

**IPERTENSIONE**

Nel documento AACE/ACE si sottolinea l'aumento del rischio di sviluppare complicanze diabetiche conferito dalla contemporanea presenza di diabete e ipertensione arteriosa; per questo, viene ribadita l'importanza di mantenere a *target* la pressione arteriosa (PA) del diabetico.

Proprio in merito ai *target*, è opportuno segnalare qualche discordanza. Infatti, sebbene AACE e ADA abbiano in precedenza raccomandato un obiettivo pressorio < 130/80 mmHg, recenti studi non hanno confermato l'evidenza di una riduzione del rischio cardio-vascolare (CV) in pazienti sottoposti a terapia anti-ipertensiva intensiva. Di conseguenza, diverse società scientifiche hanno recentemente modificato l'obiettivo pressorio, portandolo a < 140/80 o 90 mmHg, lasciando il *target* di 130/80 mmHg per ristrette categorie di pazienti, quali pazienti giovani privi di complicanze. Invece, le linee guida AACE/ACE raccomandano che nei pazienti con multipli fattori di rischio CV i livelli pressori auspicabili siano < 120/80 mmHg, con un *target* meno ambizioso (< 130/80 mmHg) nei pazienti complicati o con reazioni farmacologiche avverse (es. ipotensione ortostatica, iperkaliemia).

Nei nostri SI il trattamento anti-ipertensivo ha come obiettivo il raggiungimento di valori di PA sistolica (PAS) < 140 mmHg e diastolica < 80 mmHg, limitando il raggiungimento di valori di PAS < 130 mmHg ad alcune categorie di pazienti (recente diagnosi di ipertensione, giovani, elevato rischio di *ictus*). L'obiettivo pressorio < 130/80 mmHg viene raccomandato anche nei soggetti con micro- e macro-albuminuria. Al contrario, nei pazienti anziani (> 65 anni) ipertesi, l'obiettivo del trattamento, se ben tollerato, è PA < 150/90 mmHg.

Entrambe le linee guida sottolineano l'importanza dell'auto-controllo domiciliare della PA, per la sua utilità nella definizione dell'efficacia terapeutica e per il monitoraggio a lungo termine. Il monitoraggio della PA delle 24 ore andrebbe preso in considerazione nei pazienti con sospetta "ipertensione da camice bianco" e nei soggetti a rischio di mancato *dipping* (neuropatia, nefropatia e sindrome delle apnee ostruttive notturne).

**Terapia**

Entrambi i documenti concordano nell'affermare che, in assenza di comorbidità, i farmaci di prima scelta sono: ACE-inibitori, antagonisti del recettore dell'angiotensina II (ARB), β-bloccanti, calcio-antagonisti e diuretici, per la loro comprovata efficacia nel ridurre gli eventi CV nel paziente diabetico.

Per raggiungere gli obiettivi terapeutici, può rendersi necessaria una terapia d'associazione (due o più agenti a dosi massimali). Nei pazienti con nefropatia diabetica (micro/macroalbuminuria o riduzione del GFR stimato) il farmaco di prima scelta deve essere un farmaco attivo sul sistema renina-angiotensina (RAS). Il doppio blocco del RAS non è raccomandato.

**DISLIPIDEMIA**

**Obiettivi**

AACE/ACE propongono obiettivi terapeutici distinti sulla base della categoria di rischio CV del paziente diabetico (tabella 1).

Tabella 1				
Obiettivi lipemici AACE/ACE in relazione al rischio				
Rischio	LDL (mg/dL)	Non HDL (mg/dL)	Apo-B (mg/dL)	Trigliceridi (mg/dL)
Moderato (< 40 anni; assenti fattori di rischio CV maggiori)	< 100	< 130	< 90	< 150
Elevato (uno o più fattori di rischio CV aggiuntivi)	< 70	< 100	< 80	
Molto elevato (già affetto da patologia CV)				



