

Società Italiana di Diabetologia

Documento sull'appropriatezza nella prescrizione degli esami strumentali in diabetologia

Redattori

Roberto Anichini, Azienda USL3 di Pistoia

Francesco Bandello, IRCCS Ospedale San Raffaele di Milano

Marco Giorgio Baroni, Azienda Ospedaliera Universitaria e Università di Cagliari, Università La Sapienza di Roma

Giuseppe Bax, Azienda Ospedaliera e Università di Padova

Federico Bellavere, Casa di Cura S.A. Rizzola, San Donà di Piave (VE)

Cristina Bianchi, Azienda Ospedaliera e Universitaria di Pisa

Franco Cavalot, Azienda Ospedaliera Universitaria San Luigi Gonzaga di Orbassano (TO) e Università di Torino

Alessandra Dei Cas, Azienda Ospedaliera Universitaria e Università di Parma

Monia Garofolo, Azienda Ospedaliera Universitaria e Università di Pisa

Concetta Irace, Azienda Ospedaliera Universitario e Università di Catanzaro

Rosangela Lattanzio IRCCS Ospedale San Raffaele di Milano

Maria Masulli, Azienda Ospedaliera Universitaria e Università Federico II di Napoli

Annalisa Natalicchio, Azienda Ospedaliera Universitaria e Università di Bari

Giuseppe Penno, Azienda Ospedaliera Universitaria e Università di Pisa

Lorenzo Piemonti, IRCCS Ospedale San Raffaele di Milano

Massimo Porta, Azienda Ospedaliera Universitaria Città della Salute e della Scienza e Università di Torino

Elisabetta Salutini, Azienda USL3 di Pistoia

Vincenza Spallone, Azienda Ospedaliera Universitaria e Università di Roma Tor Vergata, Roma

Giovanni Targher, Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata e Università di Verona

Saula Vigili de Kreutzenberg, Azienda Ospedaliera e Università di Padova

Indice

1. Premessa
2. Cardiopatia Diabetica
3. Nefropatia Diabetica
4. Neuropatia Diabetica
5. Complicanze degli Arti Inferiori
6. Retinopatia Diabetica
7. Diabete Secondario

1. PREMESSA

Il presupposto da cui siamo partiti nella stesura di tale documento è che ogni anno si spendono 50 mln per esami inappropriati (1). I programmi di Governo e delle Regioni mirano a ridurre le prescrizioni di esami diagnostici, promuovendo una maggiore appropriatezza prescrittiva. Anche se le preoccupazioni a tal riguardo sono giustificate è altrettanto vero che un ripensamento su quello che si sta prescrivendo è doveroso in un momento in cui il bisogno di salute è insopprimibile ma le risorse sono limitate. L'ottimizzazione dei processi diagnostici e dei programmi terapeutici è assolutamente auspicabile al fine di poter cogliere le nuove opportunità diagnostiche e terapeutiche, senza eludere le raccomandazioni delle linee guida (2). La Società Italiana di Diabetologia (SID), da anni sta monitorando i flussi amministrativi (ricoveri ospedalieri, prescrizioni di esami e di farmaci) in oltre mezzo milione di persone con diabete (3). Emergono dati interessanti di come vengono assistiti gli italiani con la malattia e cosa costa curarli. La spesa è impressionante, soprattutto se il dato desunto dalle tariffe viene corretto per i costi reali (maggiori di quelli virtuali). La spesa è in larga parte attribuibile ai ricoveri ospedalieri, a loro volta causati dalle complicanze della malattia. Una parte di spesa (in base ai costi reali è circa il 10%, in base alle tariffe è circa il 15%) è però attribuibile agli esami di laboratorio e strumentali prescritti nel territorio da medici di famiglia e specialisti di tutte le discipline. L'analisi di queste prescrizioni documenta una frequente inappropriatezza. Per rispondere a tale esigenza la Società Italiana di Diabetologia ha recentemente pubblicato un documento sull'appropriatezza prescrittiva degli esami di laboratorio (1) e, consapevole che ottimizzare l'uso delle risorse è l'unico modo di poter garantire alle persone con diabete l'accesso all'innovazione in campo diagnostico e terapeutico, ha deciso di redigere un documento sull'appropriatezza delle prescrizioni degli esami strumentali alle persone con diabete principalmente in relazione alla diagnosi, allo screening e al monitoraggio delle complicanze diabetiche. L'obiettivo è fornire raccomandazioni solidamente sostenute da prove scientifiche sia ai colleghi diabetologi che agli specialisti in altre discipline e ai colleghi della medicina di famiglia. Il documento è sufficientemente sintetico e include la bibliografia essenziale a sostegno di ogni singola raccomandazione. Per classificare le raccomandazioni, così come previsto dal Sistema Nazionale delle Linee Guida (<http://www.snlg-iss.it/>), è stato utilizzato il classico approccio con indicazione del livello della prova scientifica (dove I è il valore più elevato) e della forza della raccomandazione (dove A è la maggiore in senso prescrittivo e E è la maggiore in senso non prescrittivo) (tabella 1). Il documento fa riferimento a tutti i più comuni esami strumentali che vengono richiesti per lo screening della cardiopatia, della nefropatia, della neuropatia, della retinopatia, del piede diabetico. Inoltre esamina quali esami è utile prescrivere per escludere la

diagnosi di un diabete secondario. In considerazione del fatto che le stime della SID indicano che la prescrizione di esami inappropriati nei diabetici italiani costa annualmente non meno di 50 milioni di euro (1), l'auspicio di questo documento è che una quota consistente delle risorse liberate con tale risparmio resti nell'area degli investimenti per le persone con diabete.

Bibliografia

1. Società Italiana di Diabetologia – Position Statement sull'appropriatezza nella prescrizione degli esami di laboratorio in diabetologia.
2. Associazione Medici Diabetologi e Società Italiana di Diabetologia – Standard italiani per la cura del diabete mellito 2014, BUP, Bologna 2014.
3. CINECA e Società Italiana di Diabetologia – Osservatorio ARNO Diabete, Rapporto 2015. Centauro Edizioni Scientifiche, Bologna, 2015.

Tabella 2 - Livelli di prova e forza delle raccomandazioni Livelli di prova / Prove di tipo	Livello delle raccomandazioni / Forza
I Prove ottenute da più studi clinici controllati randomizzati e/o da revisioni sistematiche di studi randomizzati	A L'esecuzione di quella particolare procedura o test diagnostico è fortemente raccomandata. Indica una particolare raccomandazione sostenuta da prove scientifiche di buona qualità, anche se non necessariamente di tipo I o II
II Prove ottenute da un solo studio randomizzato di disegno adeguato	B Si nutrono dei dubbi sul fatto che quella particolare procedura o intervento debba sempre essere raccomandata, ma si ritiene che la sua esecuzione debba essere attentamente considerata
III Prove ottenute da studi di coorte non randomizzati con controlli concorrenti o storici o loro meta-analisi	C Esiste una sostanziale incertezza a favore o contro la raccomandazione di eseguire la procedura o l'intervento
IV Prove ottenute da studi retrospettivi tipo caso-controllo o loro meta-analisi	D L'esecuzione della procedura non è raccomandata
V Prove ottenute da studi di casistica ("serie di casi") senza gruppo di controllo	E Si sconsiglia fortemente l'esecuzione della procedura
VI Prove basate sull'opinione di esperti autorevoli o di comitati di esperti come indicato in linee-guida o consensus conference o basate su opinioni dei membri del gruppo di lavoro responsabile di queste linee-guida	

2. CARDIOPATIA DIABETICA

ECG A RIPOSO

Raccomandazione	Livello della prova	Forza delle raccomandazioni
E' consigliabile che lo screening per la cardiopatia ischemica sia effettuato annualmente in tutte le persone con diabete, a partire dalla diagnosi del diabete.	III	A
La diagnostica strumentale iniziale si deve basare su esami semplici, poco costosi e facilmente accessibili come l'elettrocardiogramma (ECG). Un ECG basale deve essere eseguito annualmente in tutte le persone con diabete, indipendentemente dal livello di rischio cardiovascolare.	III	A

COMMENTO

L'approccio iniziale dello screening della cardiopatia ischemica deve procedere attraverso l'esecuzione di esami di I° livello, semplici e di costo limitato per poi passare ad una diagnostica più raffinata, maggiormente complessa e costosa ma più accurata (1,2).

