



*Centro Nazionale per la Prevenzione e il Controllo delle Malattie*

## **Diabete e Farmacia dei Servizi**

**La farmacia dei servizi per il controllo delle patologie croniche: sperimentazione e trasferimento di un modello di intervento di prevenzione sul diabete tipo 2.**

**Paolo Cavallo Perin** Dipartimento di Scienze Mediche, Università degli Studi di Torino

**Paola Brusa** Dipartimento di Scienza e Tecnologia del Farmaco, Università degli Studi di Torino

**Roberto Gnani** Servizio Sovrazonale di Epidemiologia ASL TO3, Regione Piemonte

# Programma scientifico

Registrazione partecipanti  
Presentazione obiettivi del corso  
Classificazione del diabete mellito  
Valutazione delle caratteristiche cliniche fisiopatologiche del diabete mellito  
Elementi essenziali della diagnosi  
Il cittadino asintomatico  
Discussione sui temi trattati

*Coffee Break*

## Complicanze del diabete mellito

I fattori spia  
I target  
Lo stile di vita  
La prevenzione del diabete mellito  
Discussione sui temi trattati

*Pausa Pranzo*

I farmaci  
La terapia insulinica  
La visita medica  
Il controllo della glicemia  
Discussione sui temi trattati

*Coffee break*

La gestione dell'ipoglicemia  
I servizi di diabetologia  
Discussione sui temi trattati  
L'autodiagnostica in farmacia  
Il Protocollo CCM Diabete e Farmacia dei Servizi  
Errori e credenze più comuni: presentazione e discussione di 10 casi.  
Discussione sui temi trattati

Questionario di valutazione dell'evento formativo



# COMPLICANZE D'ORGANO DEL DIABETE

Se il diabete deve essere prevenuto,

diagnosticato all'esordio,

soggetto a modificazioni dello stile di vita  
(alimentazione, attività fisica, sospensione del fumo),

trattato in modo aggressivo per ottenere il migliore controllo possibile a  
livello glicemico, pressorio e lipidico  
con misure non farmacologiche e farmacologiche

—————→ è oggi soprattutto  
per prevenire e trattare le complicanze d'organo  
che lo rendono una patologia potenzialmente invalidante e incidono  
gravemente sullo stato di salute della popolazione e sui costi sanitari

# QUALI SONO LE COMPLICANZE D'ORGANO DEL DIABETE ?

A) RETINOPATIA DIABETICA



B) NEFROPATIA DIABETICA



C) NEUROPATIA DIABETICA



D) MACROANGIOPATIA DIABETICA

E) PIEDE DIABETICO



Complicanza specifica per i pazienti diabetici perché nella sua patogenesi è indispensabile la presenza di iperglicemia

# RETINOPATIA DIABETICA

**. Dati epidemiologici indicano che almeno il 30-40% della popolazione diabetica è affetta da Retinopatia Diabetica (RD)**

- Annualmente l'1% dei pazienti viene colpito dalle forme gravi di RD
- Il 4% circa dei pazienti affetti da diabete di Tipo 1 insorto prima dei 30 anni diventa "cieco" da un punto di vista legale (residuo visivo non superiore a 1/20 nell'occhio migliore): nel 90% di questi casi, la cecità è attribuibile alla retinopatia diabetica.
- E' legalmente cieco anche il 2% dei pazienti affetti da diabete mellito di tipo 2: in 1/3 dei casi, la cecità è attribuibile alla retinopatia diabetica
- La Retinopatia diabetica è nei paesi occidentali la prima causa di cecità legale in età lavorativa: deve dunque essere adeguatamente prevenuta e trattata.

**CURARE PRECOCEMENTE E BENE IL DIABETE SIGNIFICA  
PREVENIRE LA CECITA'**



Programma CCM 2015  
Progetto «DIABETE e FARMACIA»

## **Perché è obbligatorio lo SCREENING della retinopatia diabetica?**

L'acuità visiva è persa tardivamente, quando le lesioni sono già avanzate

È quindi indispensabile sottoporre i pazienti a screening con intervalli periodici, iniziando:

nel diabete di tipo 1 dopo 3 anni dalla diagnosi,

nel diabete di tipo 2 -in cui la diagnosi può essere tardiva rispetto all'inizio della malattia- dal momento della diagnosi.

