaratamente non aderenti è 66,411 anni, con una distribuzione di sesso per 29 femmine e 22 maschi. L'età media dei maschi è 63,31 anni mentre delle femmine 68,75 anni. Considerando invece i 517 pazienti che hanno il dato di emoglobina glicata registrato e che quindi rappresentano la popolazione che sicuramente è ben monitorata possiamo evidenziare che quest'ultima è rappresentata da 267 femmine e 250 maschi, con età media complessiva di 73,15 anni.

Le differenze di sesso fra le due popolazioni non sono dunque statisticamente significative ($p = 0.4766$). Per quanto riguarda l'età media, la differenza fra le due popolazioni è invece da considerarsi non casuale ($p = 0.0002323$). Si può pertanto affermare che con l'aumentare dell'età cresce l'attenzione nei confronti della malattia.

	Aderente	Non aderente	
F	267	29	296
M	250	22	272
	517	51	568
$\chi^2_{quadro} = 0.5066, p = 0.4766$			

	Aderente (517)	Non aderente (51)	
Media \pm DS	73.15 \pm 12.22	66.41 \pm 14.06	<i>Test t di Student 3.7048</i> $p = 0.0002323$

Analizzando i dati relativi ai 51 pazienti dichiaratamente non aderenti è possibile provare a differenziare il gruppo di pazienti che affermano di non essere a conoscenza del fatto che sarebbe opportuno effettuare i controlli per il diabete due volte all'anno dai rimanenti.

Le differenze di sesso fra i due sottogruppi non risultano statisticamente significative. L'età media dei pazienti del primo sottogruppo (non a conoscenza) è 72,44 anni mentre quella del secondo sottogruppo (a conoscenza) è 65,11 anni. Le differenze non risultano statisticamente significative ($P > 0,05$).

	Non a conoscenza	A conoscenza
M	6	16
F	3	26
<i>χ quadro Yates 1,44; $p=0,23$</i>		

	A conoscenza (42)	Non a conoscenza (9)	
Media \pm DS	65,11 \pm 13,56	72,44 \pm 15,58	<i>Test t di Student 1,43</i> <i>$P > 0,05$</i>

Per ciò che riguarda le due motivazioni maggiori riportate dai pazienti, ossia “timore degli esami in generale” e “tempo” è possibile considerare che le differenze di genere nei due tipi di risposta non sono statisticamente significative ($P=0,067$) ma comunque interessanti, con una differenza fra i due sessi nel tipo di risposta: per i maschi è predominante la motivazione “tempo”, mentre per le femmine il “timore degli esami” appare predominante. Il fatto che la risposta “tempo” sia più frequente in una popolazione più giovane (con età media 61,9 anni) e il “timore degli esami in generale” in una età più avanzata (età media 71,33 anni) è statisticamente significativo per $P < 0,05$.

	Timore degli esami in generale	Tempo
M	4	10
F	11	5
<i>χ quadro Yates 3,35; $p= 0,067$</i>		

	Timore degli esami in generale (15)	Tempo (15)	
Media età \pm DS	71,33 \pm 11,23	61,93 \pm 9,63	<i>Test t di Student 2,46</i> <i>$p= 0,02$</i>

V. CONCLUSIONI

L'analisi dei dati presentati in questo lavoro ha permesso di raggiungere alcune interessanti conclusioni.

Il campione di pazienti considerato rappresenta l'8,2% della popolazione dell'ASL4 Chiavarese. Gli indicatori relativi alla gestione della patologia diabetica sono generalmente in linea con quelle che sono le medie nazionali Health Search.

Il dato fondamentale analizzato è quello della registrazione dell'Emoglobina Glicata nell'ultimo anno. La media di registrazione nei sette medici da me considerati equivale al 68,29%. Apparentemente esiste un 31,71% di pazienti che risulterebbero non complianti. In realtà, dopo che questi pazienti sono stati sottoposti al questionario, si evince che la popolazione evidentemente non aderente ai controlli clinici è pari al 6,74%. Complessivamente il 91,4% risulta controllato. Non ci sono riscontri riguardo un 1,84% che non è stato possibile intervistare.

Sull'analisi della tipologia dei pazienti che risultano non complianti è stato possibile verificare eventuali differenze di sesso ed età che potessero distinguerli dai pazienti, al contrario controllati. Ne è risultato che differenze di genere tra le popolazioni (aderenti e non aderenti) non sono statisticamente significative ($P=0,4$) mentre tra le medie di età (73,15 della popolazione aderente e 66,41 di quella non aderente) sono significative per $P<0,01$. Si può quindi affermare che le differenze di età fra le due popolazioni non risultano casuali e che il comportamento della non aderenza sia riconducibile a pazienti relativamente più giovani. Al contrario, è evidente che con l'aumentare dell'età cresca l'attenzione nei confronti della malattia. I pazienti non complianti risultano, inoltre, avere un titolo di studio non elevato (elementari o medie) nell'88,23%. Il dato è piuttosto indicativo se rapportato a quello della popolazione ligure per equivalenti titoli di studio (50,2%).

