

Linee guida finalizzate alla prevenzione delle malattie cardiovascolari nei pazienti con diabete di tipo 1 e di tipo 2

a cura del Gruppo Tecnico della Commissione Provinciale del Progetto Diabete

Introduzione

Il Diabete tipo 2 o diabete non insulino-dipendente è la forma più frequente di diabete. La produzione di insulina dapprima è normale o superiore al normale, ma ottiene sempre minore effetto a causa della insulino-resistenza. I diabetici di tipo 2 producono quantità sufficienti, anzi eccessive di insulina ma l'azione dell'insulina prodotta è meno efficace. L'insulino-resistenza è legata anche all'ipertensione e all'iperlipidemia. Lo sforzo di produrre quantità sempre maggiori di insulina finisce per esaurire le beta-cellule pancreatiche che la producono. Alla insulino resistenza fa quindi seguito una progressiva riduzione dell'insulina prodotta.

Più del 70% dei diabetici di tipo 2 è a rischio di malattie cardiovascolari, cerebrovascolari o vascolari periferiche. Allo stesso modo, i disturbi cardiaci coprono più del 75% di tutti i ricoveri in ospedale dei pazienti diabetici. Le donne affette da diabete presentano un rischio 5 volte superiore di sviluppare disturbi cardiovascolari o di *claudicatio* rispetto a quelle senza diabete; gli uomini hanno un rischio da due a tre volte superiore di quelli senza diabete.

La dieta è la componente chiave di una terapia di prima linea. Un salutare piano alimentare include la riduzione di grassi, di sodio e soddisfacendo la richiesta di calcio, potassio e altri nutrimenti. E' essenziale che i malati di diabete consultino un dietologo.

L'esercizio fisico è un altro componente della terapia di prima linea. Altri fattori da combattere possono essere il fumo, lo stress e l'obesità.

L'automonitoraggio della glicemia può migliorare il livello di glucosio nel sangue e ridurre le ipoglicemie secondarie.

Un buon controllo glicemico è utile a ridurre i rischi a carico di occhi, reni, nervi ed estremità. Il meccanismo attraverso il quale l'iperglicemia danneggia il sistema cardiovascolare è, però, molto diverso da quello che porta alla retinopatia, alla neuropatia e alla nefropatia diabetica.

È necessario ricordare che di rado il paziente diabetico di tipo 2 ha 'solo' il diabete, ma spesso si associano altre condizioni patologiche quali ipertensione, dislipidemia e sovrappeso/obesità.

Se si interviene su iperglicemia, ipertensione e iperlipidemia con i farmaci e con la collaborazione del paziente, si ottengono importanti risultati: il rischio si riduce molto più di quanto non accada nella popolazione generale.

Le caratteristiche dei diabetici tipo 2 in Italia: dati preliminari del Progetto DIANE0

Il progetto DIANE0, DIABete NEOdiagnosticato, è uno studio epidemiologico osservazionale su 4000 soggetti con diabete mellito tipo 2 di recente insorgenza arruolati da 80 Centri

Diabetologici sul territorio nazionale (siti web: www.diane0.it e www.diabetemellito.org).

Dall'analisi dei dati preliminari, su un campione di 635 pazienti, è emerso che i soggetti obesi sono il 58%; il 64% è in terapia farmacologica ed il rimanente 36% si attiene a regime dietetico ipocalorico. Analizzando la classe di farmaci comunemente utilizzati, tra gli ipoglicemizzanti orali le sulfaniluree sono somministrate al 45% dei soggetti trattati (62% dei normopeso e 32% degli obesi), in particolare la glibenclamide è utilizzata nel 19% dei soggetti senza differenze statisticamente significative tra i due gruppi (obesi e normopeso) e prevalentemente in associazione alla metformina (77% dei casi) sia nei soggetti obesi che nei normopeso (17% e 13%). Il 49% è sottoposto a terapia con metformina che risulta essere prevalente in maniera statisticamente significativa nel gruppo degli obesi (62% vs 31%, $p < 0,001$), dove è spesso somministrata in monoterapia (58% vs 42%, $p < 0,05$). Nei pazienti normopeso, la metformina è utilizzata prevalentemente in associazione alle sulfaniluree (60% vs 42%, n.s.). Il 37% dei soggetti trattati assume gliclazide, più frequentemente in monoterapia nei normopeso (44% vs 23%, $p < 0,01$); il 4%, sono sottoposti a terapia con insulina. Altri farmaci sono la repaglinide (1.2%), i glitazoni (0.7%) e l'acarbose (1.2%).

Le caratteristiche dei diabetici della provincia di Modena

L'analisi dei dati di un campione di 3.467 pazienti diabetici di tipo 2 assistiti nella provincia di Modena, equamente distribuiti tra i due sessi (donne 51.7%, uomini 48,3%), ci dicono che il diabetico medio presenta:

- una età media (\pm Dev Std) di 71(\pm 12) anni; età mediana 72;
- l'esordio del diabete si è verificato, in media, ad una età di 62.3 \pm 12.3 anni,
- la durata media di malattia è di circa 9 anni;
- è decisamente in sovrappeso con un Body Mass Index medio di 28.4 \pm 4.9 kg/m²;
- circa il 50% di essi presenta una familiarità positiva per diabete mellito;
- il valore medio di emoglobina glicosilata, espresso come HbA1c in %, è di 7.56 \pm 1.56%; mediana di 7.3%

La distribuzione dei **fattori di rischio cardiovascolare** del nostro campione è la seguente:

- | | |
|--------------------------|-------|
| ➤ ipertensione arteriosa | 64.2% |
| ➤ ipercolesterolemia | 33.6% |
| ➤ ipertrigliceridemia | 28.6% |
| ➤ fumo di sigarette | 15.7% |

La distribuzione delle **complicanze micro-vascolari** è:

- | | |
|--------------------------|--------|
| ➤ Retinopatia diabetica: | 16.1%; |
| di cui: | |
| ➤ Non proliferativa | 12.1% |

- Pre-proliferativa 1.7%
- Proliferativa 2.3%
- Nefropatia: 12.8%;
 - di cui:
 - Microalbuminuria 9.5%
 - Proteinuria (>500mg) 0.3%
 - Insufficienza renale 3.0%
- Neuropatia 10.4%
- Piede diabetico 3.5%

La distribuzione delle **complicanze macro-vascolari** è:

- ictus/TIA 12.1%
- angina pectoris 11.1%
- infarto del miocardio 7.4%
- scompenso cardiaco 7.5%
- claudicatio intermittens 7.2%

Il **profilo di trattamento** dei diabetici del campione è:

- Solo Dieta 31.3%
- Solo Sulfaniluree 35.0%
- Associazione di Sulfaniluree+Biguanidi 25.0%
- Solo Biguanidi 4.0%
- Insulina s.c. + ipo-oral 3.2%
- Solo altri ipo-oral (acarbosio) 2.7%
- Solo Insulina s.c. 1.8%
- Associazione Sulfaniluree + acarbosio 1.2%
- Associazione Biguanidi + acarbosio 0.8%

Il profilo che ne deriva è quello di un popolazione di diabetici in cui la prevalenza delle patologie/complicanze cardiovascolari è contenuta se si considera che si tratta di pazienti anziani (età media di 71 anni) con una durata media di malattia di 9 anni dalla diagnosi, mentre i fattori di rischio cardiovascolari sono ampiamente rappresentati: 64% di ipertensione e 62% di iperlipidemia.