Se non esistono alterazioni, il *follow-up* viene ripetuto ogni due anni  
altrimenti ad intervalli più ravvicinati

Lo screening può essere eseguito mediante una delle seguenti metodiche:

Oftalmoscopia

Retinografia (fotografie a colori o in bianco e nero del fondo oculare)

La dilatazione farmacologica della pupilla è indispensabile per l'oftalmoscopia, sovente non necessaria per la retinografia

Con la retinografia le immagini possono essere salvate su supporto informatico in modo da essere disponibili per un confronto con gli esami successivi

Se lo screening evidenzia particolari alterazioni, l'esame del fondo dell'occhio deve essere integrato mediante fluoroangiografia, che richiede l'iniezione endovenosa di fluorescina.

**LA RETINOPATIA DIABETICA E' DIAGNOSTICATA PER TEMPO  
SOLO SE RICERCATA ANCHE IN ASSENZA DI SINTOMI**

# STADI DELLA RETINOPATIA DIABETICA

**Esistono stadi differenti di retinopatia diabetica:**

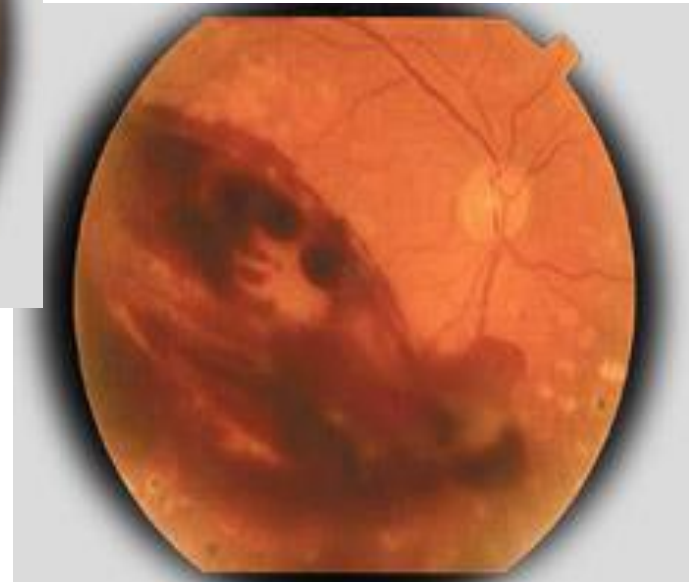
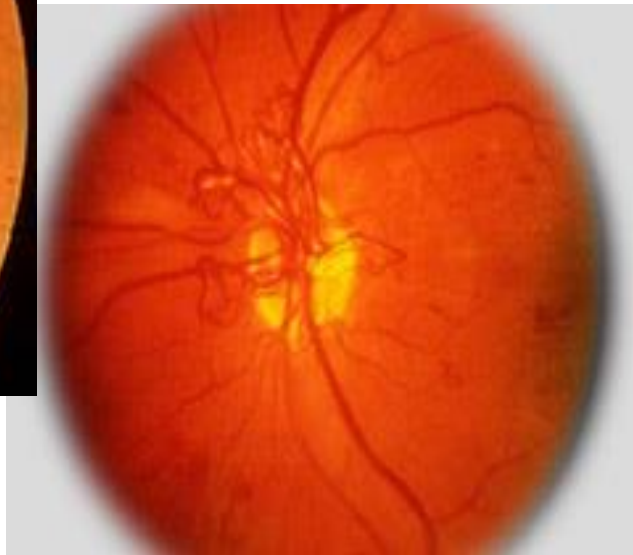
**NON PROLIFERANTE** : capillari retinici dilatati, molto permeabili, essudati, microaneurismi, microemorragie

**PRE-PROLIFERANTE** : alcuni capillari sono occlusi, con aree della retina non perfuse dal sangue: da esse partono segnali biologici volti a far proliferare nuovi vasi per aumentare l'apporto di sangue

**PROLIFERANTE** : si formano nuovi vasi, molto fragili, che si attaccano al corpo vitreo, che è davanti alla retina: essi possono essere sostituiti da tessuto fibroso, determinando trazioni, e sanguinare, con emorragia nel corpo vitreo (emovitreo) e perdita completa della vista

**Esiste inoltre un quadro a sé stante, L'EDEMA MACULARE, assai rischioso per l'acuità visiva in quanto colpisce la regione della visione distinta.**

**Esempi del Fondo dell'occhio nella Retinopatia diabetica:  
fasi iniziali (1), retinopatia proliferante (2), emovitreo con perdita visione(3)**





## **Prevenzione della retinopatia diabetica**

Molto efficace, si basa su un accurato controllo glicemico e pressorio fin dal momento della diagnosi di diabete.