Dal punto di vista motivazionale è interessante riportare che il timore degli esami in generale e problemi di mancanza di tempo sono quelli riportati maggiormente dai pazienti.

BIBLIOGRAFIA

1. Piano Nazionale Diabete 2012
2. www.who.int
3. Diabetes Care. Jan 2010; 33(Suppl 1): S62–S69.
4. Groop L, Tuomi T, Rowley M, Zimmet P, Mackay IR. Latent autoimmune diabetes in adults (LADA)--more than a name. *Diabetologia* 2006;49:1996-1998
5. Fournalanos S, Perry C, Stein MS, Stankovich J, Harrison LC, Colman PG. A clinical screening tool identifies autoimmune diabetes in adults. *Diabetes Care*. 2006;29:970-5
6. AMD-SID Standard Italiani per la cura del diabete mellito 2013-2014
7. <http://www.epicentro.iss.it/igea/diabete/prevalenza.asp>
8. <http://www.istat.it/it/archivio/71090>
9. IDF Diabetes Atlas. Sixth Edition
10. <http://www.diabeteitalia.it/il-diabete/i-numeri-del-diabete/costi-diretti-e-indiretti-del-diabete/default.aspx>)
11. Health in European Union: trends and analysis.http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0003/98391/E93348.pdf
12. Marchesini G, Forlani G, Rossi E, Berti A, De Rosa M; on behalf of the ARNO Working Group. The Direct Economic Cost of Pharmacologically-Treated Diabetes in Italy-2006. The ARNO Observatory. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2010 Feb 12. [Epub ahead of print]
13. Profili di assistenza e costi del diabete in Emilia Romagna. http://asr.regione.emilia-romagna.it/wcm/asr/collana_dossier/doss179/link/doss179.pdf
14. De Berardis G, D'Ettore A, Graziano G, Lucisano G, Pellegrini F, Cammarota S, Citarella A, Germinario CA, Lepore V, Menditto E, Nicolosi A, Vitullo F, Nicolucci A; for the DADA (Diabetes Administrative Data Analysis) Study Group. The burden of hospitalization related to diabetes mellitus: A population-based study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2011 Feb 16. [Epub ahead of print]
15. Gannon B, Nolan B (2004). Disability and labor force participation in Ireland. *The Economic and Social Review*, 35:135–155
16. Sarlio-Lahteenkorva S, Lahelma E (1999). The association of body mass index with social and economic disadvantage in women and men. *International Journal of Epidemiology*, 28:445–449.,18
17. www.diabeteinmovimento.com/limpatto-del-diabete-sullassistenza-sanitaria-e-sui-costi/
18. V. Kumar, A.K. Abbas, N. Fausto, J.C. Aster. Robbins e Cotran. Le basi patologiche delle malattie. 8^a edizione. 2010
19. Zanussi, Il metodo in medicina clinica (Carlo Zanussi, Giancarlo Palmieri, Gianfranco Rizzato) 2007
20. Consensus Committee. Consensus Statement on the worldwide standardization of the haemoglobin A1c measurement: American Diabetes Association, European Association for the Study of Diabetes, International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine, and the International Diabetes Federation. *Diabetes Care* 2007;30:2399-2400.
21. Gambino R. Glucose: a simple molecule that is not simple to quantify. *Clin Chem* 2007;53:2040-2041.
22. Bruns DE, Knowler WC. Stabilization of glucose in blood samples: why it matters. *Clin Chem* 2009;55:850-852.
23. Lapolla A, Mosca A, Fedele. The general use of glycated haemoglobin for the diagnosis of diabetes and other categories of glucose intolerance: Still a long way to go. *Nutr Metab Cardiovasc* 2011;21:467-75.
24. Raccomandazioni nutrizionali basate sull'evidenza per la terapia e la prevenzione del diabete mellito. *Il Diabete* 2005; 17:173-196
25. Maurizio Chiaranda. Urgenze ed emergenze. Istituzioni. III edizione. Piccin. 2012.