Appare evidente un profilo prescrittivo fortemente orientato verso l'utilizzo delle sulfaniluree (35%) e delle associazione sulfaniluree+biduanidi (25%); mentre l'utilizzo della metformina da sola è molto basso (4%), in particolare quando lo si confronti con i dati preliminari del progetto DIANE0.

Metodologia del gruppo di lavoro

La commissione provinciale del *Progetto Diabete* dell'azienda USL di Modena ha nominato un gruppo tecnico multidisciplinare per l'elaborazione di una linea-guida provinciale ad integrazione dell'accordo aziendale del 1998.

Il gruppo tecnico ha prodotto un adattamento locale della linea-guida SID¹ 2001 con integrazioni basate sulle prove di efficacia reperite per mezzo di una revisione sistematica sulle principali banche dati (Medline, EMBASE, Cochrane), sugli studi primari (studi clinici randomizzati e controllati, RCTs) e sulle principali pubblicazioni secondarie *evidence-based* (Bandolier, Therapeutic Letter, Effective Health Care, Clinical Evidence). La valutazione critica delle linee-guida esistenti è disponibile sulla banca dati del Progetto Nazionale Linee Guida (www.pnlg.it).

Le raccomandazioni sono state prodotte con il metodo del consenso e sono state sottoposte a peer-review interna. Lo schema di *grading* utilizzato per i livelli di evidenza e la forza delle raccomandazioni è quello della Canadian Diabetes Association¹⁹ che riportiamo:

Livelli di Evidenza - Diagnosi:

- 1) i) Interpretazione indipendente dei risultati
 - ii) Interpretazione indipendente dello standard diagnostico
 - iii) Selezione dei sospetti pazienti
 - iv) Descrizione riproducibile sia del test che dello standard
 - v) Almeno 50 pazienti con e 50 senza la malattia
- 2) Rispecchia 4 dei criteri in 1
- 3) Rispecchia 3 dei criteri in 1

- 4) Rispecchia 1 o 2 dei criteri in 1

Livelli di Evidenza - Trattamento e Prevenzione:

- 1+ Revisione sistematica o metanalisi di RCTs
 - 1 un RCT con adeguata potenza
- 2+ Revisione sistematica o metanalisi di RCTs di livello 2
 - 2 un RCT che non rispecchia i criteri di livello 1
 - 3 studio clinico non randomizzato o studio di coorte
 - 4 Uno studio prima-dopo, studio di coorte con controlli non contemporanei, studio caso-controllo
 - 5 Serie di casi senza controlli
 - 6 Case report o serie di casi (<10 pz)

Livelli di Evidenza - Prognosi:

- 1) i) Coorte d'inizio
 - ii) Criteri riproducibili di inclusione ed esclusione
 - iii) Follow-up di almeno l'80% dei soggetti
 - iv) Aggiustamento per i confondenti
 - v) Descrizioni riproducibili delle misure di esito
- 2) Rispecchia il criterio i e 3 dei 4 criteri in 1
- 3) Rispecchia il criterio i e 2 dei 4 criteri in 1
- 4) Rispecchia il criterio i e 1 dei 4 criteri in 1

Forza delle raccomandazioni:

- A. Raccomandazione basata su evidenze di livello 1 o 1+ più consenso
- B. basata su evidenze di livello 2 o 2+ più consenso
- C. basata su evidenze di livello 3 più consenso
- D. La migliore prova è minore del livello 3 più consenso degli esperti.

Implementazione e indicatori di monitoraggio

L'implementazione della linea-guida è affidata ai membri della Commissione Provinciale del *Progetto Diabete* e ai distretti (ospedale+territorio). La valutazione di impatto e il monitoraggio della implementazione della presente linea-guida si avvarranno dei dati raccolti attraverso gli strumenti realizzati per il monitoraggio del *Progetto Diabete*.

Scopo della linea-guida

Scopo della presente linea-guida è **l'ottimizzazione del trattamento e della gestione dei pazienti con diabete mellito di tipo 2 della provincia di Modena**, in considerazione sia dell'aumentato rischio per un diabetico di tipo 2, nel corso della vita, di sviluppare complicanze di tipo macrovascolare, causa di precoce mortalità o importante morbilità, sia delle caratteristiche e del profilo di trattamento farmacologico dei diabetici modenesi da mettere a punto alla luce delle prove di efficacia della letteratura scientifica.

Sono parte integrante della presente linea-guida i due documenti provinciali realizzati nel 2000 su **"Elettromiografia"** e **"Fluorangiografia nel Diabete Mellito"**.

Composizione del gruppo tecnico – commissione provinciale del *Progetto Diabete*:

- | | |
|------------------------|---|
| dr. Augusto Baldini | <i>primario CAD Modena</i> |
| dr. Massimo Bevini | <i>MMG Distretto di Carpi</i> |
| dr. Rita Cavani | <i>diabetologa CAD Sassuolo</i> |
| dr. Carlo Carapezzi | <i>capo-dipartimento Med. Interna</i> |
| dr. Anna V. Ciardullo | <i>internista – epidemiologa CeVEAS</i> |
| dr. Gaetano Feltri | <i>MMG Distretto di Modena</i> |
| dr. Franco Ghini | <i>diabetologo CAD Modena</i> |
| dr. Giuseppe Macrì | <i>referente dei Distretti</i> |
| dr. Antonella Messori | <i>coordinatrice Progetto Diabete</i> |
| dr. Natalino Michelini | <i>direttore P.O. Estense - Modena</i> |
| dr. Dorianò Novi | <i>MMG Distretto di Mirandola</i> |
| dr. Claudio Silvestri | <i>diabetologo CAD Carpi</i> |