## **Terapia della retinopatia diabetica**

- a) Un ottimale controllo glicemico e pressorio è utile anche ad arrestare la progressione della retinopatia qualora si sia già manifestata, purché vengano evitati gli episodi ipoglicemici
- b) Nella fase pre-proliferante, è indicato il trattamento fotocoagulativo laser, che distrugge i vasi occlusi, per evitare che da essi partano i segnali biologici che portano alla proliferazione vascolare.
- c) In caso di emovitreo, è indicata la chirurgia vitreoretinica “in mani esperte” per evitare la totale perdita del visus

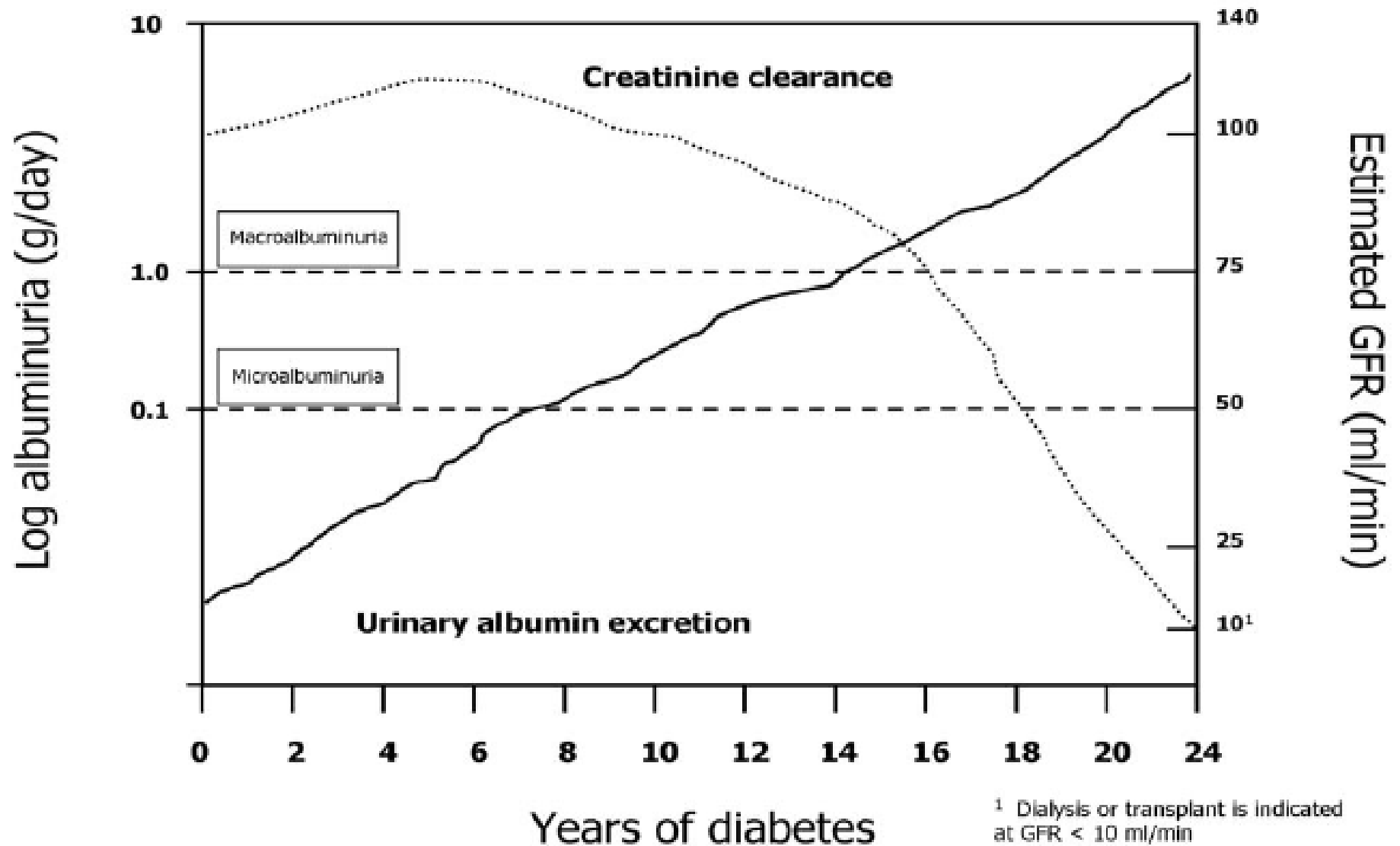
# NEFROPATIA DIABETICA

In Italia, è causa del 12% circa della terapia renale sostitutiva (dialisi, trapianto),  
in altri Paesi -dove in Sistema Sanitario Nazionale non prevede la terapia gratuita del diabete- è del 20%

Riconosce fasi successive, che determinano:

- a) Un progressivo aumento della permeabilità dei capillari glomerulari, con progressivo aumento della perdita di albumina con le urine;
- b) Una progressiva riduzione della capacità filtrante dei glomeruli, con progressiva riduzione della funzionalità renale, rispecchiata da un progressivo decremento della clearance creatinica

**CURARE PRECOCEMENTE E BENE IL DIABETE SIGNIFICA  
PREVENIRE LA INSUFFICIENZA RENALE CRONICA !**



**Figure 1** Graphic representation of the natural history of diabetic glomerulosclerosis. Initially there is glomerular hyperfiltration and microalbuminuria. Note: Microalbuminuria is followed by macroalbuminuria ("dipstick (+) proteinuria"). The onset of macroproteinuria heralds the beginning of a relentless decline in GFR at approximately 1 ml/minute/month (at a blood pressure of 140/90(6)). If GFR is 75 ml/minute at the onset of macroproteinuria, and dialysis is indicated at a GFR of 10 ml/minute, 65 months would pass from the onset of proteinuria to the need for renal replacement therapy. The goal of therapy is to slow the rate of loss of GFR. Reducing the rate of loss of GFR from 1 ml/minute/month to 0.5 ml/min/month would translate into a doubling of the time for the need for dialysis (130 months). Modified from Molitch, *Diabetes Care* 17:756, 1994.

# SCREENING DELLA NEFROPATIA DIABETICA

La ND è asintomatica per molti anni: deve essere dunque ricercata mediante *screening* annuale con la valutazione di:

a) escrezione urinaria di albumina e b) il filtrato glomerulare

- nel diabete tipo 1 a partire da 5 anni dalla diagnosi
- nel diabete tipo 2 a partire dalla diagnosi

Modalità di misurazione della escrezione urinaria di albumina:

1. rapporto albumina/creatinina su campione di urina
2. albuminuria sulle urine delle 24 ore
3. albuminuria su raccolta temporizzata (es. notte)

Metodi per stimare il Filtrato Glomerulare:

1. Creatininemia ed impiego di specifiche formule (Cockcroft o MDRD);
2. Clearance della creatinina

**LA NEFROPATIA DIABETICA E' DIAGNOSTICATA PER TEMPO  
SOLO SE RICERCATA ANCHE IN ASSENZA DI SINTOMI !**

## **PREVENZIONE E TERAPIA DELLA NEFROPATIA DIABETICA**

Ottimizzare il compenso glicemico per ridurre il rischio e/o rallentare la progressione della nefropatia

Ottimizzare il compenso pressorio per ridurre il rischio e/o rallentare la progressione della nefropatia

In presenza di nefropatia conclamata, ridurre l'apporto proteico a 0.8 g/kg/die

**Tutti gli individui con nefropatia diabetica devono essere considerati a elevato rischio CV e devono essere trattati con approccio multifattoriale: compenso glicemico e pressorio, lipidico, astensione dal fumo**

## NEUROPATIA DIABETICA (ND)

Complicanza frequente, riconosce nella iperglicemia un fattore patogenetico determinante

Lunga fase asintomatica, per cui, come la retinopatia e la nefropatia, richiede lo *screening*

Se ricercata con specifici test, è presente nell'80% dei pazienti

Presenta segni e sintomi nel 10% dei pazienti

Importante fattore di rischio per “piede diabetico” e patologia CV

Interessa fibre nervose: a) sensitive; b) motorie; c) del s. nervoso autonomo

Più frequente agli arti inferiori, può manifestarsi anche a carico dei cranici (oculomotore, facciale) o come s. del tunnel carpale