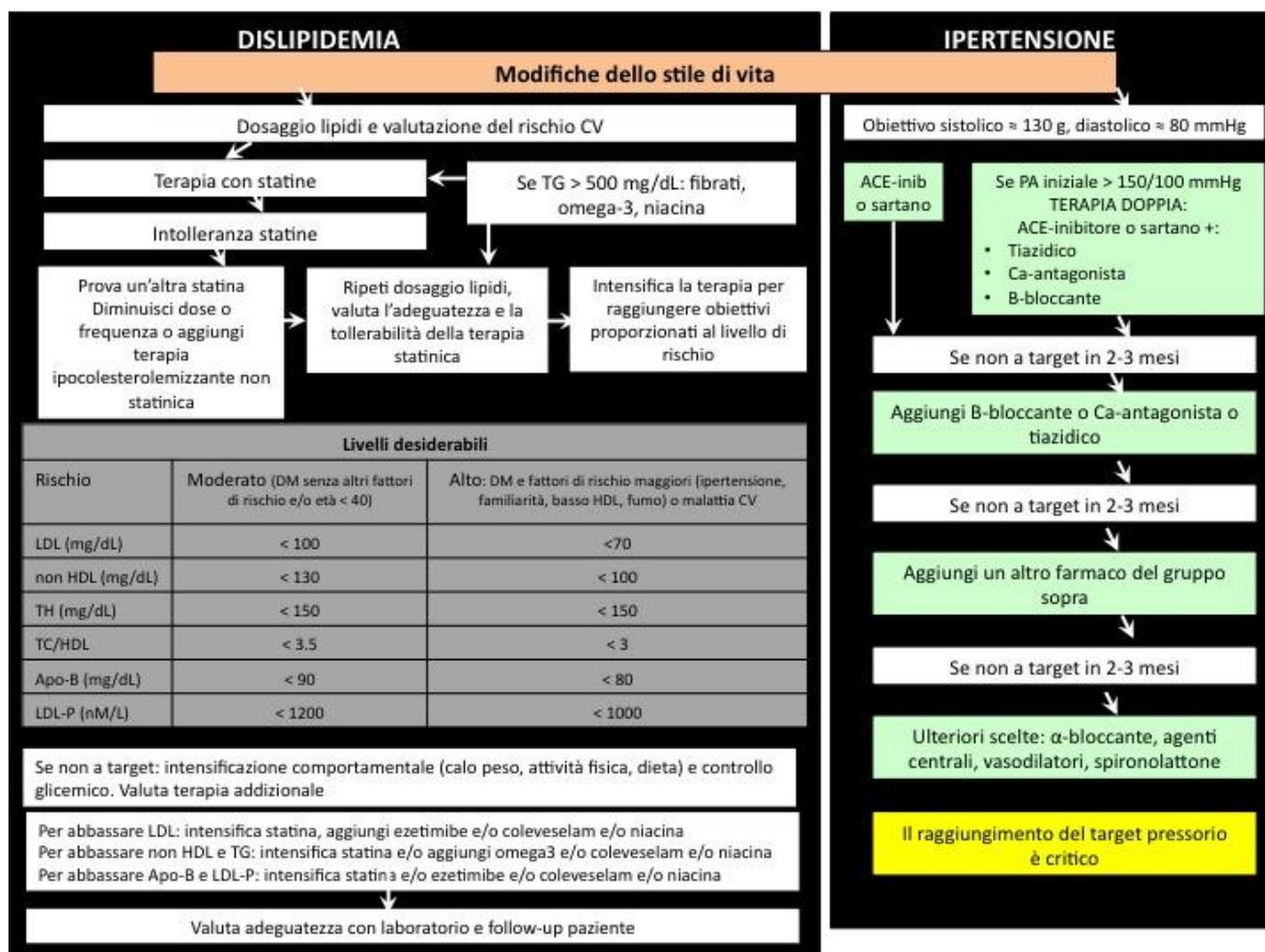
**Ilaria Dalle Mule<sup>1</sup>, Rossella Dionisio<sup>2</sup>, Barbara Piralì<sup>3</sup>, Elena Cimino<sup>4</sup>,  
Valentina Lombardi<sup>5</sup>, Luigi Liparulo<sup>6</sup>, Pietro Lucotti<sup>7</sup>, Olga Eugenia Disoteco<sup>8</sup>**  
([olga.disoteco@ospedaleniguarda.it](mailto:olga.disoteco@ospedaleniguarda.it))