RACCOMANDAZIONI PER LA VALUTAZIONE DEI FATTORI DI RISCHIO CARDIOVASCOLARE NEL DIABETICO

Per un'attenta valutazione del paziente diabetico (diagnosticato secondo i criteri dell'OMS) è indispensabile considerare:

| Principali Fattori di Rischio | Valori e/o Cadenza temporale |
|---|--|
| ➤ Età | |
| ➤ Sesso (prima della <i>menopausa</i>) | |
| ➤ Familiarità per coronaropatia o morte improvvisa: | positiva se coronaropatia o morte improvvisa presente in familiari di 1° grado prima dei 55 anni |
| ➤ Attività fisica: | livello di attività sia al lavoro che extra |
| ➤ Fumo: (<i>grado D, consenso</i>) | 1. numero di sigarette fumate al giorno e durata della abitudine al fumo 2. se ex fumatore, da quando ha smesso e per quanto tempo ha fumato 3. esposizione passiva |
| ➤ Peso corporeo e distribuzione del grasso: (<i>grado D, consenso</i>) | 1) anamnesi familiare/personale 2) ad ogni visita peso, altezza con calcolo dell'IMC: >25 Kg/m ² <i>sovrappeso</i> ; >30 Kg/m ² <i>obesità</i> 3) ad ogni visita circonferenza vita: <i>adiposità addominale</i> : >102cm per uomo, >88cm per donna; <i>adiposità addominale borderline</i> : >94 cm per uomo e >80 cm per donna |
| ➤ Diabete: (<i>grado D, consenso</i>) | 1) durata della malattia 2) controllo glicemico: misurare ogni 3-4 mesi: <ul style="list-style-type: none"> ▪ HbA_{1c} ▪ Glicemia a digiuno e post-prandiale (capillare con refllettometro) |
| ➤ Microalbuminuria: (<i>grado A, livello 1</i>) | Solo se proteinuria semiquantitativa (stick) negativa; almeno 1 volta all'anno: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Concentrazione di albumina nelle urine della notte, <i>oppure</i> ▪ Rapporto albuminuria/creatininuria * |
| ➤ Pressione arteriosa: (<i>grado C, livello 3</i>) | 1. Anamnesi sia familiare che personale per ipertensione 2. Pressione arteriosa sia in clino che in ortostatismo ogni 3 mesi |
| ➤ Lipidi plasmatici: (<i>grado D, consenso</i>) | 1. Anamnesi familiare/personale, segni di ipotirodismo, segni di iperlipidemia: xantelasma, xantomi, lipemia retinalis 2. Colesterolo, Trigliceridi, HDL colesterolo, LDL colesterolo (calcolato con formula di Friedwald [†] per valori di trigliceridi < 400 mg/dL) ogni anno o più spesso in caso di valori alterati 3. Test di funzionalità tiroidea (TSH), renale ed epatica per escludere displidemie secondarie (solo prima visita) |
| ➤ Fondo Oculare: | L'esame retinico va effettuato da specialisti esperti (<i>A, I, 2</i>) La valutazione della retinopatia va effettuata annualmente dopo 5 anni dall'esordio in diabetici tipo 1 post-puberi (≥15aa) e in tutti i pz tipo 2 al momento della diagnosi di diabete (<i>A, I</i>). Donne tipo 1 vanno esaminate prima del concepimento e nel primo trimestre e seguite secondo necessità durante la gravidanza (<i>A, I</i>). L'intervallo del follow-up va adattato alla severità della retinopatia. In pz tipo 2 senza o con minima retinopatia, l'intervallo raccomandato è 2 anni e non superiore a 4 anni (<i>A, I</i>). |
| ➤ Neuropatia Periferica / Piede Diabetico | La valutazione clinica della neuropatia periferica va fatta annualmente (<i>A, I</i>). In particolare valutare: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Assenza o riduzione dei riflessi achillei (<i>D, 4</i>) ▪ Riduzione o deficit vibratorio o sensitivo con monofilamento di 10-g all'alluce L'esame del piede è parte integrante della visita dei pz adulti e riduce il rischio di ulcere plantari e di amputazione (<i>A, I</i>). L'esame del piede va effettuato annualmente e più di frequente nei pz ad alto rischio (<i>D, consenso</i>) L'esame del piede include la valutazione di anomalie strutturali, neuropatia, vasculopatia, ulcerazioni e infezioni (<i>D, 4</i>) |
| ➤ Diabete Gestazionale: | Fattori di rischio: obesità, storia di aborto o morte fetale, età ≥40 anni, familiarità per diabete, polidramnios, storia di nati prematuri o di macrosomia o di malformazioni congenite, pre-eclampsia, eccessivo aumento di peso e glicosuria. Nelle donne a rischio va effettuato, secondo l'OMS, un OGTT 75g glucosio x os. Valori diagnostici di Diabete Gestazionale: Glicemia Digiuno ≥ 96 mg/dL Glicemia a 1-ora ≥ 190 mg/dL Glicemia a 2-ore ≥ 160 mg/dL |

* Il test attualmente preferito per svelare una microalbuminuria è la determinazione del rapporto albumina:creatinina su un campione casuale di urine²³. Esso correla con la velocità di escrezione di albumina urinaria delle 24-ore ed è più conveniente per i pazienti. Se il rapporto è >2.5 mg/mmol (>30 mg/g) nell'uomo o >3.5 mg/mmol (>40 mg/g) nella donna oppure se la microalbuminuria è >20 mg/l: a) ripetere per confermare; b) monitorare la progressione del danno renale con controlli più frequenti

† Formula di Friedwald: LDL = Col.Tot -HDL-(TG/5)

Oltre i sopraelencati fattori di rischio, la cui valutazione è fortemente raccomandata, per altri, per i quali le evidenze scientifiche non sono ancora altrettanto forti o per i quali non ci sono ancora disponibili interventi specifici, si ritiene opportuno, per il momento, consigliarne la valutazione, caso per caso, a giudizio del medico curante:

- Fibrinogeno
- PAI
- Omocisteina
- Lp(a)
- Proteina C-reattiva
- Uricemia

RACCOMANDAZIONI PER LA STRATIFICAZIONE DEL RISCHIO CARDIOVASCOLARE

Premessa:

- 1) non sono a tutt'oggi disponibili algoritmi che tengano conto non solo della presenza del diabete ma anche del livello di compenso;
- 2) quelli esistenti sono stati costruiti su popolazioni nord-americane o nord-europee, nelle quali la stima del rischio cardiovascolare utilizza parametri che sopravvalutano il rischio individuale nella popolazione italiana;
- 3) è in corso di definizione un algoritmo italiano basato, però, almeno per ora, su un numero di diabetici ancora limitato.

[Il rischio globale assoluto è la probabilità che ogni individuo ha di andare incontro ad un evento cardiovascolare nel corso del tempo; è calcolato mediante carte di rischio

sulla base di: età, sesso, colesterolo, pressione arteriosa sistolica, fumo di sigarette, presenza/assenza di diabete]

Pertanto, tenendo conto dei limiti suddetti, può essere indicato eseguire una **stratificazione del rischio semiquantitativa** che identifichi, in una maniera più semplice, gli individui ad alto rischio. Tale impostazione agevola l'immediatezza delle decisioni terapeutiche e al tempo stesso tiene conto di alcuni parametri di rischio specifici per i pazienti diabetici (compenso metabolico, livelli di trigliceridemia e/o HDL colesterolo, micro e macroalbuminuria).