## **SINTOMI SENSITIVI DELLA POLINEUROPATIA SIMMETRICA DISTALE**

**Parestesie (formicolii, senso di punture di spillo, bruciore alle estremità)**

**Dolore (molto variabile): nelle forme più severe lancinante, a coltellata, lacerante, all'inizio prevalentemente notturno.**

**Deficit della sensibilità termo-dolorifica, tattile, vibratoria (il p. non avverte la temperatura dell'acqua, cammina senza provare dolore su terreni impervi, non si accorge delle ferite, ha la sensazione di camminare su di un tappeto di gommapiuma o di lana)**

## **SINTOMI MOTORI DELLA POLINEUROPATIA SIMMETRICA DISTALE**

**Deficit di forza (Ipostenia) diffusa agli arti inferiori, con difficoltà nella deambulazione, nell'alzarsi dalla posizione seduta, nel sollevare pesi**

**Atrofia muscolare per denervazione causata dal danno assonale**

# **SINTOMI AUTONOMICI DELLA POLINEUROPATIA SIMMETRICA DISTALE (1)**

## **a) Apparato cardiovascolare:**

- tachicardia a riposo (90-100 bpm) per ridotto controllo vagale
- Intolleranza all'esercizio fisico
- perdita del ritmo circadiano della pressione arteriosa
- ipotensione ortostatica (caduta della pressione sistolica nel passaggio dal clino all'ortostatismo  $\geq 30$  mmHg)
- infarto miocardico silente e ischemia cardiaca silente
- aumentato flusso vascolare alle estremità (cute calda, vene turgide)
- aumentato rischio di morte improvvisa

## **b) Apparato gastroenterico:**

- gastroparesi con prolungato tempo di svuotamento gastrico (senso di ripienezza)
- alterata motilità della colecisti
- diarrea, anche notturna, talora alternata a stipsi
- incontinenza fecale



## **SINTOMI AUTONOMICI DELLA POLINEUROPATIA SIMMETRICA DISTALE MISTA (2)**

### **c) Apparato urogenitale:**

- ridotta sensibilità vescicale al riempimento
- atonia vescicale con marcato residuo ed aumento infezioni vie urinarie
- disfunzione erettile

### **d) Alterazioni della sudorazione:**

- anidrosi degli arti inferiori (secchezza, facilità alle screpolature)

### **e) Alterazioni del sistema neuroendocrino:**

- ridotta risposta delle catecolamine all'esercizio fisico ed all'ipoglicemia  
insulino-indotta (rischio accentuato di ipoglicemia)

# Screening della Neuropatia Diabetica

- Diabetici tipo 2 alla diagnosi, poi cadenza
- Diabetici tipo 1 dopo 5 anni dalla diagnosi, poi cadenza annuale

## Modalità

- Anamnesi: questionari
- Test per neuropatia sensitivo-motoria e autonoma (*software*)
- Test elettrofisiologici (es. elettromiografia): in casi selezionati

**LA NEUROPATIA DIABETICA È DIAGNOSTICATA PER TEMPO  
SOLO SE RICERCATA ANCHE IN ASSENZA DI SINTOMI !**

# Prevenzione e terapia della neuropatia diabetica

**Miglior compenso glicemico possibile fin dal momento della diagnosi**

**Farmaci per alleviare sintomi: dolore e manifestazioni autonome**

**Ad es. dolore neuropatico:**

- antidepressivi triciclici
- antidepressivi serotoninergici noradrenergici
- anticonvulsivanti

## MACROANGIOPATIA DIABETICA: l'entità del rischio (1)

Insorgenza più precoce e progressione più veloce delle lesioni aterosclerotiche

I pazienti italiani con diabete presentano un eccesso di mortalità pari al 30-40% rispetto alla popolazione non diabetica, in gran parte attribuibile all'eccesso di malattie cardiovascolari

La prevalenza di cardiopatia ischemica è:

- 5-6 volte maggiore nelle donne diabetiche rispetto alle donne non diabetiche
- 2-3 volte maggiore negli uomini diabetici rispetto agli uomini non diabetici