Il primo esame da eseguire è l'ECG a riposo, poiché è l'esame più semplice ed economico, anche se è caratterizzato da una sensibilità diagnostica piuttosto bassa. Permette di identificare l'eventuale presenza di alterazioni suggestive di cardiopatia ischemica, quali una pregressa necrosi, un blocco di branca sinistro, alterazioni della ripolarizzazione ventricolare. La presenza di un'onda Q o di alterazioni del tratto S-T sono risultate significativamente associate a marcata positività della scintigrafia miocardica (SPECT) (3).

Un ECG a riposo indicativo di cardiopatia ischemica necessita di un approfondimento diagnostico mediante l'esecuzione di un'ecocardiografia basale. E' opportuno eseguire l'ECG a riposo annualmente, mentre l'ecocardiografia basale, se risulta normale, dovrebbe essere ripetuta secondo indicazione clinica (2).

Le alterazioni elettrocardiografiche di possibile ischemia possono essere classificate in maggiori e minori secondo il Codice Minnesota. Le alterazioni maggiori all'ECG comprendono la

presenza di onda Q (segno di infarto del miocardio) e le alterazioni del tratto S-T, entrambe richiedono un ulteriore approfondimento diagnostico (4).

In uno studio effettuato su 266 pazienti con diabete tipo 1, il 35% dei partecipanti presentava almeno un'alterazione dell'ECG e il 4,9% aveva un'alterazione definita maggiore. Al follow-up, il 44% dei pazienti sviluppava almeno una nuova alterazione elettrocardiografica (maggiore o minore) e in particolare il 13% ne sviluppava una maggiore, dimostrando quindi che lo sviluppo di alterazioni elettrocardiografiche è molto comune nei pazienti diabetici (5). I dati preliminari di un recente studio svolto dal Gruppo di Studio SID Diabete e Aterosclerosi, effettuato su 102 pazienti con diabete di tipo 2 seguiti per 3 anni, hanno mostrato che l'ECG anormale (qualunque alterazione maggiore o minore) è risultato il più forte predittore indipendente di ischemia miocardica silente (6).

Da questi dati emerge chiaramente l'utilità dell'ECG a riposo e l'indicazione a proseguire con esami di 2° livello in presenza di un ECG anormale.

Bibliografia

1. Standard italiani per la cura del diabete mellito 2016. Associazione Medici Diabetologi (AMD) – Società Italiana di Diabetologia (SID). (www.siditalia.it; www.standarditaliani.it).
2. SID, AMD, AMCO, ARCA, SIC, SISA. Consensus: screening e terapia della cardiopatia ischemica nel paziente diabetico. *Il Diabete* 2010;22:165-213.
3. Rajagopalan N, Miller TD, Hodge DO, et al. Identifying high-risk asymptomatic diabetic patients who are candidates for screening stress single-photon emission computed tomography imaging. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:43–49. DOI:10.1016/j.jacc.2004.06.078.
4. Prineas RJ, Crow RS, Zhang ZM. The Minnesota code manual of electrocardiographic findings: standards and procedures for measurement and classification. 2nd ed. London. Springer; 2010.
5. O'Neal WT, Lee KE, Soliman EZ, et al. Predictors of electrocardiographic abnormalities in type 1 Diabetes: the Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. *J Endocrinol Invest* 2016 Oct 20. DOI:10.1007/s40618-016-0564-z.
6. Vigili de Kreutzenberg S, Baroni M, Vitolo E, et al. La cardiopatia ischemica silente nel diabete tipo 2: applicazione dell'algoritmo diagnostico proposto dalla Consensus intersocietaria SID. Abstract XXVI Congresso Nazionale SID, Rimini, 04-07 Maggio 2016. *Il Diabete*, Suppl. 1 Maggio 2016.

ECG DA SFORZO

Raccomandazione	Livello della prova	Forza delle raccomandazioni
Tra gli esami funzionali, atti a ricercare un difetto di perfusione miocardica sotto stress, il primo esame da eseguire, per semplicità e costo, in assenza di controindicazioni, è l'ECG da sforzo.	VI	B

COMMENTO

Per ricercare l'ischemia miocardica inducibile nel paziente diabetico asintomatico l'esame più semplice ed economico è l'ECG registrato durante un test da sforzo (1). Per l'esecuzione di tale test il paziente deve essere in grado di sviluppare uno sforzo sufficiente a raggiungere la frequenza cardiaca diagnostica necessaria e non deve presentare alterazioni all'ECG basale che impediscono la sua interpretazione durante lo sforzo (per esempio, fibrillazione atriale, blocco di branca sinistro o ritardo della conduzione intraventricolare con QRS >0,12s, pre-eccitazione ventricolare, sottoslivellamento del tratto S-T >1 mm in condizioni basali, pace-maker) (2). La percentuale di pazienti non eleggibile o che non è in grado di eseguire un test diagnostico si aggira attorno al 30%. Tali soggetti necessitano di un diverso test da stress, ad esempio un test da stress farmacologico (3).

La sensibilità e specificità dell'ECG da sforzo rispetto al riscontro coronarografico di stenosi significative nella popolazione generale sono pari a 45-68% e 77-90%, rispettivamente (4,5); nella popolazione diabetica i dati sono limitati e suggeriscono una sensibilità del 52-71% e una specificità dell'80-84% (6, 7).

In un lavoro condotto su una popolazione generale di 18.964 soggetti senza coronaropatia nota, ma con ECG da sforzo al cicloergometrico indicativo di ischemia miocardica, i parametri che maggiormente hanno fornito indicazioni prognostiche sono stati la frequenza cardiaca, la deviazione assiale sinistra, il sottoslivellamento del tratto S-T e l'allungamento del QT (8). Il valore diagnostico del test può, inoltre, essere potenziato quando al sottoslivellamento S-T si associno altri parametri, quali una compromessa *heart rate recovery* (HRR); quest'ultima viene definita da una riduzione della frequenza cardiaca al primo minuto di recupero <12 battiti/m. Nel soggetto diabetico una HRR compromessa rappresenta un buon indicatore di disfunzione cardiaca autonoma (9). Inoltre, una HRR ridotta correla in modo significativo con un'alta prevalenza di risultati anormali o di alto rischio di cardiopatia ischemica dimostrata tramite SPECT miocardica con test da sforzo (10).