I pazienti diabetici sono da considerare a rischio cardiovascolare elevato (probabilità di sviluppo di evento cardiovascolare in 10 anni >20%) se: (*grado D, consenso*)

| In prevenzione primaria | In prevenzione secondaria |
|---|---|
| <ul style="list-style-type: none"> ➤ età > 55 a. + 1 fattore di rischio ➤ età tra 45 e 54 a. + 2 fattori di rischio ➤ età tra 35 e 44 a. + 3 fattori di rischio | <p>Tutti i pazienti con malattia cardiovascolare su base ischemica anche asintomatica ma documentata strumentalmente: ischemia miocardica, stenosi arteriosa extracoronarica emodinamicamente significativa</p> |

I fattori di rischio (FR) da considerare sono:

1. Colesterolo LDL >115 o colesterolo totale >190 mg/dL
2. Trigliceridi >150 o HDL colesterolo < 35 mg/dL per gli uomini e <45 mg/dL per le donne.
3. Pressione arteriosa >130/85 mmHg
4. Fumo di tabacco
5. Micro e macro albuminuria
6. Iperglicemia (HbA_{1c} > 7.5%) o instabilità della glicemia
7. Anamnesi familiare positiva per malattie cardio-vascolari (vedi valutazione fattori di rischio)

RACCOMANDAZIONI PER LA VALUTAZIONE DELLA MALATTIA CARDIOVASCOLARE ASINTOMATICA

Il gruppo di lavoro ritiene indispensabile il coinvolgimento degli specialisti cardiologi sia per la condivisione e la messa a punto nel tempo della valutazione proposta sia per approntare appositi percorsi dedicati ai diabetici. Nei pazienti diabetici, più che nei soggetti non diabetici, è importante per una precisa valutazione del rischio cardiovascolare globale riuscire a svelare l'eventuale presenza di forme subcliniche di malattia cardiovascolare che sono molto più frequenti che negli individui non diabetici.

Per la diagnosi della malattia cardiovascolare sub clinica e una migliore valutazione del rischio cardiovascolare i soggetti diabetici dovrebbero eseguire:

1) Indipendentemente dal livello di rischio, almeno 1 volta l'anno:

- Esame di polsi periferici e soffi arteriosi
- ECG a riposo (se età>30 anni o durata del diabete>10 anni o con macroalbuminuria)
- Misurazione delle pressioni distali (Indice di Winsor: rapporto pressione arteriosa sistolica caviglia/braccio)

2) Nei diabetici a rischio elevato (> 20%) è opportuno anche eseguire:

- Ecocolordoppler carotideo

- Ecocolordoppler arti inferiori (se Indice di Winsor < 0.80 o arterie incompressibili)
- ECG da sforzo o scintigrafia da sforzo o con stress farmacologico o ecocardiografia con stress farmacologico. [Considerando la minor accuratezza diagnostica dell'ECG da sforzo nei diabetici, gli stress test riportati sono particolarmente indicati nei casi dubbi]

In caso di negatività è opportuno ripetere tali esami dopo un intervallo di tempo variabile per ciascun paziente (da 1 a 3 anni). Si ricorda che l'importanza di ripetere un ECG nel tempo nei diabetici è rappresentato anche dalla individuazione dei disturbi aritmici.

Nella implementazione delle linee guida va prevista, di concerto con i cardiologi, una raccolta dati sull'uso delle indagini diagnostiche per valutare nel tempo se le indagini proposte e le scadenze temporali suggerite siano appropriate.

Il gruppo di lavoro sottolinea che questa proposta è del tutto sperimentale e da sottoporre a verifica.

RACCOMANDAZIONI PER LA RIDUZIONE DEL RISCHIO CARDIOVASCOLARE

A) TERAPIA NON FARMACOLOGICA

La terapia non farmacologica è il cardine della terapia sia del diabete che della prevenzione cardiovascolare. Essa si basa su tre interventi distinti sullo stile di vita, che riguardano l'alimentazione, l'attività fisica e l'abitudine al fumo.

Gli obiettivi e le strategie relative a questi interventi sono uguali sia nella prevenzione primaria delle malattie cardiovascolari che in quella secondaria e si basano su evidenze scientifiche ormai consolidate.

1) Alimentazione (grado B, livello 1)

I principi su cui basare una corretta alimentazione per il paziente diabetico devono tendere non solo al controllo della glicemia ma anche alla migliore correzione possibile di tutti i fattori di rischio cardiovascolare.

Il gruppo di lavoro segnala la necessità di ampliare il personale dedicato sul territorio (dietiste).

| Paziente sovrappeso / obeso e/o con adiposità addominale | |
|--|---|
| Obiettivi | Strategie |
| Raggiungere un IMC 25Kg/m ² (valore ottimale) o almeno una riduzione ponderale di 5-10 Kg rispetto al peso iniziale | La riduzione ponderale deve essere ottenuta producendo un deficit calorico di 300-800 Kcal al giorno rispetto alla dieta abituale del soggetto, tale differenza calorica può essere ottenuta sia diminuendo l'apporto calorico della dieta che aumentando l'attività fisica |
| Paziente normopeso senza adiposità addominale | |
| Obiettivo | Strategie |
| | Mantenere il peso corporeo |

Sia per il paziente normopeso che per quello in sovrappeso/obeso è necessario considerare con attenzione anche la **qualità della dieta**, le cui caratteristiche generali, sulla base delle evidenze sperimentali, devono essere le seguenti:

| Caratteristiche qualitative della dieta per diabete e prevenzione cardiovascolare | |
|---|---|
| Obiettivi | Strategie |
| 1. Ridurre grassi saturi (<7-10% delle calorie totali) e colesterolo alimentare (<250 mg/die) | - Limitare il consumo di grassi/ alimenti di origine animale |
| 2. Preferire i grassi insaturi, specie i monoinsaturi (10-15% delle calorie totali) | - Scegliere oli di origine vegetale e margarine soffici (olio extravergine di oliva, oli e margarine di mais, arachide, girasole, ecc.) |
| 3. Aumentare consumo di: legumi, verdura, frutta e cereali non raffinati | - 3 porzioni di legumi/settimana - 1 porzione di verdura/giorno - 3-4 pezzi di frutta/giorno |
| 4. Aumentare consumo di pesce (ricco in acidi grassi omega-3) | - almeno 2-3 porzioni/settimana |
| 5. Moderare il consumo di alcool | - 2 bicchieri di vino/giorno (salvo controindicazioni specifiche) |
| 6. Moderare il consumo di sale: <6g/giorno | - Limitare l'aggiunta di sale agli alimenti, l'uso di alimenti conservati e l'uso di acque minerali gassate |

2) Attività fisica (grado B, livello 1)

Anche per l'attività fisica ci sono ormai evidenze sperimentali che ne dimostrano i benefici, sia in termini di mortalità cardiovascolare che di mortalità totale, anche indipendentemente dagli effetti sulla riduzione ponderale.

| Attività Fisica Consigliata | |
|--|--|
| Obiettivo | Strategie |
| Almeno 30 minuti al dì di esercizio fisico aerobico di moderata intensità possibilmente tutti i giorni e comunque non meno di 3/4 volte la settimana | - camminare a passo svelto - ciclismo in piano o bici da camera - ginnastica - nuoto - ballo - giardinaggio |
| N.B. Se il paziente desidera effettuare attività fisiche più intense, sempre di tipo aerobico, è necessario valutare eventuali controindicazioni e modulare dieta e terapia farmacologica. | |

3) Fumo di sigarette (grado D, consenso)

La sospensione del fumo di sigarette nel paziente diabetico è da perseguire attraverso tutte le possibili strategie; resta fermo, però, che la motivazione del paziente stesso e della famiglia, specialmente dei membri fumatori, è di primaria importanza per un intervento efficace.