Il rapporto donna/uomo (F/M) per la cardiopatia ischemica

- nel diabete è 1 : 1.5,
- nella popolazione generale è 1 : 7

Anche le alterazioni glicemiche non diabetiche (IGT e IFG) presentano un aumentato rischio cardiovascolare

## **MACROANGIOPATIA DIABETICA: l'entità del rischio (2)**

- **Mortalità coronarica aumentata di 2-6 volte**
- **Infarto sovente silente per la presenza di neuropatia**
- **Mortalità post-infartuale maggiore nei pazienti diabetici**
- **Ictus aumentato di circa 3 volte**
- **Rischio arteriopatia periferica aumentato di 4-8 volte**
- **Arterie arti inferiori: spesso lesioni plurisegmentarie**
- **Vasi arteriosi distali (sotto il ginocchio): maggior difficoltà di esecuzione delle tecniche di rivascularizzazione**

# MACROANGIOPATIA DIABETICA: PREVENZIONE E TERAPIA (1)

**Intervento intensivo su tutti i fattori di rischio CV: stile di vita e farmaci**

**Obiettivi terapeutici:**

**a) HbA1c < 7%**

**a) Colesterolo-LDL (obiettivo lipidico primario!)**

**< 100 mg/dl in tutti i pazienti**

**< 70 mg/dl malattia CV o multipli fattori di rischio CV non del tutto correggibili**

**Trigliceridi: < 150 mg/dl**

**Colesterolo-HDL: > 40 mg/dl nell'uomo; >50 mg/dl nella donna**

**Colesterolo non-HDL (in pazienti con TG > 200 mg/dl): 30 mg in più rispetto a C-LDL**

**Apo B 100: < 90 mg/dl o < 80 mg/dl in presenza di rischio CV elevato**

# MACROANGIOPATIA DIABETICA: PREVENZIONE E TERAPIA (2)

## c) Pressione arteriosa:

< 140/90

< 130/80: giovani, albuminuria, elevato rischio di ictus, + fattori di rischio

< 150/90: anziano

## d) Sospensione del fumo

## e) Terapia anti-aggregante con acido ASA (75-160 mg/die):

- in prevenzione secondaria per eventi coronarici, cerebrali e arti inferiori
- in prevenzione primaria in pazienti con rischio CV elevato (multipli fattori di rischio)
- associazione ASA + clopidogrel (plasugrel, ticagrelor) fino a un anno dopo la diagnosi di sindrome coronarica acuta o procedura di rivascularizzazione

Nei soggetti intolleranti o resistenti all'ASA: clopidogrel (o ticlopidina)

La terapia anti-aggregante non è indicata:

- in pazienti a rischio basso-moderato
- in presenza di controindicazioni: sanguinamenti gastrointestinali, ipertensione non controllata, epatopatie in fase attiva, allergia al farmaco

# MACROANGIOPATIA DIABETICA: SCREENING

Lo *screening* essere effettuato annualmente in tutti a partire dalla diagnosi di DM

Accertamenti:

- 1) esame polsi e ricerca soffi arteriosi
- 2) ECG
- 3) determinazione del rapporto pressorio caviglia/braccio (ABI)  
(se normale, rivalutare a distanza di 3-5 anni)  
(se  $< 0.9 \rightarrow$  ecodoppler arterioso arti inferiori)

Esami di secondo livello e approfondimento se:

- rischio cardiovascolare elevato
- asintomatico con elevata probabilità a priori di ischemia silente
- sintomatico



# **Quando considerare un paziente asintomatico per angor ad elevato rischio di infarto (silente)?**

- a) Precedenti eventi CV cerebrali o agli arti inferiori**
- b) Pregressa rivascolarizzazione (cerebrale o arti inferiori)**
- c) Stenosi carotidea asintomatica > 50%**
- d) Arteriopatia periferica con indice caviglia-braccio < 0.9**
- e) Ridotta funzionalità renale**
- f) Neuropatia autonoma cardiaca**
- g) Disfunzione erettile**
- h) Cardiopatia ischemica precoce (< 55 anni negli uomini; < 65 anni nelle donne) in parenti di primo grado**
- i) Micro/macroalbuminuria**
- l) Retinopatia laser-trattata o proliferante**