I pazienti diabetici che raggiungono durante lo sforzo una buona capacità di esercizio (≥ 5 METS e ≥ 10 METS) hanno un minore rischio di eventi cardiaci futuri, di entità simile ai soggetti non-diabetici (11, 12).

Nei pazienti diabetici asintomatici la combinazione della scintigrafia miocardica con un esame ECG sotto sforzo risulta efficace nel diagnosticare la presenza di stenosi coronariche con un alto valore predittivo per futuri eventi cardiovascolari (13). Tuttavia, poichè l'ECG da sforzo ha un buon valore predittivo negativo per gli eventi cardiaci (97%) ed è più conveniente, dovrebbe essere proposto come prima scelta (14).

Bibliografia

1. Standard italiani per la cura del diabete mellito 2016. Associazione Medici Diabetologi (AMD) – Società Italiana di Diabetologia (SID). (www.siditalia.it; www.standarditaliani.it).
2. SID,AMD, AMCO, ARCA, SIC, SISA. Consensus: screening e terapia della cardiopatia ischemica nel paziente diabetico. *Il Diabete* 2010;22:165-213.
3. Patel MR, Dehmer GJ, Hirshfeld JW et al. ACCF/SCAI/STS/AATS/AHA/ASNC 2009 Appropriateness Criteria for Coronary Revascularization A Report of the American College of Cardiology Foundation Appropriateness Criteria Task Force, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Thoracic Surgeons, American Association for Thoracic Surgery, American Heart Association, and the American Society of Nuclear Cardiology. *Circulation* 2009;119:1330-1352. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.191768.
4. Djaber R, Beishuizen ED, Pereira AM, et al. Non-invasive cardiac imaging techniques and vascular tools for the assessment of cardiovascular disease in type 2 diabetes mellitus. *Diabetologia* 2008;51:1581–1593. DOI: 10.1007/s00125-008-1062-4.
5. Task Force Members, Montalescot G, Sechtem U, et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2013;34(38):2949-3003. DOI: 10.1093/eurheartj/eh296.
6. Bacci S, Villella M, Villella A, et al. Screening for silent myocardial ischaemia in type 2 diabetic patients with additional atherogenic risk factors: applicability and accuracy of the exercise stress test. *Eur J Endocrinol* 2002;147:649–654.
7. Lee DP, Fearon WF, Froelicher VF. Clinical utility of the exercise ECG in patients with diabetes and chest pain. *Chest* 2001;119(5):1576-81.

8. Gorodeski EZ, Ishwaran H, Blackstone EH, et al. Quantitative electrocardiographic measures and long-term mortality in exercise test patients with clinically normal resting Electrocardiogram. *Am Heart J* 2009;158(1):61-70.e1. DOI: 10.1016/j.ahj.2009.04.015.
9. Gibbons RJ, Balady GJ, Bricker JT et al. ACC/AHA 2002 guideline update for exercise testing: summary article. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Update the 1997 Exercise Testing Guidelines). American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Committee to Update the 1997 Exercise Testing Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2002;40(8):1531-40.
10. Gera N, Taillon LA, Ward RP. Usefulness of abnormal heart rate recovery on exercise stress testing to predict high-risk findings on single-photon emission computed tomography myocardial perfusion imaging in men. *Am J Cardiol* 2009;103(5):611-4. DOI: 10.1016/j.amjcard.2008.11.004.
11. Padala SK, Ghatak A, Padala S, et al. Cardiovascular risk stratification in diabetic patients following stress single-photon emission-computed tomography myocardial perfusion imaging: the impact of achieved exercise level. *J Nucl Cardiol* 2014;21(6):1132-43. DOI: 10.1007/s12350-014-9986-1.
12. Bourque JM, Holland BH, Watson DD, et al. Achieving an exercise workload of ≥ 10 metabolic equivalents predicts a very low risk of inducible ischemia: does myocardial perfusion imaging have a role? *J Am Coll Cardiol* 2009;54(6):538-45. DOI: 10.1016/j.jacc.2009.04.042.
13. Gibson RS. The diagnostic and prognostic value of exercise electrocardiography in asymptomatic subjects and stable symptomatic patients. *Curr Opin Cardiol* 1991;6(4):536-46.
14. Cosson E, Paycha F, Paries J, et al. Detecting silent coronary stenoses and stratifying cardiac risk in patients with diabetes: ECG stress test or exercise myocardial scintigraphy? *Diabet Med* 2004;21:342–348. DOI: 10.1111/j.1464-5491.2004.01157.x.

ECG HOLTER

Raccomandazione	Livello della prova	Forza delle raccomandazioni
Il valore diagnostico dell'ECG Holter nella cardiopatia ischemica asintomatica è assai limitato. Questo test non può essere considerato come metodica di screening della cardiopatia ischemica nel paziente diabetico.	III	D

COMMENTO

L'ECG dinamico secondo Holter (EH) è una metodica diagnostica funzionale non invasiva che, nell'approccio tradizionale, consente di monitorare l'attività elettrica del cuore durante un intervallo di tempo più o meno lungo, solitamente 24-48 ore. L'EH permette di definire la frequenza e la durata degli episodi di ischemia miocardica transitoria attraverso il rilevamento e l'analisi delle alterazioni del tratto ST (1).

Le principali linee guida sull'impiego dell'EH nella diagnostica dell'ischemia miocardica sono state pubblicate da AHA/ACC nel 1999 (update 2002). L'utilizzo dell'EH nello screening del paziente asintomatico è considerato indicazione di classe III (2). Esistono numerose evidenze a supporto del valore prognostico della frequenza e della durata di una ischemia miocardica silente identificate con l'EH nei soggetti con malattia coronarica nota, evento coronarico acuto recente o recente intervento chirurgico (3,4).

L'impiego dell'EH nella diagnostica della cardiopatia ischemica asintomatica presenta, invece, poche evidenze a favore ed il ruolo dell'ischemia silente documentata tramite EH come possibile fattore prognostico negativo è tuttora oggetto di studio. La prevalenza dell'ischemia miocardica silente nei pazienti diabetici è compresa fra il 35% e il 58% negli studi che hanno utilizzato l'EH (5,6). L'ischemia miocardica transitoria è definita dalla presenza di episodi di sottoslivellamento del tratto ST (orizzontale o ascendente) $>0,1$ mV, di appropriata durata (7).

La sensibilità dell'EH nell'identificare la cardiopatia ischemica è bassa, con un range variabile tra il 19% e il 62% (7,8). La specificità, rispetto all'angiografia coronarica, va dal 54% al 92% (7). Alcune evidenze non mostrano un vantaggio nell'uso dell'EH nel discriminare popolazioni di pazienti con maggiore o minore estensione di malattia coronarica all'angiografia (9). Se si stratificano i pazienti in categorie di rischio (basso, moderato ed alto) sulla base sia delle alterazioni ischemiche, sia di quelle aritmiche rilevate all'EH, risulta che l'incidenza di eventi cardiovascolari è maggiore nelle classi ad alto rischio, e che la prognosi è peggiore (1).

Esistono evidenze che dimostrano come episodi frequenti di ischemia transitoria riscontrati con l'EH predicono un'aumentata incidenza di eventi coronarici in pazienti con cardiopatia ischemica nota (6), ma anche in pazienti asintomatici senza cardiopatia nota (10).