Il gruppo di lavoro segnala la presenza sul territorio provinciale, in ogni area (nord, centro, sud), dei centri antifumo presso i SERT/pneumologie a cui è possibile indirizzare i pazienti per interventi individualizzati.

| Sospensione del Fumo di Sigarette | |
|-----------------------------------|---|
| Obiettivo | Strategie |
| Abolizione del fumo | - motivazione del paziente e della famiglia - centri antifumo - uso di sostituti della nicotina (?) o altri farmaci (sempre in associazione alla motivazione) |

B) TERAPIA FARMACOLOGICA

Obiettivi:

1) Controllare l'iperglicemia non solo a digiuno ma anche nel periodo post-prandiale (D, consenso)

Valori di riferimento dei parametri del controllo glicemico

| Parametri | Ottimali* | Accettabili** |
|-----------------------------|---------------|---------------|
| Glicemia a digiuno | 80-120 mg/dL | <140 mg/dL |
| Glicemia 2 ore dopo i pasti | 100-140 mg/dL | < 160 mg/dL |
| Glicemia prima di coricarsi | 100-140 mg/dL | < 160 mg/dL |
| HbA1c | ≤ 6.5 % | ≤ 7.5 % |

* **Ottimali**: da perseguire negli individui in cui l'età del paziente e/o le sue condizioni cliniche consentano di porsi l'obiettivo di prevenire lo sviluppo o ritardare la progressione delle complicanze.

** **Accettabili**: da perseguire negli anziani e negli individui in cui le condizioni cliniche consentono soltanto di porsi l'obiettivo di minima di evitare l'insorgenza di iperglicemie sintomatiche o di ipoglicemie

2) Cercare di minimizzare il rischio di ipoglicemia (D, consenso)

Nel conseguire il controllo glicemico ottimale si deve prestare attenzione a non esporre il paziente, specie se anziano o con complicanze cardiovascolari, al rischio di ipoglicemie e, più in generale, all'instabilità glicemica che può agire come fattore scatenante di eventi cardiovascolari

Strategie:

Le strategie terapeutiche suggerite si intendono per il paziente che non si presenti, all'esordio o in un qualunque momento della vita, con sintomi clinici di scompenso glico-metabolico; in questo caso bisogna riportare il paziente in compenso con un trattamento intensivo (anche con insulina s.c.) (grado A, livello 1) prima di instaurare o continuare la terapia di scelta (vedi schema "a gradini").

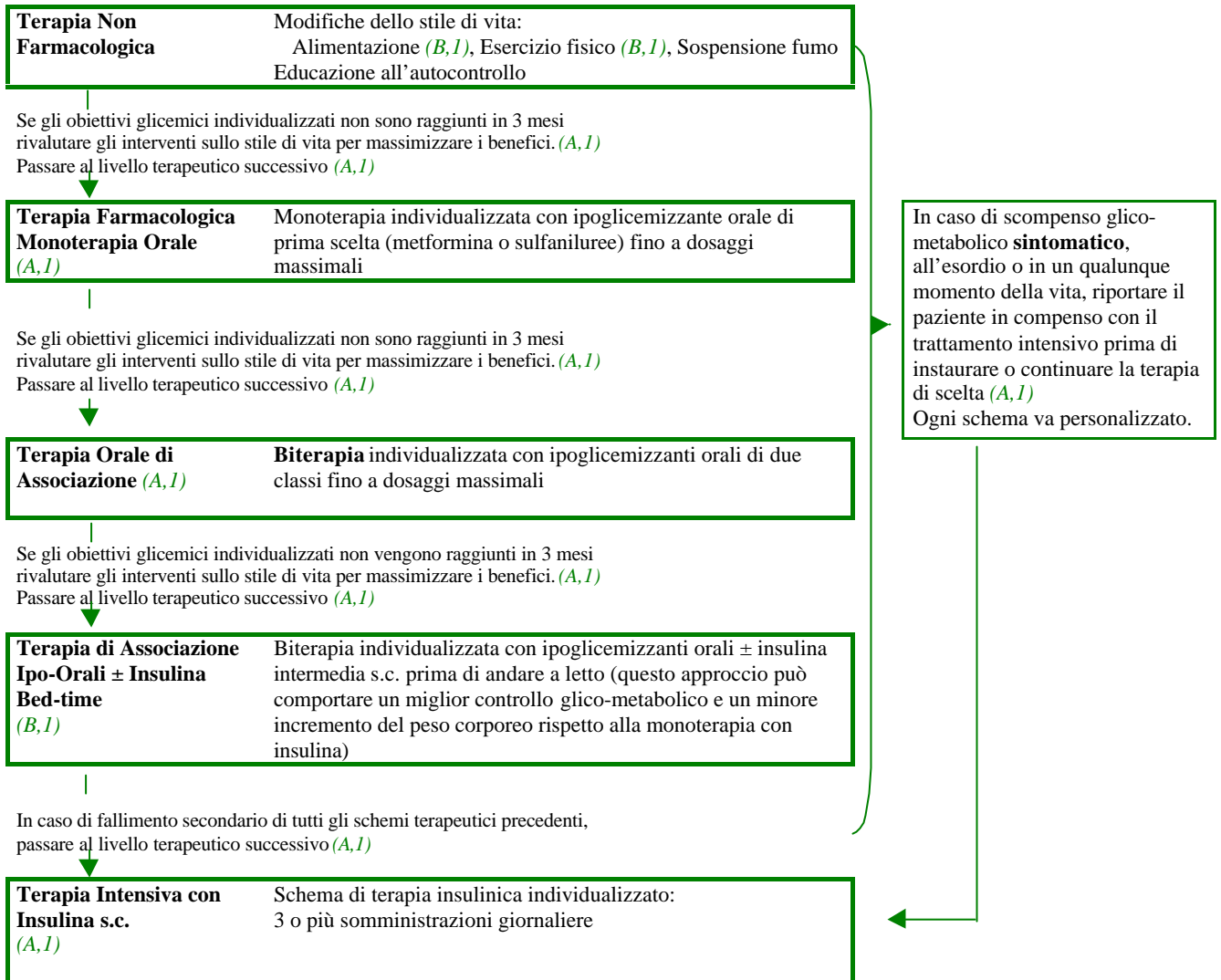
| | |
|--|--|
| 1) Diabetici tipo 1: (grado A, livello 1) | .terapia non farmacologica: dieta e attività fisica + .terapia insulinica intensiva: 3 somministrazioni di insulina rapida o analogo a breve durata + 1 o più somministrazioni di insulina ad azione intermedia |
| 2) Diabetici tipo 2 in sovrappeso: (con prevalente insulino-resistenza) (grado A, livello 1) | .iniziare sempre con terapia non farmacologica (dieta ipocalorica + attività fisica) effettuando controlli clinici periodici per valutare il grado di compenso glico-metabolico e la compliance del paziente .se dopo 3-6 mesi non si raggiungono gli obiettivi glicemici, in assenza di controindicazioni specifiche, il farmaco da preferire è la metformina (fino a 2.500-3.000 mg/die) .se non si raggiungono gli obiettivi glicemici con terapia non farmacologica + monoterapia si può scegliere una delle seguenti opzioni terapeutiche (schema a gradini successivi [A, I]): <ul style="list-style-type: none">- intensificare l'approccio non farmacologico (alimentazione e attività fisica) e/o terapia comportamentale e considerare la possibilità dell'uso di farmaci antiobesità- metformina + sulfoniluree (A, I)- metformina + insulina intermedia bed-time (B, I)- terapia insulinica intensiva (A, I) |
| 3) Diabetici tipo 2 normopeso: (con prevalente deficit secretorio) (grado A, livello 1) | .iniziare sempre con terapia non farmacologica (dieta + attività fisica) . se dopo 3 mesi non si raggiungono gli obiettivi glicemici iniziare terapia farmacologica con farmaci stimolanti la secrezione insulinica (sulfoniluree) fatte salve le contro-indicazioni specifiche. . se ancora non si raggiungono gli obiettivi glicemici scegliere una delle seguenti alternative (schema a gradini [A, I]): <ul style="list-style-type: none">- sulfoniluree + metformina (A, I)- sulfoniluree + insulina intermedia bed-time (B, I)- terapia insulinica intensiva (A, I) |
| Per ciascuno di questi diversi approcci può essere presa in considerazione l'aggiunta di un inibitore delle alfa-glucosidasi intestinali (acarbose) in caso di mancato raggiungimento degli obiettivi con gli schemi di prima scelta proposti (grado A, livello 1) | |
| 4) Diabetici con infarto del miocardio: | |
| a) in fase acuta (interessa gli specialisti ospedalieri, non riguarda il curante) | . è consigliabile infusione e.v. di glucosio, potassio e insulina . l'obiettivo glicemico è compreso tra 120 e 180 mg/dL |
| b) nel primo anno (interessa il curante) | . è consigliabile la terapia insulinica intensiva |
| Nel prosieguo l'approccio terapeutico va deciso, salvo specifiche controindicazioni specifiche, in relazione a: | |
| a) | raggiungimento degli obiettivi glicemici |
| b) | minimizzazione del rischio di ipoglicemia |
| c) | riduzione del profilo di rischio cardiovascolare (peso corporeo, pressione arteriosa, lipidi, ecc.) |