26. Rydén L, Grant PJ, et al. ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: the Task Force on diabetes, pre-diabetes, 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 Oct;34(39):3035-87. doi: 10.1093/eurheartj/eh108. Epub 2013 Aug 30.
27. 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.
28. 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.
29. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, Dahlof B, Elmfeldt D, Julius S, Menard J, Rahn KH, Wedel H, Westerling S. 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
30. Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Woodward M, Billot L, Harrap S, Poulter N, Marre M, Cooper M, Glasziou P, Grobbee DE, Hamet P, Heller S, Liu LS, Mancia G, Mogensen CE, Pan CY, Rodgers A, Williams B; 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.
31. Haller H, Ito S, Izzo JL Jr., Januszewicz A, Katayama S, Menne J, Mimran A, Rabelink TJ, Ritz E, Ruilope LM, Rump LC, Viberti G. ROADMAP Trial Investigators. Olmesartan for the delay or prevention of microalbuminuria in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2011;364:907–917
32. Ruggenenti P, Fassi A, Ilieva AP, Bruno S, Iliev IP, Brusegan V, Rubis N, Gherardi G, Arnoldi F, Ganeva M, Ene-Iordache B, Gaspari F, Perna A, Bossi A, Trevisan R, Dodesini AR, Remuzzi G; Bergamo Nephrologic Diabetes Complications Trial (BENEDICT) Investigators. Preventing microalbuminuria in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2004;351:1941-51.
33. Belch JJ, McArdle BM, Burns P, Lowe GD, Forbes CD. The effects of acute smoking on platelet behaviour, fibrinolysis and haemorheology in habitual smokers. *Thromb Haemostas* 1984;51:6-8
34. Wald N, Howard S, Smith PG, Kjeldsen K. Association between atherosclerotic disease and carboxy-hemoglobin level in tobacco smokers. *Br Med J* 1973;1:761-765
35. Nadler JL, Velasco JS, Horton R. Cigarette smoking inhibits prostacyclin formation. *Lancet* 1983;1:1248-1250.
36. Levin PH. An acute effect of cigarette smoking on platelet function: a possible link between smoking and arterial thrombosis. *Circulation* 1973;48:619-623.
37. Brischetto CS, Connor WE, Connor SL, Matarazzo JD. Plasma lipid and lipoprotein profile of cigarette smokers from randomly selected family: enhancement of hyperlipidemia and depression of high density lipoprotein. *Am J Cardiol* 1983;52:675-680
38. Annali AMD 2010. Indicatori di qualità dell'assistenza diabetologica in Italia.
39. Willi C, Bodenmann P, Ghali WA, Faris PD, Cornuz J. Active smoking and the risk of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2007 Dec 12;298(22):2654-64.
40. 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
41. Grundy SM. Hypertriglyceridemia, insulin resistance and metabolic syndrome. *Am J Cardiol* 1999; 83: 25F 29F.
42. Haffner SM. Management of dyslipidemia in adults with diabetes (American Diabetes Association position statement). *Diabetes Care* 1998;21:160 78.
43. Stamler J, Vaccaro O, Neaton J, Wentworth D. Diabetes, other risk factors and 12 yr mortality for man screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Diabetes Care* 1993;16:434 44.