Appare giustificato l'impiego dell'ECG Holter nel paziente diabetico asintomatico in presenza di limitazioni all'esecuzione dell'ECG da sforzo, ad esempio nei che non sono soggetti in grado di eseguire esercizio fisico e con un ECG basale normale (1). Tuttavia, è raro che un paziente che non presenti modifiche del tratto ST al test da sforzo mostri evidenze di ischemia al monitoraggio EH e solo il 25-30% dei soggetti con test da sforzo positivo presenta evidenze di ischemia all'EH (2).

Pertanto, nei pazienti asintomatici con sospetta cardiopatia ischemica che siano in grado di eseguire una prova da sforzo, il monitoraggio EH non è considerato una metodica di screening (11).

Bibliografia

1. Nakao YM, Ueshima K, Nohara R, et al. Holter monitoring for the screening of cardiac disease in diabetes mellitus: the non-invasive Holter monitoring observation of new cardiac events in diabetics study. *Diab Vasc Dis Res* 2015;12(6):396–404. DOI: 10.1177/1479164115595523.
2. Crawford MH, Bernstein SJ, Deedwania PC, et al. ACC/AHA guidelines for ambulatory electrocardiography: executive summary and recommendations. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on practice guidelines (committee to revise the guidelines for ambulatory electrocardiography). *Circulation* 1999;100: 886–893.
3. Landesberg G, Luria MH, Cotev S et al. Importance of long-duration postoperative ST-segment depression in cardiac morbidity after vascular surgery. *Lancet* 1993;341:715–719.
4. Gibson CM, Morrow DA, Murphy SA, et al. A randomized trial to evaluate the relative protection against post-percutaneous coronary intervention microvascular dysfunction, ischemia, and inflammation among antiplatelet and antithrombotic agents: the PROTECT-TIMI-30 trial. *J Am Coll Cardiol* 2006;47(12):2364-2373. DOI: 10.1016/j.jacc.2005.12.077.
5. Chiariello M, Indolfi C, Cotecchi MR, et al. Asymptomatic transient ST changes during ambulatory ECG monitoring in diabetic patients. *Am Heart J* 1985;110(3):529-34.
6. Aronow WS, Mercado AD, Epstein S. Prevalence of silent myocardial ischemia detected by 24-hour ambulatory electrocardiography, and its association with new coronary events at 40-month follow-up in elderly diabetic and nondiabetic patients with coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1992;69(5):555-6.
7. Djaberi R, Beishuizen E, Pereira A, et al. Non-invasive cardiac imaging techniques and vascular tools for the assessment of cardiovascular disease in type 2 diabetes mellitus. *Diabetologia* 2008;51(9):1581-93. DOI: 10.1007/s00125-008-1062-4.
8. Crawford MH, Mendoza CA, Orouke RA, et al. Limitations of continuous ambulatory electrocardiogram monitoring for detecting coronary artery disease. *Ann Intern Med* 1978;89(1):1-5.
9. Caracciolo EA, Chaitman BR, Forman SA et al. Diabetics with coronary disease have a prevalence of asymptomatic ischemia during exercise treadmill testing and ambulatory ischemia monitoring similar to that of nondiabetic patients. An ACIP database study. ACIP Investigators. Asymptomatic Cardiac Ischemia Pilot Investigators. *Circulation* 1996;93:2097–2105.
10. Sajadieh A, Nielsen OW, Rasmussen V, et al. Prevalence and prognostic significance of daily-

life silent myocardial ischaemia in middle-aged and elderly subjects with no apparent heart disease. Eur Heart J 2005;26:1402–1409. DOI: 10.1093/eurheartj/ehi169.

11. Kadish AH, Buxton AE, Kennedy HL, et al. ACC/ AHA clinical competence statement on electrocardiography and ambulatory electrocardiography. A report of the ACC/AHA/ACP-ASIM Task Force on Clinical Competence (ACC/AHA Committee to Develop a Clinical Competence Statement on Electrocardiography and Ambulatory Electrocardiography). J Am Coll Cardiol 2001;38:2091-2100.

ECOCARDIOGRAFIA COLOR-DOPPLER TRANS-TORACICA A RIPOSO

Raccomandazione	Livello della prova	Forza delle raccomandazioni
L'ecocardiografia color-doppler a riposo è una metodica di screening della cardiopatia ischemica silente nel paziente diabetico. E' indicata in tutti i diabetici tipo 2 entro 3 anni dalla diagnosi di diabete e nei diabetici tipo 1 di età >40 anni o con complicanze microvascolari.	III	A

COMMENTO

L'ecocardiografia color-doppler (ecocardiogramma trans-toracico) è un esame di imaging cardiaco non invasivo che consente la quantificazione delle dimensioni e della funzione delle camere cardiache, in tempo reale e di facile disponibilità (strumenti portatili). Si avvale inoltre di modalità diagnostiche complementari, tra cui il Doppler tissutale (TDI, *tissue Doppler imaging*) e l'ecocardiografia bidimensionale (2D) "speckle-tracking". Per la standardizzazione della metodica e i valori normali si rimanda alle linee-guida dell'American Echocardiography Society (1). Negli ultimi anni sono state utilizzate anche l'ecocardiografia tridimensionale (3DE) e l'imaging di deformazione del miocardio, che permettono di identificare marcatori funzionali precoci di disfunzione sia diastolica sia sistolica nel paziente diabetico, in assenza di cardiopatia clinicamente rilevabile (2). Queste metodiche non rappresentano attualmente approcci diagnostici routinari.

Oltre a rilevare alterazioni della cinetica della parete ventricolare, espressione di ischemia e necrosi, l'ecocardiografia può evidenziare alterazioni cardiache che nel paziente diabetico hanno un

ruolo predittivo nei confronti di morte ed eventi cardiovascolari, quali l'ipertrofia ventricolare sinistra (3), l'ingrandimento atriale sinistro (4), la disfunzione diastolica. L'ecocardiografia è in grado di evidenziare alterazioni funzionali e strutturali tipiche della cardiomiopatia diabetica (5-7), tra cui la disfunzione diastolica, che, valutata mediante Tissue Doppler Imaging (TDI) in assenza di altre cause, rappresenta uno dei marcatori precoci di cardiomiopatia diabetica (8).

Un parametro ecocardiografico che si è recentemente dimostrato un buon predittore di ischemia silente in pazienti diabetici tipo 2 asintomatici è l'indice di Performance Miocardica o Tei index" (somma del tempo di contrazione isovolumetrica e del tempo di rilasciamento isovolumetrico diviso il tempo di eiezione del ventricolo sinistro) che riflette la funzione ventricolare sia sistolica che diastolica, mentre non sembrano discriminanti gli altri parametri ecocardiografici classici (9).

L'esecuzione di un ecocardiogramma a riposo è raccomandata nel paziente diabetico tipo 2 entro 3 anni dalla diagnosi di diabete (10). Anche nel paziente diabetico tipo 1 asintomatico è stata evidenziata una disfunzione ventricolare all'ecocardiografia, suggerendo l'utilità di tale esame nei pazienti di età >40 anni o con complicanza microangiopatica (11,12).