Il gruppo di lavoro ritiene che, al momento attuale, non ci siano sufficienti prove di efficacia sugli end-point primari (morbilità e mortalità) per raccomandare l'uso nella pratica clinica dei **glitazoni** (il troglitazone è stato sospeso dal mercato britannico per epatotossicità) e degli **insulino-secretagoghi** (repaglinide, nateglinide) come farmaci di primo impiego. In sede di revisione annuale della presente linea-guida si valuteranno i risultati delle revisioni sistematiche della letteratura scientifica su questi farmaci prima di poterne consigliare l'utilizzo nella pratica clinica in virtù di un profilo benefici/rischi e di efficacia/sicurezza accettabile.

PRINCIPALI CARATTERISTICHE DEGLI IPOGLICEMIZZANTI ORALI

| Farmaco | Meccanismo d'Azione | Vantaggi | Svantaggi |
|--|---|---|--|
| Metformina | Diminuisce la produzione epatica di glucosio (responsabile della iperglicemia del mattino per produzione notturna di glucosio da parte del fegato), aumenta l'utilizzazione del glucosio (aumentando la sensibilità dei tessuti periferici all'azione dell'insulina endogena) e può ridurre l'appetito (effetto anoressante). Controindicata nei pazienti con insufficienza renale (clearance della creatinina <60ml/min; non superare le 2 cpr da 850mg/die se il filtrato glomerulare <100ml/min) | Utile nei pazienti obesi; può agevolare la perdita di peso. Efficacia intermedia nel ridurre la glicemia a digiuno, migliore l'azione sulla glicemia post-prandiale. Riduce la mortalità totale e quella legata al diabete. | Sintomi gastrointestinali (frequenza 20-30%): diarrea, nausea, vomito, sapore metallico (possibile risoluzione con opportuni aggiustamenti del dosaggio giornaliero). Pericolo di acidosi lattica (raro, frequenza circa 9/100.000 trattati) nei pazienti con disfunzioni renali o epatiche [aggiustare le dose in base al valore di clearance della creatinina]. Una cardiomiopatia evolutiva rappresenta una controindicazione relativa. |
| Sulfaniluree (I ^a generazione: Clorpropamide [non si usa quasi più]; II ^a generazione: Glibenclamide; III ^a generazione: Gliclazide, Glimepiride) | Aumentano la secrezione di insulina e potenziano l'azione dell'insulina sul fegato ed i tessuti periferici. | Efficacia elevata nel ridurre la glicemia a digiuno e post-prandiale. Meglio tollerate rispetto ad altri agenti orali. Riducono le complicanze microvascolari (soprattutto la retinopatia); non riducono la morbilità né la mortalità legata al diabete e totale. | Aumento del peso corporeo Marcata ipoglicemia |
| Inibitori delle alfa-glucosidasi (Acarbose, Miglitolo) | Rallentano l'assorbimento dei carboidrati a livello intestinale (grazie all'inibizione enzimatica) e riducono l'iperglicemia post-prandiale. | L'effetto ipoglicemizzante è inferiore di quello di sulfaniluree e metformina Effetto sulla glicemia post-prandiale | Effetti gastro-intestinali: diarrea, flatulenza, dolori addominali Ipoglicemia (correggere con glucosio, non saccarasio) |
| Glitazoni (Rosiglitazone, Pioglitazone) | Agonisti del recettore del perossisoma proliferatore-attivato, diminuiscono l'insulino-resistenza nel tessuto muscolare e adiposo e inibiscono la neogluco-genesi epatica. | Abbassano la glicemia in maniera inferiore rispetto ad altri agenti orali | Descritto un aumento delle transaminasi. Non è stata descritta una significativa epatotossicità. Frequenti gli edemi. La sospetta epatotossicità ha portato al ritiro dal mercato nel Regno Unito del troglitazone |
| Insulino secretagoghi (Repaglinide, Nateglinide) | Agenti ipoglicemizzanti insulono-secretori non sulfonamidici il cui meccanismo d'azione è del tutto simile a quello delle sulfaniluree. La loro caratteristica peculiare è rappresentata da una breve azione farmacocinetica (emivita di 1 ora, metabolismo biliare). | Efficacia nel ridurre la glicemia sovrapponibile a quella delle sulfaniluree. Breve emivita plasmatica. | Marcata ipoglicemia |

SCHEMA "A GRADINI" PER LA TERAPIA FARMACOLOGICA DEL DIABETE TIPO 2



RACCOMANDAZIONI PER LA TERAPIA DELL'IPERTENSIONE NEI DIABETICI

Gli obiettivi e le strategie per tale tipo di intervento sono gli stessi sia in prevenzione primaria che secondaria e si basano su evidenze scientifiche forti e consolidate.