44. Taskinen MR. Qualitative and quantitative lipoprotein abnormalities in diabetes mellitus. *Diabetes* 1992;41(Suppl 2):12-17.
45. Ginsberg HN. Insulin resistance and cardiovascular disease. *J Clin Invest* 2000;106: 453-458
46. Klein R, Klein BE, Moss SE, Davis MD, DeMets DL. "The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy. III. Prevalence and risk of diabetic retinopathy when age at diagnosis is 30 or more years" *Arch Ophthalmol* 102, 520-526, 1984
47. Frank RN: Diabetic retinopathy. *N Eng J Med* 350:48, 2004
48. 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
49. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group, *Lancet* 352, 837-853, 1998
50. Schena FP, Selvaggi FP "Malattie dei reni e delle vie urinarie" III ed, Mc Graw Hill 2003
51. G. Garibotto, R. Pontremoli "Manuale di nefrologia", ed. Minerva Medica, 2012
52. Registro italiano di dialisi e trapianti, <http://www.sin-italy.org>.
53. Seaquist ER, Goetz FC, Rich S, Barbosa J: Familial clustering of diabetic kidney disease. Evidence for genetic susceptibility to diabetic nephropathy. *N Engl J Med* 320 : 1161 – 1165, 1989;
54. Quinn M, Angelico MC, Warram JH, Krolewski AS: Familial factors determine the development of diabetic nephropathy in patients with IDDM. *Diabetologia* 39 : 940 –945, 1996;
55. Faronato PP, Maioli M, Tonolo G, Brocco E, Noventa F, Piarulli F, Abaterusso C, Modena F, de Bigontina G, Velussi M, Inchiostro S, Santeusano F, Bueti A, Nosadini R: Clustering of albumin excretion rate abnormalities in Caucasian patients with NIDDM. The Italian NIDDM Nephropathy Study Group. *Diabetologia* 40 : 816 –823, 1997
56. Ng DP, Placha G, Choo S, Chia KS, Warram JH, Krolewski AS: A disease haplotype for advanced nephropathy in type 2 diabetes at the ACE locus *Diabetes*. 56(9):2660-3, 2006.
57. Fujisawa T, Ikegami H, Kawaguchi Y et al: Meta-analysis of association of insertion/deletion polymorphism of the angiotensin converting enzyme gene with diabetic nephropathy and retinopathy. *Diabetologia* 41:47-52, 1998.
58. Canani LH, Capp C, Ng DP, Choo SG, Maia AL, Nabinger GB, Santos K, Crispim D, Riosenberg I, Krolewski AS, Gross IL: The fatty acid binding protein-2 A54T polymorphism is associated with renal disease in patients with type 2 diabetes. *Diabetes*. 54(11):3326-30, 2005),
59. Kasper - Braunwald E. - Fauci – Harrison. *Principi di Medicina Interna* 16/ed. (V.E) - II manuale. McGraw-Hill Italia. 2006
60. Maclsaac RJ, Tsalamandris C, Panagiotopoulos S, Smith TJ, McNeil KJ, Jerums G; Nonalbuminuric renal insufficiency in type 2 diabetes; *Diabetes Care* 2004; 27:195-200
61. Ravi Retnakaran, Carole A. Cull, Kerensa I. Thorne, Amanda I. Adler, Rury R. Holman and for the UKPDS Study Group; Risk Factors for Renal Dysfunction in Type 2 Diabetes: U.K. Prospective Diabetes Study 74. *Diabetes* 2006; 55:1832-1839
62. Penno G, Solini A, Bonora E, Fondelli C, Orsi E, Zerbini G, Trevisan R, Vedovato M, Gruden G, Cavalot F, Cignarelli M, Laviola L, Morano S, Nicolucci A, Pugliese G; Renal Insufficiency And Cardiovascular Events (RIACE) Study Group; Clinical significance of nonalbuminuric renal impairment in type 2 diabetes. *J Hypertens*. 2011; 29:1802-1809.
63. C. Loeb, E. Favale. *Neurologia*. Società Editrice Universo. 2003
64. Boulton AJ, Vinik AI, Arezzo JC, Bril V, Feldman EL, Freeman R, Malik RA, Maser RE, Sosenko JM, Ziegler D; Diabetic neuropathies: a statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2005; 28:956-962
65. Tesfaye S, Boulton AJ, Dyck PJ, Freeman R, Horowitz M, Kempler P, Lauria G, Malik RA, Spallone V, Vinik A, Bernardi L, Valensi P; Toronto. Diabetic Neuropathy Expert Group.