Bibliografia

1. Lang RM, Badano L, Mor-Avi V, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr.* 2015;28:1-39. DOI: 10.1016/j.echo.2014.10.003.
2. Wang I, Marwick TH. Update on Echocardiographic Assessment in Diabetes Mellitus. *Curr Cardiol Rep* 2016;18:85. DOI: 10.1007/s11886-016-0759-0.
3. Cioffi G, Rossi A, Zoppini G, et al. Inappropriate left ventricular mass independently predicts cardiovascular mortality in patients with type 2 diabetes. *Int J Cardiol* 2013;168:4953-6. DOI: 10.1016/j.ijcard.2013.07.145.
4. Poulsen MK, Dahl JS, Henriksen JE, et al. Left atrial volume index: relation to long-term clinical outcome in type 2 diabetes. *J Am Coll Cardiol* 2013;62:2416-21. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.08.1622.
5. Fang ZY, Yuda S, Anderson V, et al. Echocardiographic detection of early diabetic myocardial disease. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:611-7.
6. Pham I, Cosson E, Nguyen MT, et al. Evidence for a specific diabetic cardiomyopathy: an observational retrospective echocardiographic study in 656 asymptomatic type 2 diabetic patients. *Int J Endocrinol* 2015;2015:743503. DOI: 10.1155/2015/743503.
7. Galderisi M. Diastolic dysfunction and diabetic cardiomyopathy: evaluation by doppler

echocardiography. J Am Coll Cardiol 2006;48:1548–51. DOI: 10.1016/j.jacc.2006.07.033.

8. Ernande L, Bergerot C, Rietzschel ER, et al. Diastolic dysfunction in patients with type 2 diabetes mellitus: Is it really the first marker of diabetic cardiomyopathy? J Am Soc Echocardiogr 2011;24:1268–75. DOI: 10.1016/j.echo.2011.07.017.

9. Al-Daydamony MM, El-Tahlawi MA, Shawky A. Can myocardial performance index predict the presence of silent ischemia in asymptomatic type 2 diabetic patients? Echocardiography 2016;33(12):1823-1827. DOI: 10.1111/echo.13359.

10. Standard italiani per la cura del diabete mellito 2016. Associazione Medici Diabetologi (AMD) – Società Italiana di Diabetologia (SID). (www.siditalia.it; <http://www.standarditaliani.it>).

11. Wai B, Patel SK, Ord M, et al. Prevalence, prediction and evolution of echocardiographically defined cardiac abnormalities in adults with type 1 diabetes: an observational cohort study. J Diabetes Complications 2014;28(1):22-8. DOI: 10.1016/j.jdiacomp.2013.09.013.

12. Jensen MT, Sogaard P, Andersen HU, et al. Prevalence of systolic and diastolic dysfunction in patients with type 1 diabetes without known heart disease: the Thousand & 1 Study. Diabetologia 2014;57:672-80. DOI: 10.1007/s00125-014-3164-5.

ECOCARDIOGRAFIA COLOR-DOPPLER TRANS-TORACICA DA STRESS

Raccomandazione	Livello della prova	Forza delle raccomandazioni
L'ecocardiografia color-doppler da stress è una metodica di screening della cardiopatia ischemica nel paziente diabetico, indicata solo in presenza di elevata probabilità pre-test di cardiopatia ischemica.	VI	B

COMMENTO

L'ecocardiografia da stress ('eco-stress') è uno dei test funzionali che trova indicazione nello screening della cardiopatia ischemica silente nel paziente diabetico (1). L'eco-stress prevede l'acquisizione di immagini eco-doppler in condizioni basali e dopo uno stress, rappresentato o da esercizio fisico (2) o da stimolo farmacologico, ovvero infusione endovenosa di adenosina, dipiridamolo o dobutamina. Il test farmacologico è solitamente il più utilizzato e preferito nel paziente diabetico, dal momento che alcuni pazienti non sono in grado di eseguire uno sforzo fisico adeguato.

L'adenosina e il dipiridamolo, che sono solitamente preferiti per la migliore tollerabilità e

per l'effetto più prolungato, determinano vasodilatazione delle coronarie sane, sottraendo sangue per "effetto furto" ai vasi stenotici, provocando pertanto ischemia nelle aree interessate. La dobutamina è un farmaco che induce aumento della frequenza e della contrattilità cardiaca, provocando un incremento del consumo miocardico di ossigeno. L'eco-stress con dobutamina mostra la migliore associazione tra sensibilità (81%) e specificità (85%) nella diagnosi di coronaropatia dei soggetti diabetici (3).

L'eco-stress rappresenta forse la migliore opzione diagnostica funzionale, per la sua sensibilità (che è superiore a quella dell'ECG da sforzo e sovrapponibile a quella della scintigrafia miocardica), per la sua elevata specificità e per la mancata esposizione del paziente a radiazioni ionizzanti. Un eco-stress positivo ha valore prognostico simile nei pazienti diabetici e non-diabetici, oltre ad essere un importante predittore di mortalità in entrambe le popolazioni (4-5). Al contrario, un eco-stress negativo ha minore valore prognostico nel paziente diabetico rispetto al non diabetico (6).

Nel paziente diabetico, un eco-stress con dipiridamolo negativo ha un valore predittivo positivo nei successivi 12 mesi e pertanto, dopo tale periodo ed in base al quadro clinico, dovrebbe essere valutata l'eventuale sua ripetizione (7).

Nel diabete l'eco-stress è un esame efficace per la stratificazione del rischio. Circa 1/3 dei pazienti con distribuzione multi-vasale delle alterazioni della cinetica parietale durante sforzo fisico sperimenta morte cardiaca o infarto del miocardio durante i 3 anni successivi al test (8). Una significativa parte di pazienti con diabete non è in grado di eseguire uno test da sforzo a causa dell'elevata prevalenza di vasculopatia e neuropatia periferiche. Questi pazienti generalmente rappresentano una popolazione a rischio molto elevato di cardiopatia ischemica. L'eco-stress con dobutamina si è dimostrato in grado di fornire utili informazioni prognostiche (9-11).

In corso di eco-stress può essere valutata la riserva di flusso coronarico (CFR), un parametro indicativo di disfunzione della circolazione coronarica. Il metodo indiretto rileva la comparsa di alterazioni contrattili, spia di ridotta CFR durante stress farmacologico (dipiridamolo), mentre il metodo diretto si avvale del campionamento del flusso coronarico mediante doppler pulsato (PW) a diversi livelli della discendente anteriore, della circonflessa e della coronaria destra, in particolari proiezioni. In presenza di stenosi coronarica significativa, la CFR si riduce, ovvero il suo incremento sarà inferiore di due volte rispetto al valore basale. Una CFR ridotta in presenza di coronarie indenni da stenosi è indicativa di alterazioni vascolari del microcircolo.

Va infine sottolineato che una coronaropatia significativa accertata all'angiografia coronarica si conferma in una percentuale tra il 40-60% di pazienti diabetici con test cardiaco funzionale positivo (12).