<sup>1</sup>UOC Medicina Interna, AO H Civile di Legnano (MI); <sup>2</sup>UO Diabetologia, H S Carlo, Milano;  
<sup>3</sup>Ambulatori Endocrinologia e Diabetologia, Humanitas Mater Domini, Castellanza (VA);  
<sup>4</sup>Diabetologia ed Endocrinologia, Clinica Medica H S Gerardo, Monza; <sup>5</sup>IRCCS Multimedia Sesto S. Giovanni (MI); <sup>6</sup>H Erba Renaldi Menaggio, AO S Anna, Como; <sup>7</sup>Ambulatorio Endocrinologia e CAD, Clinica Medica I, IRCCS Policlinico S Matteo, Pavia; <sup>8</sup>Diabetologia, H Niguarda, Milano

Gli SI individuano nel colesterolo LDL l'obiettivo primario della terapia (*target* raccomandato < 100 mg/dL). Nei diabetici con malattia CV e/o multipli fattori di rischio CV, valori di colesterolo LDL < 70 mg/dL rappresentano un obiettivo terapeutico opzionale. Ulteriori obiettivi della terapia sono il raggiungimento di valori di trigliceridi < 150 mg/dL e di colesterolo HDL > 40 mg/dL nell'uomo e > 50 mg/dL nella donna. Il colesterolo non HDL può essere utilizzato come obiettivo secondario (30 mg/dL in più rispetto ai valori di colesterolo LDL), in particolare nei diabetici con trigliceridemia > 200 mg/dL.

### Screening e monitoraggio

AACE/ACE raccomandano un controllo del profilo lipidico completo (colesterolo totale, colesterolo HDL e trigliceridi) da effettuare almeno annualmente, o a intervalli di tempo più ravvicinati in caso di mancato raggiungimento dell'obiettivo terapeutico.



### Terapia

Nei diabetici con dislipidemia sono fondamentali le modificazioni dello stile di vita (dieta povera di grassi saturi e colesterolo, ricca di fibre, incremento dell'attività fisica) e la correzione di tutti i fattori di rischio CV (ottimizzazione del compenso glicemico e della PA, sospensione del fumo).

La terapia con statine è di prima scelta per i pazienti iperglicemici con livelli di colesterolo LDL non a *target* con il solo intervento non farmacologico. Secondo AACE/ACE nei pazienti ad alto rischio (che hanno già avuto un evento CV o che hanno DM e almeno un altro fattore di rischio CV - ipertensione, familiarità per CV, basso HDL o fumo), la statina va iniziata subito, indipendentemente dal valore riscontrato di LDL colesterolo.

Gli SI suggeriscono nei pazienti con sindrome coronarica acuta, indipendentemente dai valori di colesterolo LDL, l'avvio di una terapia con statine già in fase acuta, da proseguire per almeno 6 mesi ad alte dosi. Il dosaggio va poi rivalutato in base ai valori di colesterolo LDL.

In alcuni pazienti può essere utile il dosaggio di Apo-B. Se la terapia con statine a dosaggio pieno non è in grado di raggiungere valori ottimali di colesterolo LDL, si può considerare l'associazione con ezetimibe. In caso di intolleranza alle statine, viene suggerito l'utilizzo di ezetimibe, resine o niacina. In caso di trigliceridi non a *target*, prendere in considerazione una terapia con omega-3 a dosaggio pieno, fibrati e/o niacina.

I principi e i *target* sopra descritti sono gli stessi anche nei pazienti affetti da pre-diabete. Le linee guida AACE/ACE sottolineano che in questo caso il paziente deve essere avvertito circa il rischio di sviluppare DM con l'uso delle statine.