- Diabetic neuropathies: update on definitions, diagnostic criteria, estimation of severity, and treatments. *Diabetes Care* 2010; 33:2285-2293
66. Fedele D, Comi G, Coscelli C, Cucinotta D, Feldman EL, Ghirlanda G, Greene DA, Negrin P, Santeusano F; A multicenter study on the prevalence of diabetic neuropathy in Italy. Italian Diabetic Neuropathy Committee; *Diabetes Care* 1997; 20:836-843
 67. Cruccu G, Sommer C, Anand P, Attal N, Baron R, Garcia-Larrea L, Haanpaa M, Jensen TS, Serra J, Treede RD. EFNS guidelines on neuropathic pain assessment: revised 2009. *Eur J Neurol* 2010; 17:1010-1018)
 68. Spallone V, Morganti R, D'Amato C, Greco C, Cacciotti L, Marfia GA. Validation of DN4 as a screening tool for neuropathic pain in painful diabetic polyneuropathy. *Diabet Med* 2012; 29:578-585)
 69. Tesfaye S, Boulton AJ, Dickenson AH; Mechanisms and management of diabetic painful distal symmetrical polyneuropathy. *Diabetes Care* 2013; 36:2456:2465
 70. Callaghan BC, Little AA, Feldman EL, Hughes RA. Enhanced glucose control for preventing and treating diabetic neuropathy. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 6: CD007543
 71. Vinik AI, Maser RE, Mitchell BD, Freeman R. Diabetic autonomic neuropathy. *Diabetes Care* 2003; 26:1553-1579
 72. Spallone V, Ziegler D, Freeman R, Bernardi L, Frontoni S, Pop-Busui R, Stevens M, Kempler P, Hilsted J, Tesfaye S, Low P, Valensi P; 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
 73. National Institute for Health and Clinical Excellence. NICE Guidelines on Type 2 Diabetes - newer agents (partial update of CG66) (CG87), 2009, p 246-250. Available from: www.nice.org.uk/guidance/CG87
 74. Vinik AI, Maser RE, Mitchell BD, Freeman R. Diabetic autonomic neuropathy. *Diabetes Care* 2003; 26:1553-1579
 75. Spallone V, Bax G, Bellavere F, Esposito K, Melga P, Morganti R, Quadri R, Scionti L, Viviani G, per il Gruppo di Studio SID "Neuropatia Diabetica". Raccomandazioni sull'uso dei test cardiovascolari nella diagnosi di neuropatia autonoma diabetica. *Il Diabete* 2007; 19:197-223.
 76. Hatzimouratidis K, Amar E, Eardley I, Giuliano F, Hatzichristou D, Montorsi F, Vardi Y, Wespes E; European Association of Urology. Guidelines on male sexual dysfunction: erectile dysfunction and premature ejaculation. *Eur Urol.* 2010;57:804-814.doi:10.1016/j.eururo.2010.02.020.Epub 2010 Feb 20
 77. Jackson G, Boon N, Eardley I, Kirby M, Dean J, Hackett G, Montorsi P, Montorsi F, Vlachopoulos C, Kloner R, Sharlip I, Miner M. Erectile dysfunction and coronary artery disease prediction: evidence-based guidance and consensus. *Int J Clin Pract.* 2010;64:848-857. doi: 10.1111/j.1742-1241.2010.02410.x
 78. Documento di Consenso Internazionale sul Piede Diabetico. Seconda edizione italiana. A cura del Gruppo di Studio Interassociativo "Piede Diabetico" della Società Italiana di Diabetologia e della Associazione Medici Diabetologi. 2005.
 79. International Federation Of Clinical Chemistry And Laboratory Medicine, IFCC Scientific Division1, Nordin G, Dybkaer R. Recommendation for term and measurement unit for "HbA1c". *Clin Chem Lab Med.* 2007;45(8):1081-2.
 80. American Diabetes Association: Standards of medical care in diabetes (Position Statement). *Diabetes Care* 2011;34 (Suppl.1): S11-S61
 81. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *N Engl J Med.* 1993 Sep 30;329(14):977-86.
 82. Effect of intensive diabetes treatment on the development and progression of long-term complications in adolescents with insulin-dependent diabetes mellitus: *Diabetes Control and*

- Complications Trial. Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *J Pediatr*. 1994 Aug;125(2):177-88.
83. Zinman B, Ruderman N, Campaigne BN, Devlin JT, Schneider SH; American Diabetes Association. Physical activity/exercise and diabetes mellitus; *Diabetes Care*. 2004; 27 (Suppl 1):S58-S6284.
 84. Canadian Diabetes Association Clinical Practice Guidelines Expert Committee. *Can J Diabetes* 2013;37:S45eS5
 85. Franz MJ, Monk A, Barry B, McClain K, Weaver T, Cooper N, Upham P, Bergenstal R, Mazze RS J. Effectiveness of medical nutrition therapy provided by dietitians in the management of non-insulin-dependent diabetes mellitus: a randomized, controlled clinical trial. *Am Diet Assoc*. 1995 Sep;95(9):1009-17
 86. Kulkarni K, Castle G, Gregory R, Holmes A, Leontos C, Powers M, Snetselaar L, Splett P, Wylie-Rosett J. Nutrition Practice Guidelines for Type 1 Diabetes Mellitus positively affect dietitian practices and patient outcomes. The Diabetes Care and Education Dietetic Practice Group. *J Am Diet Assoc*. 1998 Jan;98(1):62-70
 87. ADA 2013 Nutrition Therapy Recommendations for the Management of Adults with Diabetes, Position Statement. *Care.diabetesjournal.org*. Diabetes Care Publish Ahead of Print, published online October 9, 2013)
 88. Karagiannis T, Paschos P, Paletas K, Matthews DR, Tsapas A. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors for treatment of type 2 diabetes mellitus in the clinical setting: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2012;344:e1369.
 89. Pratley RE, Jauffret-Kamel S, Galbreath E, Holmes D. Twelve-week monotherapy with the DPP-4 inhibitor vildagliptin improves glycemic control in subjects with type 2 diabetes. *Horm Metab Res* 2006;6:423-428.
 90. Aschner P, Kipnes MS, Lunceford JK, Sanchez M, Mickel C, Williams-Herman DE; Sitagliptin Study 021 Group Effect of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin as monotherapy on glycemic control in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2006 Dec;29(12):2632-7.
 91. Pi-Sunyer FX, Schweizer A, Mills D, Dejager S. Efficacy and tolerability of vildagliptin monotherapy in drug-naïve patients with type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*. 2007 Apr;76(1):132-8.
 92. Koehler G, Treiber G, Wutte A, Korsatko S, Mader JK, Semlitsch B, Pieber TR. Pharmacodynamics of the long-acting insulin analogues detemir and glargine following single doses and under steady-state conditions in patients with type 1 diabetes *Diabetes, Obesity and Metabolism, Diabetes Obes Metab*. 2013 Jul 10
 93. Hirsch IB, Bode BW, Garg S, Lane WS, Sussman A, Hu P, Santiago OM, Kolaczynski JW; Insulin Aspart CSII/MDI Comparison Study Group. Continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) of insulin aspart versus multiple daily injection of insulin aspart/insulin glargine in type 1 diabetic patients previously treated with CSII. *Diabetes Care* 2005;28:533-8.
 94. Choudhary P, Shin J, Wang Y, Evans ML, Hammond PJ, Kerr D, Shaw JA, Pickup JC, Amiel SA. Insulin pump therapy with automated insulin suspension in response to hypoglycemia: reduction in nocturnal hypoglycemia in those at greatest risk. *Diabetes Care* 2011; 34: 2023–2025
 95. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Continuous subcutaneous insulin infusion for the treatment of diabetes mellitus. London (UK): National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE); 2008 Jul. 30 p. (Technology appraisal guidance; no. 151).
 96. Ly T, Nicholas JA, Retterath A, Lim EM, Davis EA, Jones TW. Effect of sensor-augmented insulin pump therapy and automated insulin suspension vs standard insulin pump therapy on hypoglycemia in patients with type 1 diabetes. A randomized clinical trial. *JAMA* 2013. 25;310(12):1240-7
 97. Bergenstal RM, Klonoff DC, Garg SK, Bode BW, Meredith M, Slover RH, Ahmann AJ, Welsh JB, Lee SW, Kaufman FR Threshold-based insulin –pump interruption for reduction of hypoglycemia. *N Engl J Med* 369(3):224-32, 2013.