Bibliografia

1. Standard italiani per la cura del diabete mellito 2016. Associazione Medici Diabetologi (AMD) – Società Italiana di Diabetologia (SID) (www.siditalia.it; www.standarditaliani.it).
2. Oliveira JLM, Barreto-Filho JAS, Oliveira CRP, et al. Prognostic value of exercise echocardiography in diabetic patients. *Cardiovascular Ultrasound* 2009;7:24. DOI: 10.1186/1476-7120-7-24.
3. Elhendy A, van Domburg RT, Poldermans D, et al. Safety and feasibility of dobutamine-atropine stress echocardiography for the diagnosis of coronary artery disease in diabetic patients unable to perform an exercise stress test. *Diabetes Care* 1998;21:1797-1802.
4. Cortigiani L, Borelli L, Raciti M, et al. Prediction of Mortality by Stress Echocardiography in 2835 Diabetic and 11305 Nondiabetic Patients. *Circ Cardiovasc Imaging* 2015;8:e002757. DOI: 10.1161/CIRCIMAGING.114.002757.
5. Bigi R, Desideri A, Cortigiani L, et al. Stress echocardiography for risk stratification of diabetic patients with known or suspected coronary artery disease. *Diabetes Care* 2001;24(9):1596-1601.
6. Cortigiani L, Bigi R, Sicari R, et al. Comparison of prognostic value of pharmacologic stress echocardiography in chest pain patients with versus without diabetes mellitus and positive exercise electrocardiography. *Am J Cardiol* 2007;100:1744 -1749. DOI: 10.1016/j.amjcard.2007.07.026.
7. Baroncini LAV, Borsoi R, BéguéVidal ME, et al. Assessment of dipyridamole stress echocardiography for risk stratification of diabetic patients. *Cardiovascular Ultrasound* 2015;13:35. DOI: 10.1186/s12947-015-0030-7.
8. Elhendy A, Arruda A, Mahoney D, et al. Prognostic stratification of diabetic patients by exercise echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:1551-7.
9. Chaowalit N, Arruda A, McCully R, et al. Dobutamine stress echocardiography in patients with diabetes mellitus: enhanced prognostic prediction using a simple risk score. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:1029-36. DOI: 10.1016/j.jacc.2005.10.048.
10. Sozzi F, Elhendy A, Roelandt J. Prognostic value of dobutamine stress echocardiography in patients with diabetes. *Diabetes Care* 2003;26:1074-8. 188.
11. Marwick T, Case C, Sawada S, et al. Use of stress echocardiography to predict mortality in patients with diabetes and known or suspected coronary artery disease. *Diabetes Care* 2002;25:1042-8.
12. BautersC, Lemesle G. Screening for asymptomatic coronary artery disease in patients with diabetes mellitus: A systematic review and metaanalysis of randomized trials. *BMC Cardiovascular Disorders* 2016;16:90. DOI 10.1186/s12872-016-0256-9.

SCINTIGRAFIA MIOCARDICA (SPECT) A RIPOSO E DA STRESS

Raccomandazione	Livello della prova	Forza delle raccomandazioni
La scintigrafia miocardica da stress è una metodica di screening della cardiopatia ischemica nel paziente diabetico, indicata in presenza di elevata probabilità pre-test di cardiopatia ischemica, da utilizzare qualora il paziente abbia eseguito un ECG da sforzo risultato non ben interpretabile oppure in caso di ECG da sforzo non diagnostico.	I	A
Quando possibile, lo stress fisico eseguito ad esempio con cicloergometro è da preferire a quello farmacologico, che invece va riservato al paziente incapace di eseguire uno sforzo massimale.	IV	B

COMMENTO

La tomografia computerizzata ad emissione di fotone singolo (SPECT) è una metodica non invasiva per lo studio della perfusione miocardica tramite la visualizzazione scintigrafica del muscolo cardiaco, in cui sia distribuito e concentrato un radiofarmaco somministrato per via venosa periferica. I traccianti radioattivi più comunemente impiegati sono il tecnezio-99m (sestaMIBI e Tetrofosmin) ed il tallio-201. In Italia i traccianti tecneziati hanno largamente sostituito il tallio, in quanto essendo dotati di una maggiore energia consentono una migliore visualizzazione delle immagini con minore attenuazione ed una minore esposizione radioattiva (circa la metà rispetto al tallio). Ma una differenza importante tra i due traccianti riguarda la cinetica, che permette la valutazione della frazione di eiezione e dei volumi del ventricolo sinistro, nonché quella dell'ispessimento sistolico regionale.

La SPECT può essere eseguita sia a riposo sia sotto sforzo ergometrico o stimolo farmacologico. La SPECT a riposo non è un esame che trova indicazione nello screening della cardiopatia ischemica ma può essere di aiuto nella stratificazione del rischio in quanto permette l'individuazione di aree di necrosi pregressa. La SPECT da sforzo, che è comunque sempre preceduta da uno studio a riposo, è invece uno strumento molto utile nello screening della cardiopatia ischemica nel paziente diabetico (1-3), perché permette di identificare la presenza di ischemia miocardica e di quantificare le aree interessate.

La SPECT da sforzo fisico su cicloergometro o treadmill ha un'elevata sensibilità (73-92%) ma una specificità lievemente minore (63-87%) rispetto all'eco-stress (4-5). Laddove possibile, è preferibile utilizzare il test da sforzo fisico, in quanto consente una riproduzione più fisiologica dell'ischemia e una valutazione della sintomatologia. Tuttavia, quando il paziente è incapace di eseguire uno sforzo massimale può essere utilizzato lo stress farmacologico. Lo stress farmacologico può essere effettuato con farmaci inotropi quali la dobutamina, che aumenta il consumo miocardico di ossigeno e simula gli effetti dell'esercizio fisico o con farmaci vasodilatatori, come l'adenosina e il dipiridamolo, che riducono la perfusione, ed inducono pertanto ischemia nei territori irrorati da arterie coronarie stenotiche emodinamicamente significative (fenomeno di "furto"). Il potere diagnostico della scintigrafia perfusionale da stress farmacologico è superiore rispetto allo sforzo fisico: la sensibilità e la specificità per la presenza di cardiopatia ischemica sono rispettivamente del 90-91% e del 75-84% (4-5).

Nel complesso, l'ecocardiografia da stress e la SPECT da stress trovano applicazioni simili e la scelta dell'una o dell'altra metodica dipende per lo più dalle strutture locali e dall'abilità degli operatori. Studi di confronto tra SPECT ed ecocardiogramma da stress hanno dimostrato una maggiore sensibilità della SPECT nella diagnosi della malattia coronarica, ma una minore specificità (6). L'ecocardiografia da stress presenta il vantaggio di offrire un'analisi più esaustiva della funzione e dell'anatomia cardiaca. Tuttavia, almeno il 5-10% dei pazienti presenta una finestra ecocardiografica inadeguata.

I vantaggi della SPECT sono un'elevata riproducibilità ed una minore dipendenza dall'operatore, mentre i limiti di questa metodica sono l'esposizione a radiazioni ionizzanti e i costi superiori. In generale, lo stress farmacologico è ben tollerato dai pazienti e gli effetti collaterali gravi sono rari (7). Beta bloccanti, calcio-antagonisti e nitrati devono essere sospesi almeno 24 ore prima del test, perché questi farmaci riducono la sensibilità diagnostica.

Le linee guida nazionali ed internazionali (1-3) riconoscono il ruolo della SPECT da stress come indagine utile nello screening della cardiopatia ischemica, anche nel paziente diabetico. Un'analisi di studi che hanno incluso sia soggetti diabetici che non diabetici dimostra che una SPECT da stress normale si associa ad una percentuale di eventi cardiovascolari < 1% per anno (8). Anche nei soggetti diabetici è stato dimostrato che l'estensione e la severità del danno ischemico rilevato con SPECT positiva, predice il rischio di eventi coronarici sia a breve che a lungo termine (9-11). In soggetti diabetici sottoposti a SPECT con Tallio 201, i pazienti con meno di due difetti di perfusione avevano un rischio annuale di eventi cardiovascolari maggiori del 5,2% mentre tale rischio era pari al 23,3% nei soggetti con più di 2 difetti di perfusione (9).