## COMPLICANZE MICRO-VASCOLARI

### Nefropatia

AACE/ACE, rifacendosi alle recenti linee KIDGO (*Kidney Disease: Improving Global Outcomes*) e KDOQI (*Kidney Disease Outcomes Quality Initiative*), hanno creato un sistema classificativo combinato della malattia renale integrando il filtrato glomerulare (GFR) e i valori di albuminuria. Ai 5 stadi noti della malattia renale cronica (I-II-IIIa-IIIb-IV-V, calcolati in base ai livelli di GFR) si affiancano 3 sottoclassi (A1-A2-A3) in relazione ai valori di albuminuria.

In merito ai test di *screening* per valutare l'escrezione renale di albumina (AER), AACE/ACE, pur citando la misurazione del rapporto albumina/creatinina (ACR) con i noti valori limite (< 30 mg/g, 30-300 mg/g, > 300 mg/g), a differenza degli SI, non si esprimono in termini di normoalbuminuria-microalbuminuria-macroalbuminuria, ma distinguono tra livelli di albuminuria normali-lievemente aumentati (A1), moderatamente aumentati (A2) e severamente aumentati (A3). La classificazione della malattia renale, così strutturata (combinazione degli stadi di malattia in base a GFR e AER), risulta più accurata ai fini prognostici e permette un monitoraggio più preciso della funzione renale.

Guida alla frequenza di monitoraggio (numero di volte/anno) in relazione a GFR e categoria di albuminuria				Categorie per albuminuria persistente		
				Descrizione e range		
				A1	A2	A3
				Da normale a lievemente aumentata  < 30 mg/g < 3 mg/mM	Moderatamente aumentata  30 - 300 mg/g 3-30 mg/mM	Molto aumentata  > 300 mg/g > 300 mg/mM
Categorie GFR (mL/min/1.73 m <sup>2</sup> ) Descrizione e range	G1	Normale o aumentata	≥ 90	1 se CKD	1	2
	G2	Lievemente diminuita	60-89	1 se CKD	1	2
	G3a	Da lievemente a moderatamente diminuita	45-59	1	2	3
	G3b	Da moderatamente a severamente diminuita	30-44	2	3	3
	G4	Severamente diminuita	15-29	3	3	4+
	G5	Insufficienza renale terminale	< 15	4+	4+	4+

Gli SI condividono con AACE/ACE l'**obiettivo pressorio** < 130/80 mmHg per tutti i pazienti micro e macroalbuminurici e l'opportunità di raggiungere tali valori in prima battuta con **farmaci** attivi sul RAS. A tal proposito AACE/ACE precisano che i bloccanti del RAS possono essere impiegati con sicurezza per stadi di malattia renale cronica fino al IIIB e con cautela fino al IV, se è dimostrata una lenta progressione di malattia. AACE/ACE controindicano l'impiego del doppio blocco sul RAS, in particolare nei pazienti in stadio ≥ IIIB. Lo stesso vale per gli SI che, pur ribadendo la possibilità di insorgenza di eventi avversi in caso di utilizzo

contemporaneo di due bloccanti del RAS (studi Ontarget e Nephron-D), sottolineano poi come diversi autori utilizzino ancora questo schema terapeutico (Remission Clinic), in quanto la suddetta opzione terapeutica può essere ancora valida in casi specifici (pazienti marcatamente proteinurici). Negli SI, a differenza di AACE/ACE, si precisa inoltre come l'associazione bloccante del RAS e Ca-antagonista rappresenti la soluzione anti-ipertensiva più efficace per una migliore protezione cardio-renale in pazienti normo e microalbuminurici (studio Accomplish).

AACE/ACE e SI rilevano entrambi l'importanza dell'identificazione precoce delle **complicanze** della malattia renale cronica (acidosi, anemia, malnutrizione, deficit di vitamina D, iperparatiroidismo). A tal proposito, AACE/ACE precisano i valori soglia di bicarbonatemia (< 22 mEq/L), vitamina D (25OH < 30 ng/mL), emoglobina (< 13 g/dL negli uomini, < 12 g/dL nelle donne) e saturazione transferrina (> 30%), per i quali è opportuno intraprendere le soluzioni terapeutiche appropriate.