98. Documento di consenso sulla prescrizione e gestione della terapia con microinfusori della regione Lazio redatto dalle società scientifiche di diabetologia SID/AMD/SIEDP (www.siditalia.it/, www.aemmedi.it/, www.siedp.it/).
99. 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). *UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Lancet* 1998;352:837-853.
100. Shichiri M, Kishikawa H, Ohkubo Y, Wake N. Long-term results of the Kumamoto Study on optimal diabetes control in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2000;23(Suppl 2):B21-B29.
101. Ohkubo Y, Kishikawa H, Araki E, Miyata T, Isami S, Motoyoshi S, Kojima Y, Furuyoshi N, Shichiri M. Intensive insulin therapy prevents the progression of diabetic microvascular complications in Japanese patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus: a randomized prospective 6-year study. *Diabetes Res Clin Pract* 1995;28:103-117.
102. ACCORD Study Group; ACCORD Eye Study Group, Chew EY, Ambrosius WT, Davis MD, Danis RP, Gangaputra S, Greven CM, Hubbard L, Esser BA, Lovato JF, Perdue LH, Goff DC Jr, Cushman WC, Ginsberg HN, Elam MB, Genuth S, Gerstein HC, Schubart U, Fine LJ. Effects of medical therapies on retinopathy progression in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2010; 363:233-44.
103. Zhu CH, Zhang SS, Kong Y, Bi YF, Wang L, Zhang Q Effects of intensive control of blood glucose and blood pressure on microvascular complications in patients with type II diabetes mellitus. *Int J Ophthalmol* 2013; 6:141-5
104. Ismail-Beigi F, Craven T, Banerji MA, Basile J, Calles J, Cohen RM, Cuddihy R, Cushman WC, Genuth S, Grimm RH Jr, Hamilton BP, Hoogwerf B, Karl D, Katz L, Krikorian A, O'Connor P, Pop-Busui R, Schubart U, Simmons D, Taylor H, Thomas A, Weiss D, Hramiak I; ACCORD trial group. Effect of intensive treatment of hyperglycaemia on microvascular outcomes in type 2 diabetes: an analysis of the ACCORD randomized trial. *Lancet* 2010; 376:419-30
105. The ADVANCE Collaborative Group Intensive Blood Glucose Control and Vascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes *N Engl J Med* 2005;358:2560-2572.
106. The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group Effects of Intensive Glucose Lowering in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:2545-2559.
107. Duckworth W, Abraira C, Moritz T, Reda D, Emanuele N, Reaven PD et al. Glucose Control and Vascular Complications in Veterans with Type 2 Diabetes *N Engl J Med* 2005;360:129-139.
108. 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
109. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group: Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet* 1998;352:854-865.
110. Lipska KJ, Bailey CJ, Inzucchi SE. Use of metformin in the setting of mild-to-moderate renal insufficiency. *Diabetes Care* 2011;34:1431-7112.
112. Kwong SC, Brubacher J, Phenformin and lactic acidosis: a case report and review. *J Emerg Med* 1998;6:881-886.
113. Van de Laar FA, Lucassen PL, Akkermans RP, van de Lisdonk EH, Rutten GE, van Weel C. Alpha- glucosidase inhibitors for patients with type 2 diabetes: results from a Cochrane systematic review and metaanalysis. *Diabetes Care* 2005;1:154-163
114. Rosenstock J, Brown A, Fischer J, Jain A, Littlejohn T, Nadeau D, Sussman A, Taylor T, Krol A, Magner J. Efficacy and safety of acarbose in metformin-treated patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 1998;21:2050-2055.
115. Chiasson JL, Josse RG, Gomis R, Hanefeld M, Karasik A, Laakso M; STOP-NIDDM Trial Research Group. Acarbose treatment and the risk of cardiovascular disease and hypertension in patients with impaired glucose tolerance: the STOP-NIDDM trial. *JAMA* 2003;290:486-494.