I pazienti diabetici asintomatici hanno una prevalenza di anomalie di perfusione alla SPECT che è

aumentata rispetto ai soggetti non diabetici: circa 1 su 5 ha esame SPECT da stress positivo (12). Questo suggerirebbe la necessità di uno screening esteso a tutti i pazienti diabetici asintomatici con esame SPECT da stress. Nello studio DIAD, che ha confrontato uno screening non selettivo con SPECT da stress (con adenosina) vs. un non screening, in una coorte di 1123 diabetici tipo 2 asintomatici per cardiopatia ischemica, è stato documentato che il tasso degli eventi cardiaci non era ridotto nei pazienti sottoposti a screening con SPECT da stress rispetto a quelli non sottoposti a screening, durante un follow-up di 5 anni; va peraltro sottolineato che nonostante gli eventi registrati fossero complessivamente poco numerosi (0.6% per anno), essi risultavano maggiori nei pazienti con SPECT “ad alto rischio” rispetto a SPECT negativa o con piccoli difetti di perfusione (2,4% vs 0,4% per anno; $P=0,001$) (13). Pertanto, sebbene lo screening identifichi chiaramente un gruppo di pazienti a più elevato rischio, esso non offre un reale vantaggio clinico rispetto alla routine (DIAD3).

Bibliografia

1. Standard italiani per la cura del diabete mellito 2016. Associazione Medici Diabetologi (AMD) – Società Italiana di Diabetologia (SID).
2. Fihn SD, Gardin JM, Abrams J et al. 2012 ACCF/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS Guideline for the Diagnosis and Management of Patients With Stable Ischemic Heart Disease: Executive Summary A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, and the American College of Physicians, American Association for Thoracic Surgery, Preventive Cardiovascular Nurses Association, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *Circulation* 2012;126:3097-3137. DOI: 10.1161/CIR.0b013e3182776f83.
3. Task Force Members¹, Montalescot G, Sechtem U et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2013;34(38):2949-3003. doi: 10.1093/eurheartj/ehs296.
4. Heijenbroek-Kal MH, Fleischmann KE, Hunink MG. Stress echocardiography, stress single-photon-emission computed tomography and electron beam computed tomography for the assessment of coronary artery disease: a meta-analysis of diagnostic performance. *Am Heart J* 2007;154:415-423. DOI: 10.1016/j.ahj.2007.04.061.
5. Higgins JP, Williams G, Nagel JS, et al. Left bundle-branch block artifact on single photon emission computed tomography with technetium Tc 99m (Tc-99m) agents: mechanisms and a

method to decrease false-positive interpretations. *Am Heart J* 2006;152:619 – 626. DOI: 10.1016/j.ahj.2006.06.009.

6. Schinkel AFL, Bax JJ, Geleijnse ML, et al. Non-invasive evaluation of ischaemic heart disease: myocardial perfusion imaging or stress echocardiography. *Eur Heart J* 2003;24:789–800.

7. Underwood SR, Anagnostopoulos C, Cerqueira M, et al. Myocardial perfusion scintigraphy: the evidence. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2004;31:261–291. DOI:10.1007/s00259-003-1344-5.

8. Iskander S, Iskandrian AE. Risk assessment using single-photon emission computed tomographic technetium-99 m sestamibi imaging. *J Am Coll Cardiol* 1998;32:57–62. DOI: 10.1007/s12325-016-0399-1.

9. Felsher J, Meissner MD, Hakki AH, et al. Exercise thallium imaging in patients with diabetes mellitus. Prognostic implications. *Arch Intern Med* 1987;147:313–317.

10. Hachamovitch R, Berman DS, Shaw LJ, et al. Incremental prognostic value of myocardial perfusion single photon emission computed tomography for the prediction of cardiac death: differential stratification for risk of cardiac death and myocardial infarction. *Circulation* 1998;97:535–543.

11. Rajagopalan N1, Miller TD, Hodge DO, et al. Identifying high-risk asymptomatic diabetic patients who are candidates for screening stress single-photon emission computed tomography imaging. *J Am Coll Cardiol* 2005;45(1):43-9. DOI: 10.1016/j.jacc.2004.06.078.

12. Miller TD, Rajagopalan N, Hodge DO, et al. Yield of stress single-photon emission computed tomography in asymptomatic patients with diabetes. *Am Heart J* 2004;147:890–6. DOI: 10.1016/j.ahj.2003.08.015.

13. Young LH, Wackers FJ, Chyun DA, et al.; DIAD Investigators. Cardiac outcomes after screening for asymptomatic coronary artery disease in patients with type 2 diabetes: the DIAD study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2009;301(15):1547-55. DOI: 10.1001/jama.2009.476.

TOMOGRAFIA COMPUTERIZZATA CORONARICA

Raccomandazione	Livello della prova	Forza delle raccomandazioni
La Tomografia Computerizzata (TC) coronarica non è raccomandata come metodica di screening della cardiopatia ischemica in soggetti asintomatici con diabete mellito, ma la sua esecuzione può essere	II	B

considerata per la valutazione del rischio cardiovascolare in pazienti con una probabilità pre-test bassa-intermedia.		
---	--	--

COMMENTO

La TC coronarica è una metodica non invasiva che viene utilizzata per la valutazione della presenza, localizzazione ed estensione di eventuali calcificazioni delle coronarie (cosiddetto “*calcium score*” coronarico), senza l’impiego di mezzo di contrasto. Con questa metodica l’acquisizione delle immagini avviene in maniera sincronizzata con il tracciato elettrocardiografico, per cui la qualità diagnostica può non risultare accettabile in pazienti con fibrillazione atriale ad alta frequenza o con extrasistolia frequente.

Lo scopo principale di questo esame è la valutazione del “*calcium score*” coronarico, che è noto essere maggiormente prevalente ed esteso nei pazienti diabetici rispetto ai non diabetici (1). La quantità di calcio coronarico rappresenta un marker consolidato di aterosclerosi e in diversi studi prospettici è risultata anche un valido predittore di aumentato rischio di futuri eventi cardiovascolari (2), sia nella popolazione generale sia nella popolazione diabetica (3). La valutazione del calcio coronarico, inoltre, incrementa il valore predittivo dei classici fattori di rischio cardiovascolare per patologia coronarica in soggetti diabetici asintomatici (4). Un valore di Agatston calcium score >10 in pazienti diabetici tipo 2 predice la mortalità per tutte le cause e gli eventi cardiovascolari con una alta sensibilità ma bassa specificità (5). Il potere predittivo positivo è comunque maggiore nei diabetici rispetto ai non diabetici (6,7). Il reale vantaggio di questa metodica è l’altissimo potere predittivo negativo di eventi cardiovascolari che è pari al 98-100%, potendo rappresentare, pertanto, un valido strumento per individuare i pazienti diabetici a più basso rischio di eventi futuri, ovvero con una probabilità pre-test bassa-intermedia (8,9).