# IL “PIEDE DIABETICO”

**Rischio di amputazione non traumatica di arto inferiore 15 volte maggiore**

- La patologia agli arti inferiori costituisce il 50% circa delle cause di ricovero per diabete**
- Il “piede diabetico” riconosce differenti cause:**
  - a) neuropatiche**
  - b) macro- e micro-vascolari,**
  - c) può aggravarsi per sovrapposizione batterica fino a gravi infezioni delle parti molli e dell'osso (osteomielite)**

# PIEDE DIABETICO: ALTERAZIONI VASCOLARI nel 70%

## Segni e sintomi:

1. *Dolore alla deambulazione* (“claudicatio”) con progressiva riduzione della autonomia di marcia, fino alla comparsa di dolore a riposo (assente se neuropatia)
2. *Cute atrofica*, con riduzione annessi, fredda, lucida, pallida
3. *Polsi arteriosi ridotti o assenti*
4. *Ulcere* in “zone di pressione” (es. calzature strette): dolorose, a differenza delle ulcere neuropatiche. Sedi preferite: dita, talloni
5. *Aree necrotiche*: a rischio dita piedi e tallone

# Piede Ischemico : possibili presentazioni



**Se il “piede ischemico” non è rivascolarizzato (angioplastica o by-pass) l’ulcera può evolvere in gangrena, che facilmente si infetta**



# **Piede diabetico “neuropatico”**

- 1. Cute secca, anidrosica, distrofica, fissurata**
- 2. Vene del dorso del piede turgide**
- 3. Atrofia dei muscoli interossei**
- 4. Dita ad artiglio o a martello; piede cavo**
- 5. Ipercheratosi/calli nelle aree di maggior pressione**
- 6. Ulcere nell’ambito di tessuti ipercheratosici: “mal perforante plantare” (senza dolore!)**
- 7. Il tessuto ipercheratosico può ricoprire l’ulcera ->sacche di tessuto necrotico**
- 8. Frequente infezione dell’ulcera**



**Piede neuropatico deformato → alterazioni  
appoggio plantare → callosità/ulcerazioni:  
necessità di ortesi (calzature e plantari su misura)**



Ulcera infetta → estensione ai tessuti molli  
→ flemmone: terapia antibiotica prolungata





# **Piede diabetico: prevenzione**

La prevenzione è efficace = consente di ridurre:

- le gravi conseguenze per la salute del paziente
- i costi elevati (economici ed individuali)

Si attua mediante:

- a) controllo periodico dei piedi in tutti i pazienti
- b) identificazione dei pazienti ad alto rischio
- c) educazione: paziente, famiglia, operatori sanitari
- d) impiego di calzature adeguate
- e) trattamento della patologia “pre-ulcerativa”