### Retinopatia

La retinopatia diabetica (RD) è **classificata** in 4 stadi di malattia da AACE/ACE e in 6 stadi da SI (tabella 2). Per ciascuno dei 6 stadi SI, sono inoltre descritte le modalità di *follow-up*, secondo tempistiche precise (rispettivamente 12 mesi, 6-12 mesi, 6 mesi, 3 mesi, approfondimento con urgenza in caso di DME o RD proliferante). AACE/ACE si limitano a raccomandare un *follow-up* biennale in assenza di RD e controlli più ravvicinati qualora siano presenti lesioni attive.

Tabella 2 Stadiazione della retinopatia diabetica		
	Stadio	Definizione
AACE/ACE	1	RD <i>background</i> o non proliferante
	2	Edema maculare (DME)
	3	RD pre-proliferante
	4	RD proliferante
SI	1	RD non proliferante lieve
	2	RD non proliferante moderata
	3	RD non proliferante moderata con possibile DME
	4	RD non proliferante grave o pre-proliferante
	5	DME
	6	RD proliferante

L'impiego del **fundus oculi** è ritenuto strumento di *screening* della RD sia dagli SI che da AACE/ACE. Gli SI, a differenza di AACE/ACE, precisano le indicazioni all'utilizzo della fluoroangiografia (interpretazione patogenetica di DME, individuazione di neo-vascularizzazioni dubbie, esatta definizione delle aree ischemiche dubbie, studio della macula nei casi di perdita visiva non giustificata clinicamente) e ne proscrivono chiaramente l'uso in gravidanza (nessuna indicazione a tal riguardo in AACE/ACE).

Sia AACE/ACE che SI sottolineano come la **gravidanza** rappresenti un fattore di rischio per la progressione della RD. AACE/ACE suggeriscono unicamente un *follow-up* oftalmologico stretto durante la gravidanza, da proseguirsi fino a un anno dopo il parto. Gli SI precisano l'intervallo dei controlli oculistici durante la gravidanza (ogni 3 mesi in assenza di lesioni, a giudizio dell'oculista in caso di RD di qualsiasi gravità), ma non prevedono la prosecuzione di un *follow-up* ravvicinato anche dopo il parto.

AACE/ACE prevedono l'utilizzo della **pan-foto-coagulazione retinica** nei casi di RD proliferante ad alto rischio (neovascolarizzazioni retiniche o papillari di grandi dimensioni, associate alla presenza di emorragie pre-retiniche o vitreali). Gli SI ne estendono l'utilizzo anche ai casi di RD proliferante non ad alto rischio, o in caso di RD non proliferante grave se il monitoraggio è reso problematico dalla scarsa collaborazione del paziente.

In merito al **DME**, gli SI, a differenza di AACE/ACE, stabiliscono in maniera accurata i criteri di utilizzo delle soluzioni terapeutiche:

- in caso di DME periferico, pan-foto-coagulazione laser;
- in caso di DME centrale (che coinvolge il centro della macula e determina riduzione dell'acuità visiva), anti-VEGF.

Negli SI è prevista inoltre la possibilità di utilizzo della terapia laser come prima scelta anche in casi di DME centrale, se lo spessore retinico è < 400 µm, riservando la terapia anti-angiogenetica come seconda linea nei casi di risposta clinica insufficiente al trattamento laser. Gli SI ricordano infine che la terapia con anti-VEGF è sempre da preferirsi alla foto-coagulazione nei casi di DME centrale con spessore all'OCT > 400 µm.

### Neuropatia

AACE/ACE, partendo dal presupposto dell'assenza di criteri condivisi relativamente alla definizione e alla diagnosi della **polineuropatia diabetica** (PDN), definiscono criteri minimi per la diagnosi di PDN che viene pertanto classificata in:

- a. possibile, se presenti segni o sintomi di PDN;
- b. probabile, se presente una combinazione di segni e sintomi di PDN;
- c. confermata, se presenti contemporaneamente un'anomalia di conduzione dello stimolo nervoso e segni o sintomi di DPN;
- d. subclinica, se presente un'anomalia della conduzione dello stimolo nervoso senza una chiara evidenza di segni o sintomi di DPN.