116. Hanefeld M, Cagatay M, Petrowitsch T, Neuser D, Petzinna D, Rupp M. Acarbose reduces the risk for myocardial infarction in type 2 diabetic patients: meta-analysis of seven long-term studies. *Eur Heart J.* 2004;25:10-6.
117. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HA. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;15:1577-1589.
118. Johansen K. Efficacy of metformin in the treatment of NIDDM. Metaanalysis. *Diabetes Care* 1999;22(1):33- 37.
119. Campbell IW and Howlett HCS. Worldwide experience of metformin as an effective glucose lowering agent: a metaanalysis. *Diabetes Metab Rev* 1995;11(Suppl 1):S57-S62.
120. Donnan PT, MacDonald TM, Morris AD. Adherence to prescribed oral hypoglycaemic medication in a population of patients with Type 2 diabetes: a retrospective cohort study. *Diabet Med* 2002;4:279-284.
121. Sclar DA, Robison LM, Skaer TL, Dickson WM, Kozma CM, Reeder CE. Sulfonylurea pharmacotherapy regimen adherence in a Medicaid population: influence of age, gender, and race. *Diabetes Educ* 1999;4:531-532,535,537-538.
122. Stumvoll M, Nurjhan N, Perriello G, Dailey G, Gerich JE. Metabolic effects of metformin in non-insulin- dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 1995;333:550-4.
123. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. UKPDS 28: A randomised trial of efficacy of early addition of metformin in sulfonylurea treated type 2 diabetes. *Diabetes Care* 1998;1:87- 92.
124. Lamanna C, Monami M, Marchionni N, Mannucci E. Effect of metformin on cardiovascular events and mortality: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Diabetes Obes Metab.* 2011;13:221-8. 125.
125. Roumie CL, Hung AM, Greevy RA, Grijalva CG, Liu X, Murff HJ, Elasy TA, Griffin MR. Comparative effectiveness of sulfonylurea and metformin monotherapy on cardiovascular events in type 2 diabetes mellitus: a cohort study. *Ann Intern Med.* 2012;157:601-10
126. Patwardhan R, Salzman A. Effect of metformin and rosiglitazone combination therapy in patients with type 2 diabetes mellitus: a randomized controlled trial. *JAMA* 2000;283:1695- 1702.
127. Van Gaal LF, Jones NP. Addition of rosiglitazone to metformin is most effective in obese, insulin-resistant patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2003;5):163-170.
128. McIntosh B, Cameron C, Singh SR, Yu C, Ahuja T, Welton NJ, Dahl M. Second-line therapy in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin monotherapy: a systematic review and mixed- treatment comparison meta-analysis. *Open Med.* 2011;5:e35- 48.
129. Hirst JA, Farmer AJ, Ali R, Roberts NW, Stevens RJ. Quantifying the effect of metformin treatment and dose on glycemic control. *Diabetes Care.* 2012;35:446-54.
130. Garber AJ, Theodore D, Goodman A, Mills DJ, and Rohlf JL, Efficacy of metformin in Type II diabetes: results of a double-blind, placebo-controlled, dose response trial. *Am J Med* 1997;103:491-497.
131. Hermann LS, Schersten B, and Melander A, Antihyperglycaemic efficacy, response prediction and dose- response relations of treatment with metformin and sulphonylurea, alone and in primary combination. *Diabetic Medicine* 1994;11:953-960.
132. Moses R, Slobodniuk R, Boyages S, Colagiuri S, Kidson W, Carter J, Donnelly T, Moffitt P, Hopkins H. Effect of repaglinide addition to metformin monotherapy on glycemic control in patients with Type 2 diabetes. *Diabetes Care* 1999;1:119-124.
133. Einhorn D, Rendell M, Rosenzweig J, Egan JW, Mathisen AL, Schneider RL. Pioglitazone hydrochloride in combination with metformin in the treatment of type 2 diabetes mellitus: a randomized, placebo-controlled study. The Pioglitazone 027 Study Group. *Clin Ther* 2000;12:1395-1409.
134. Czoski-Murray C, Warren E, Chilcott J, Beverley C, Psyllaki MA, Cowan J. Clinical effectiveness and cost- effectiveness of pioglitazone and rosiglitazone in the treatment of type