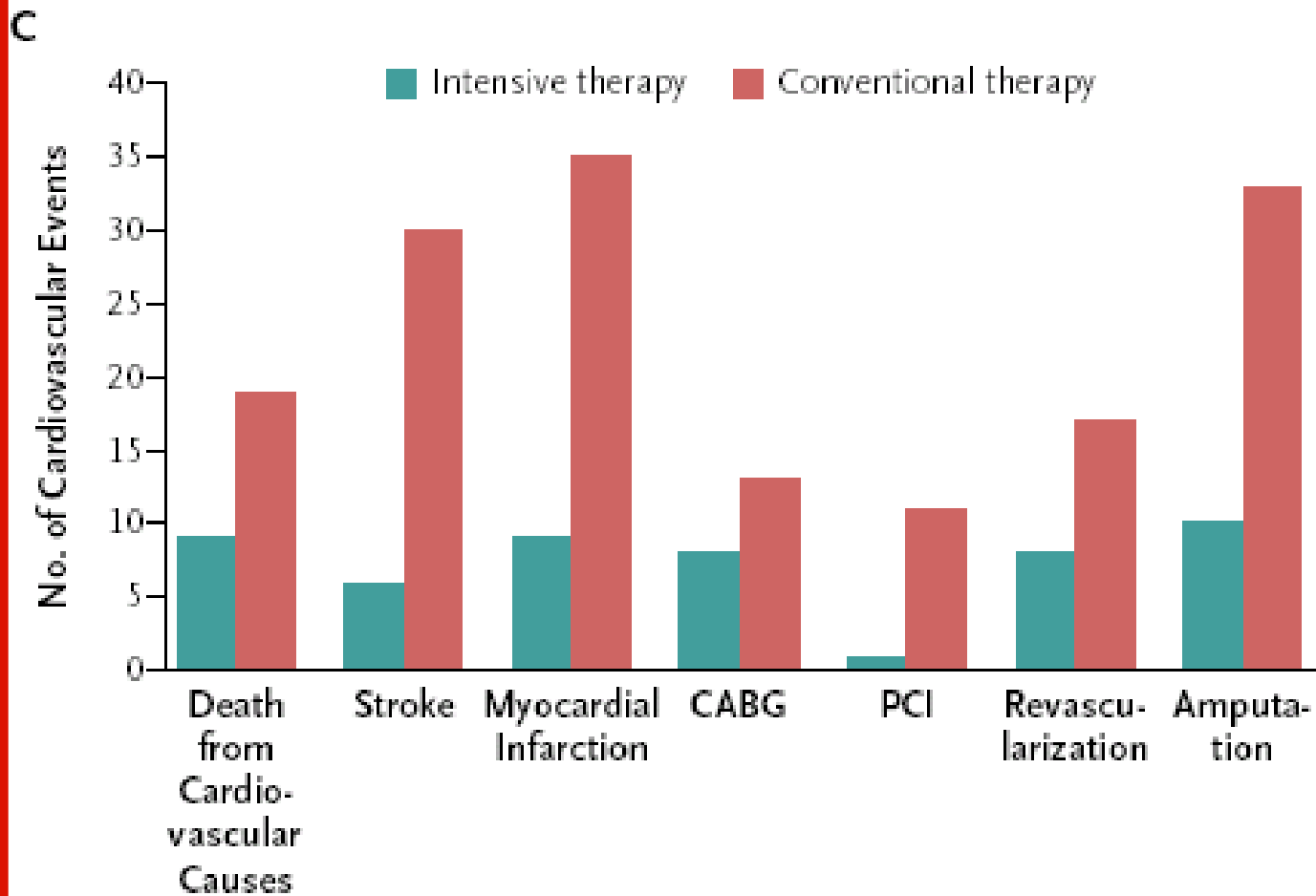
# **Piede diabetico: informazioni per il paziente**

- Non camminare mai scalzi (casa, spiaggia)
- Calze senza cuciture, lavate quotidianamente
- Scarpe comode, a punta arrotondata, senza cuciture interne
- Non usare a lungo le stesse scarpe
- Lavare i piedi quotidianamente con acqua tiepida, per breve tempo; asciugare accuratamente anche tra le dita
- Accorciare le unghie “quadrate” (lima di carta)
- Osservare quotidianamente i piedi (o farli osservare)
- Evitare callifughi e lamette per le callosità: usare, con attenzione, la pietra pomice
- In presenza di ulcerazioni, anche piccole, contattare il medico
- In presenza di cattivo appoggio plantare, usare apposite calzature
- La neuropatia sensitiva non permette di avvertire dolore: ustione per pediluvi con acqua bollente, lesioni da corpo estraneo (es. sassolino, chiodo!)

# **Piede diabetico: terapia**

- a) Ischemia: rivascolarizzazione con angioplastica o by-pass**
- b) Ulcerazioni:**
  - medicazioni, se necessario “avanzate”
  - rimozione del tessuto necrotico
- c) Infezioni: terapia antibiotica (anche i.v.), se possibile in base all'antibiogramma su coltura di tessuto prelevato da lesione**
- d) In caso di lesioni plantari neuropatiche: appoggio con scarico (calzature/plantari su misura, apparecchi gessati, etc.)**

**La correzione di tutti i fattori di rischio CV previene tutti gli eventi cardiovascolari maggiori nel diabete Tipo 2**  
**Studio Steno-2 (follow-up a 13 anni)**



# Chi previene/cura le complicanze del diabete ?

## Team diabetologico:

- a) Medici esperti in ambito diabetologico
- b) Infermieri esperti in ambito diabetologico
- c) Altri professionisti: dietisti, podologi, psicologi
- d) Specialisti in patologie correlate a complicanze del DM:  
Cardiologi, Nefrologi, Neurologi, Oculisti, Radiologi  
Interventisti, Chirurghi vascolari, Ortopedici

La “costruzione” del “team diabetologico” richiede la creazione di un percorso strutturato per favorire interventi coordinati