Per quanto riguarda la terapia farmacologica è necessario ricordare che:

- 1) è più importante l'obiettivo da raggiungere che il tipo di farmaco;
- 2) per nessun farmaco antiipertensivo esiste una controindicazione assoluta nel paziente diabetico;
- 3) nella maggioranza dei casi, per raggiungere l'obiettivo, è indispensabile utilizzare 2 o più farmaci.

Pertanto tutti i farmaci antiipertensivi (tiazidici a basse dosi, ACE-inibitori, beta-bloccanti a basse dosi, calcio-antagonisti, alfa-litici, centrali) possono essere utilizzati nel trattamento dell'ipertensione del paziente diabetico. Tuttavia, è doveroso segnalare alcune considerazioni che derivano da una accurata revisione degli studi importanti più recenti, pubblicati successivamente alle linee-guida per l'ipertensione disponibili:

- Lo studio ALLHAT,⁴ il primo studio comparativo sull'efficacia nel ridurre gli eventi cardiovascolari delle principali classi di farmaci (oltre 44.000 pazienti randomizzati a tiazidici, ACE inibitori, calcio antagonisti o doxazosin), è stato interrotto per eccesso di rischio nel braccio di trattamento con doxazosin. Un comunicato stampa NIH suggerisce di sostituire il doxazosin,

utilizzato come farmaco di prima scelta, con un farmaco alternativo.

- Gli studi comparativi⁵ sui calcio antagonisti hanno dato risultati che non consentono di suggerirne un impiego esteso:
 - gli studi clinici di confronto calcio-antagonisti versus ACE inibitori (ABCD,⁶ FACET,⁷ STOP-2⁸) hanno dimostrato la minore efficacia dei calcio-antagonisti;
 - gli studi clinici di confronto calcio-antagonisti versus tiazidici hanno dimostrato una pari efficacia (VHAS,⁹ INSIGHT,¹⁰ NORDIL¹¹) o una minore efficacia (MIDAS¹²) dei calcio-antagonisti;
 - i risultati di due recenti metanalisi¹³⁻¹⁴ mostrano un rischio di eventi coronarici-cardiovascolari e di scompenso cardiaco maggiore con i calcio-antagonisti rispetto a tiazidici, beta-bloccanti e ACE-inibitori tanto da suggerire di non usare i calcio-antagonisti nella terapia di prima linea;¹⁵ solo una delle due metanalisi¹⁴ riporta che i calcio-antagonisti sembrano ridurre il rischio di ictus rispetto ai tiazidici e ai beta-bloccanti, ma non rispetto agli ACE inibitori.
- Per quanto riguarda i sartani (antagonisti recettori Angiotensina II), questi non sono considerati tra i farmaci di prima scelta in alcuna linea-guida; ne può essere indicato un ruolo in pazienti con effetti collaterali da ACE inibitori. Lo studio DETAIL (Diabetics Exposed to Telmisartan And Enalapril) confronterà gli effetti del telmisartan e dell'enalapril sulla nefropatia in diabetici tipo 2. È stato completato il primo anno di follow-up e i risultati dello studio sono attesi nel 2004.

| Terapia Antipertensiva | |
|---|--|
| Obiettivo | Strategie |
| Pressione Arteriosa <130/85 mmHg (<i>grado D, consenso</i>) | 1) per pazienti con valori pressori >160/100 mmHg: iniziare contemporaneamente terapia non farmacologica e terapia farmacologica 2) per pazienti con valori ≤160/100 mmHg a) terapia non farmacologica b) se non si raggiungono gli obiettivi in 3 mesi iniziare la terapia farmacologica |
| Indicazioni specifiche per: | |
| Ace-inibitori: (<i>grado A, livello 1</i>) | da preferire in pazienti con microalbuminuria e con scompenso cardiaco (controllare potassio e creatinina prima e 2 settimane dopo l'inizio della terapia) nonché in quelli con pregresso infarto del miocardio e, in generale, in presenza di un elevato rischio cardiovascolare o nei pazienti di tipo 1 |
| Beta- bloccanti cardioselettivi: (<i>A,I</i>) | da preferire in pazienti con pregresso infarto del miocardio |

RACCOMANDAZIONI PER LA TERAPIA IPOLIPIDEMIZZANTE NEI DIABETICI

L'importanza della riduzione del colesterolo LDL nella riduzione del rischio cardiovascolare è suffragata da studi di intervento effettuati anche in pazienti diabetici (in genere sottogruppi di gruppi più ampi). Per i diabetici è inoltre da sottolineare l'importanza della riduzione dei trigliceridi e/o dell'aumento delle HDL, come evidenziato da studi recenti.

| Terapia Ipolipemizzante in Prevenzione Primaria | |
|---|--|
| Obiettivi | Strategie |
| 1) LDL col <115 o Colesterolo Totale < 190 mg/dL 2) Trigliceridi < 150 mg/dL 3) HDL col >35 se uomo e >45 mg/dL se donna (<i>grado D, consenso</i>) | A) Pazienti a rischio CV elevato (>20%): <ul style="list-style-type: none"> . terapia non farmacologica + ottimizzazione del compenso glicemico . se dopo 3 mesi non si sono raggiunti gli obiettivi per il colesterolo LDL e quello totale iniziare terapia farmacologica specifica . se, invece, dopo 3 mesi, non si sono raggiunti gli obiettivi per i trigliceridi e il colesterolo HDL insistere con la terapia non farmacologica e l'ottimizzazione del compenso e, per valori di TG >200 mg/dL, iniziare terapia farmacologica specifica B) Pazienti a rischio CV lieve/medio: <ul style="list-style-type: none"> . terapia non farmacologica + ottimizzazione del compenso glicemico . se dopo 3 mesi non si sono raggiunti gli obiettivi per il colesterolo LDL e quello totale iniziare terapia farmacologica specifica a valori di LDL>160 mg/dL o Col Tot >250 mg/dL. Per valori di LDL tra 115 e 160 e Col tot tra 190 e 250 si può considerare l'eventuale aggiunta di terapia farmacologica specifica . per i trigliceridi e il colesterolo HDL insistere con terapia non farmacologia e ottimizzare il compenso; considerare l'opportunità di farmaci specifici per TG>200mg/dL |
| Terapia Ipolipemizzante in Prevenzione Secondaria | |
| Obiettivi | Strategie |
| 1) LDL col <100 mg/dL 2) Trigliceridi <150 mg/dL 3) HDL col >35 se uomo e >45 mg/dL se donna (<i>grado C, livello 3</i>) | <ul style="list-style-type: none"> . terapia non farmacologica + ottimizzazione del compenso glicemico . se dopo 3 mesi non si sono raggiunti gli obiettivi, iniziare terapia farmacologica specifica |