- 2 diabetes: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2004;13:iii, ix-x, 1-91.
135. Kahn SE, Haffner SM, Heise MA, Herman WH, Holman RR, Jones NP, Kravitz BG, Lachin JM, O'Neill MC, Zinman B, Viberti G; ADOPT Study Group. Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy. *N Engl J Med* 2006;23:2427-2443.
 136. 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 randomized controlled trial. *Lancet* 2005;366:1279-1289.
 137. Erdmann E, Charbonnel B, Wilcox RG, Skene AM, Massi-Benedetti M, Yates J, Tan M, Spanheimer R, Standl E, Dormandy JA; 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.
 138. 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.
 139. 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.
 140. 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.
 141. 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
 142. Charbonnel B, DeFronzo R, Davidson J, Schmitz O, Birkeland K, Pirags V, Scheen A; 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.
 143. Nissen SE, Wolski K. Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes. *N Engl J Med* 2007;356:2457-2471.
 144. Singh S, Loke YK, Furberg CD. Long-term risk of cardiovascular events with rosiglitazone: a meta-analysis. *JAMA* 2007;298:1189-1195.
 145. Dahabreh IJ, Economopoulos K. Meta-analysis of rare events: an update and sensitivity analysis of cardiovascular events in randomized trials of rosiglitazone. *Clin Trials* 2008;5:116-120.
 146. Selvin E, Bolen S, Yeh HC, Wiley C, Wilson LM, Marinopoulos SS, Feldman L, Vassy J, Wilson R, Bass EB, Brancati FL. Cardiovascular outcomes in trials of oral diabetes medications: a systematic review. *Arch Intern Med*. 2008;168:2070-80.
 147. Lewis JD, Ferrara A, Peng T, et al. Risk of bladder cancer among diabetic patients treated with pioglitazone: interim report of a longitudinal cohort study. *Diabetes Care* 2011;34:916-922
 148. Neumann A, Weill A, Ricordeau P, Fagot JP, Alla F, Allemand H. Pioglitazone and risk of bladder cancer among diabetic patients in France: a population-based cohort study. *Diabetologia*. 2012;55:1953-62.
 149. Idris I, Warren G, Donnelly R. Association between thiazolidinedione treatment and risk of macular edema among patients with type 2 diabetes. *Arch Intern Med*. 2012;172:1005-11.
 150. Gangji AS, Cukierman T, Gerstein HC, Goldsmith CH, Clase CM. A systematic review and meta-analysis of hypoglycemia and cardiovascular events: a comparison of glyburide with other secretagogues and with insulin. *Diabetes Care* 2007;30:389-394.
 151. Miller M, Knatterud GL. A study of the effects of hypo-glycemic agents on vascular complications in patients with adult onset diabetes. VI. Supplementary report on nonfatal events in patients treated with tolbutamide. *Diabetes* 1976; 25: 1129-1153
 152. Drucker DJ. The biology of incretin hormones. *Cell Metab*. 2006;3:153-65

153. Holst JJ. Glucagon-like peptide-1: from extract to agent. The Claude Bernard Lecture, 2005. *Diabetologia* 2006;2:253-260.
154. Holst JJ. The physiology of glucagon-like peptide 1. *Physiol Rev.* 2007;87:1409-39
155. http://www.diabetologia.it/news_6_09_09/aderenza.htm
156. ISTAT 2012
157. ISTAT 2006
158. <http://www.millegpg.it/documenti/articoli/sanita-nel-tigullio-arriva-millegpg-software-controlla-la-storia-medica-7110.pdf>
159. http://dati.istat.it/Index.aspx?DataSetCode=DCCV_POPTIT&Lang

Un particolare ringraziamento al Prof. Andrea Stimamiglio per la sua disponibilità e per avermi guidato nella stesura della tesi.

Desidero inoltre ringraziare i dottori Atzei, Cogorno, Di Maria, Raso, Ravecca e Sanguineti, che mi hanno gentilmente concesso i dati riguardanti i loro pazienti.

Ringrazio inoltre con affetto i miei genitori, Claudia, tutti i miei parenti e le persone che mi hanno accompagnato e sostenuto in questi sei anni di crescita e studio.