AACE/ACE precisano inoltre che le definizioni a)-b)-c) rivestono un significato clinico, mentre la distinzione tra le definizioni c)-d) è utile solo ai fini di studi di ricerca. Gli SI, ricordando che più della metà dei pazienti con DPN sono in realtà asintomatici, sottolineano invece l'importanza della valutazione dei segni clinici di DPN e propongono pertanto un sistema strutturato a punteggio dei segni di DPN (*Diabetic Neuropathy Index*), che guida il clinico nel percorso diagnostico (test positivo se punteggio > 2). Negli SI è inoltre ben precisato, a differenza di AACE/ACE, che lo studio elettro-fisiologico non è necessario per lo screening della PDN, ma indispensabile solo in caso di diagnosi differenziali qualora le caratteristiche cliniche della neuropatia siano atipiche.

Sia AACE/ACE che SI riconoscono come la **polineuropatia delle piccole fibre** (SFN) possa presentarsi precocemente (sotto forma di allodinia, perdita della sensibilità termica e comparsa di alterazioni neurovegetative) e non associarsi ad anomalie dello studio elettro-fisiologico, richiedendo pertanto una biopsia cutanea per una sua conferma. AACE/ACE propongono una stadiazione diagnostica progressiva della SFN (non presente negli SI):

- a. possibile, se presenti sintomi di neuropatia lunghezza-dipendenti (distribuzione disto-proximale) e/o segni di danno delle piccole fibre;
- b. probabile, se a + normale conduzione dello stimolo nervoso a livello surale;
- c. certa, se a + b + alterata densità delle piccole fibre nervose intra-epidermiche.

AACE/ACE, a differenza degli SI, propongono test non invasivi per lo studio della SFN, come la microscopia corneale, lo studio dei potenziali evocati dalla stimolazione termica e l'analisi della concentrazione del cloro nel sudore.

In merito al **dolore neuropatico**, AACE/ACE, facendo riferimento all'FDA, segnalano come i farmaci autorizzati per il trattamento del dolore da DPN siano pregabalin, duloxetina e tapentadolo. Gli SI ricordano invece che gli unici farmaci autorizzati dall'EMA per la cura del dolore da DPN sono pregabalin e duloxetina. AACE/ACE, a differenza degli SI, riportano i risultati positivi degli studi Sydney, Aladin, Sydney-2 e Nathan, relativamente al controllo del dolore neuropatico con l'uso dell'acido alfa-lipoico. AACE/ACE citano inoltre un possibile effetto benefico sulla neuropatia dei glitazonici, delle statine e dei fibrati (riduzione effetti infiammatori cronici).

Sia AACE/ACE che SI considerano la **neuropatia autonoma** cardiaca (CAN) come il fattore più importante di predittività di rischio per morbilità e mortalità CV, indipendentemente dalla presenza di altri fattori correlati al diabete. Entrambe le società propongono uno *screening* per la CAN basato sull'impiego di test CV riproducibili, come il *deep breathing*, la manovra di Valsalva e il *lying-to-standing test*. Gli SI, a differenza di AACE, rilevano che oltre alla perdita delle variazioni riflesse della frequenza cardiaca e alla ridotta sensibilità del baro-riflesso, l'allungamento dell'intervallo QT sia in realtà un indice ancora più specifico di CAN (unico predittore indipendente di mortalità in analisi multi-variata in uno studio di coorte in pazienti con DMT1).

**Bibliografia**

1. Handelsman Y, et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology – Clinical practice guidelines for developing a diabetes mellitus comprehensive care plan – 2015. *Endocr Pract* [2015, 21 \(suppl 1\): 1-87](#).
2. AMD-SID. Standard italiani per la cura del diabete mellito. [2014](#).