Le indicazioni per la terapia ipolipemizzante sono:

| Solo LDL-colesterolo elevato | Solo trigliceridi elevati e/o HDL- colesterolo basso | LDL- colesterolo elevato + trigliceridi elevati |
|---|--|---|
| .Statine (<i>grado A, livello 1</i>) .Resine (con particolare attenzione al possibile aumento dei TG) | .Fibrati .Olio di pesce (nelle forme lievi) | .Statine se prevale aumento di LDL .Fibrati se prevale aumento di TG |
| per TG ≥1000 mg/dL <ul style="list-style-type: none"> .Grassi della dieta a <10% delle calorie totali + .Fibrati | | |

RACCOMANDAZIONI PER LA TERAPIA ANTIAGGREGANTE

E' **raccomandata** come misura di **prevenzione secondaria** (*grado C, livello 3*) nei pazienti diabetici con:

- Pregresso infarto del miocardio
- Pregresse procedure di rivascularizzazione
- Ictus o attacchi ischemici transitori
- Segni strumentali di cardiopatia ischemica o di vasculopatia extracoronarica

Sulla base delle attuali conoscenze è giustificato l'uso degli antiaggreganti in **prevenzione primaria** (*grado C, livello 3*):

- nei pazienti diabetici con età >50 aa. *oppure*
- con età > 40aa +1FR. (tra quelli sopra elencati per la stratificazione del rischio).

La maggior parte degli studi disponibili ha utilizzato l'aspirina come agente antiaggregante. Gli effetti benefici sono evidenti con dosaggi medio-bassi (75-325 mg). E' opportuno usare preparati tamponati.

L'uso dell'aspirina è **controindicato** in caso di:

- Sanguinamento intestinale recente
- Epatopatia attiva
- Tendenza al sanguinamento
- Allergia

BIBLIOGRAFIA ESSENZIALE

1. Linee guida finalizzate alla prevenzione delle malattie cardiovascolari nei pazienti diabetici di Tipo 1 e di Tipo 2. S.I.D. 2001; www.siditalia.it/Linee%20Guida.doc
2. Primary care guidelines for the Management of Core Aspects of Diabetes Care. New Zealand Guidelines Group 2000; www.nzgg.org.nz/library/gl_complete/diabetes
3. Una Guida da Tavolo al Diabete Mellito di Tipo I (Insulino-dipendente International Diabetes Federation (Europa) 1998; www.aemmedi.it/download.htm
4. ALLHAT Collaborative Research Group. Major cardiovascular events in hypertensive patients randomized to doxazosin vs chlorthalidone: the antihypertensive and lipid-lowering treatment to prevent heart attack trial (ALLHAT). *JAMA* 2000;**283**:1967-75
5. Kizer JR, Kimmel SE. Epidemiologic review of the calcium channel blocker drugs. An up-to-date perspective on the proposed hazards. *Arch Intern Med* 2001;**161**:1145-58
6. Estacio RO, et al. The effect of nisoldipine as compared with enalapril on cardiovascular outcomes in patients with non-insulin-dependent diabetes and hypertension. *N Engl J Med* 1998;**338**:645-52
7. Tatti P, et al. Outcome results of the Fosinopril Versus Amlodipine Cardiovascular Events Randomized Trial (FACET) in patients with hypertension and NIDDM. *Diabetes Care* 1998;**21**:597-603
8. Hansson L, et al. Randomised trial of old and new antihypertensive drugs in elderly patients: cardiovascular mortality and morbidity the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension-2 study. *Lancet* 1999;**354**:1751-6
9. Zanchetti A, et al. The Verapamil in Hypertension and Atherosclerosis Study (VHAS): results of long-term randomized treatment with either verapamil or chlorthalidone on carotid intima-media thickness. *J Hypertens* 1998;**16**:1667-76
10. Brown MJ, et al. Morbidity and mortality in patients randomised to double-blind treatment with a long-acting calcium-channel blocker or diuretic in the International Nifedipine GITS study: Intervention as a Goal in Hypertension Treatment (INSIGHT) *Lancet* 2000;**356**:366-72
11. Hansson L, et al. Randomised trial of effects of calcium antagonists compared with diuretics and beta-blockers on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Nordic Diltiazem (NORDIL) study. *Lancet* 2000;**356**:359-65
12. Borhani NO, et al. Final outcome results of the Multicenter Isradipine Diuretic Atherosclerosis Study (MIDAS). A randomized controlled trial. *JAMA* 1996;**276**:785-91
13. Pahor M, et al. Health outcomes associated with calcium antagonists compared with other first-line antihypertensive therapies: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet* 2000;**356**:1949-54
14. Neal B, et al. Effects of ACE inhibitors, calcium antagonists, and other blood-pressure-lowering drugs: results of prospectively designed overviews of randomised trials. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. *Lancet* 2000;**356**:1955-64
15. He J, Whelton PK. Selection of initial antihypertensive drug therapy. *Lancet* 2000;**356**:1942-3
16. American Diabetes Association: Clinical Practice Recommendations 2001
17. The Benefits and Risks of Controlling Blood Glucose Levels in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. American Academy of Family Physicians - American Diabetes Association 1999
18. Stratégie de prise en charge du patient diabétique de type 2 à l'exclusion de la prise en charge des complications (Recommandations). ANAES 2000
19. Canadian Diabetes Association. 1998 Clinical practice guidelines for the management of diabetes in Canada. *CMAJ* 1998;**159** suppl.
20. Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and its Complications. OMS 1999
21. PM Greenhalgh. *Shared care for diabetes: a systematic review*. RCGP Occasional Paper 67. London, Royal College of General Practitioners, October 1994
22. Gestione del Diabete di Tipo 2. *Therapeutics Letter*, issue 23, 1998; www.ti.ubc.ca/pages/letter23.htm
23. Trattamento del Diabete di Tipo 2. *Therapeutics Letter*, issue 27, 1998; www.ti.ubc.ca/pages/letter27.htm
24. 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**:977-86
25. UKPDS Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998;**352**:837-53
26. UKPDS Group. Effect of intensive blood-glucose control with Metformina on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet* 1998;**352**:854-65
27. UKPDS Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes (UKPDS 38). *Brit Med J* 1998;**317**:703-713
28. UKPDS Group. Efficacy of atenolol and captopril in reducing risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes (UKPDS 39). *Brit Med J* 1998;**317**:713-720
29. Gale EAM. Lessons from the glitazones: a story of drug development. *Lancet* 2001;**357**:1870-1875