Tuttavia, la valutazione del “*calcium score*” coronarico è gravata da costi elevati e dalla limitata disponibilità della metodica. I limiti maggiori di tale metodica sono rappresentati dalla mancata identificazione della composizione della placca aterosclerotica e dal rischio biologico associato alla dose di radiazione somministrata (~1 mSv) che, seppur ridotta con le tecnologie più recenti, non è trascurabile.

La misurazione del “*calcium score*” coronarico non è applicabile nel contesto diagnostico della cardiopatia ischemica in pazienti diabetici asintomatici, mentre può essere considerata nell’ambito della stratificazione del rischio coronarico in pazienti diabetici a rischio intermedio-basso come guida per intraprendere eventuali ulteriori indagini diagnostiche (10).

Bibliografia

1. Schurgin S, Rich S, Mazzone T. Increased prevalence of significant coronary artery calcification in patients with diabetes. *Diabetes Care* 2001;24(2):335-8.
2. Folsom AR, Kronmal RA, Detrano RC, et al. Coronary artery calcification compared with carotid intima-media thickness in the prediction of cardiovascular disease incidence: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Arch Intern Med* 2008;168(12):1333-9. DOI: 10.1001/archinte.168.12.1333.
3. Anand DV, Lim E, Hopkins D, et al. A Risk stratification in uncomplicated type 2 diabetes: prospective evaluation of the combined use of coronary artery calcium imaging and selective myocardial perfusion scintigraphy. *Eur Heart J* 2006;27(6):713-21. DOI: 10.1093/eurheartj/ehi808.
4. Elkeles RS, Godsland IF, Feher MD, et al. PREDICT Study Group. Coronary calcium measurement improves prediction of cardiovascular events in asymptomatic patients with type 2 diabetes: the PREDICT study. *Eur Heart J* 2008;29(18):2244-5. DOI: 10.1093/eurheartj/ehn279.
5. Kramer CK, Zinman B, Gross JL, et al. Coronary artery calcium score prediction of all cause mortality and cardiovascular events in people with type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2013;346:f1654. DOI: 10.1136/bmj.f1654.
6. Raggi P, Shaw LJ, Berman DS, Callister TQ. Prognostic value of coronary artery calcium screening in subjects with and without diabetes. *J Am Coll Cardiol* 2004;43(9):1663-9. DOI: 10.1016/j.jacc.2003.09.068.
7. Min JK, Labounty TM, Gomez MJ, et al. Incremental prognostic value of coronary computed tomographic angiography over coronary artery calcium score for risk prediction of major adverse cardiac events in asymptomatic diabetic individuals. *Atherosclerosis* 2014;232(2):298-304. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2013.09.025.
8. Greenland P, Alpert JS, Beller GA, et al. 2010 ACCF/AHA guideline for assessment of cardiovascular risk in asymptomatic adults: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2010;56(25):e50-103. DOI: 10.1016/j.jacc.2010.09.001.
9. Wolk MJ, Bailey SR, Doherty JU, et al. ACCF / AHA / ASE / ASNC / HFSA / HRS / SCAI / SCCT / SCMR / STS 2013 multimodality appropriate use criteria for the detection and risk assessment of stable ischemic heart disease: a report of the American College of Cardiology Foundation Appropriate Use Criteria Task Force, American Heart Association, American Society of Echocardiography, American Society of Nuclear Cardiology, Heart Failure Society of America, Heart Rhythm Society, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Cardiovascular Computed Tomography, Society for Cardiovascular Magnetic Resonance, and

Society of Thoracic Surgeons. J Am Coll Cardiol 2014;63(4):380-406. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.11.009.

10. Budoff MJ, Raggi P, Beller GA, et al. Imaging Council of the American College of Cardiology.. Noninvasive Cardiovascular Risk Assessment of the Asymptomatic Diabetic Patient: The Imaging Council of the American College of Cardiology. JACC Cardiovasc Imaging. 2016;9(2):176-92. DOI: 10.1016/j.jcmg.2015.11.011.

ANGIO-TC CORONARICA

Raccomandazione	Livello della prova	Forza delle raccomandazioni
Lo screening della cardiopatia ischemica mediante angio-TC nei pazienti diabetici non è indicato.	I	D
L'angio TC coronarica, in pazienti con stenosi coronariche (ostruenti o meno) anche se asintomatici, consente una migliore stratificazione del rischio cardiovascolare.	I	B

COMMENTO

L'angio-TC coronarica è una metodica diagnostica non invasiva che, attraverso la somministrazione endovenosa di mezzo di contrasto, permette una dettagliata visualizzazione delle camere cardiache e delle arterie coronariche, di studiarne l'anatomia e di evidenziare la presenza di eventuali stenosi delle coronarie. L'acquisizione delle immagini avviene in maniera sincronizzata al tracciato elettrocardiografico, permettendo così di acquisire i dati nella fase più opportuna del ciclo cardiaco. L'indicazione principale dell'angio-TC è quella di escludere la presenza di coronaropatia in soggetti con probabilità di malattia pre-test bassa-intermedia e con precedenti indagini funzionali non conclusive (in particolare il test da sforzo al cicloergometro e l'eco-stress), evitando così l'esecuzione della coronarografia. L'angio-TC coronarica ha infatti un elevato valore predittivo negativo (pressoché del 100%).

Nel paziente diabetico asintomatico, lo screening della cardiopatia ischemica mediante angio-TC ha fornito risultati promettenti, dimostrandosi in grado di predire il rischio di futuri eventi cardiovascolari (1-2). Questo esame, infatti, permette di escludere con ragionevole sicurezza gli eventi futuri nel caso risulti negativo e, in caso di riscontro di aterosclerosi coronarica (ostruente o

meno), di migliorare la stratificazione del rischio cardiovascolare globale, consentendo l'identificazione dei pazienti a rischio più elevato (2-5).

Tuttavia, ad oggi, lo screening della cardiopatia ischemica mediante angio-TC nei pazienti diabetici asintomatici non è supportato da sufficienti evidenze (6-7).

Bibliografia

1. Celeng C, Maurovich-Horvat P, Ghoshhajra BB, et al. Prognostic Value of Coronary Computed Tomography Angiography in Patients With Diabetes: A Meta-analysis. *Diabetes Care* 2016;39(7):1274-80. DOI: 10.2337/dc16-0281.
2. Andreini D, Pontone G, Mushtaq S, et al. Prognostic value of multidetector computed tomography coronary angiography in diabetes: excellent long-term prognosis in patients with normal coronary arteries. *Diabetes Care* 2013;36:1834-41. DOI: 10.2337/dc12-2123.
3. Kang SH, Park GM, Lee SW, et al. Long-Term Prognostic Value of Coronary CT Angiography in Asymptomatic Type 2 Diabetes Mellitus. *JACC Cardiovasc Imaging* 2016;9:1292-1300. DOI: 10.1016/j.jcmg.2016.01.040.
4. Faustino A, Providência R, Mota P, et al. Can cardiac computed tomography predict cardiovascular events in asymptomatic type-2 diabetics?: results of a long term follow-up. *BMC Cardiovasc Disord* 2014;14:2. DOI: 10.1186/1471-2261-14-2.
5. Blanke P, Naoum C, Ahmadi A, et al. Long-Term Prognostic Utility of Coronary CT Angiography in Stable Patients With Diabetes Mellitus. *JACC Cardiovasc Imaging* 2016;9(11):1280-1288. DOI: 10.1016/j.jcmg.2015.12.027.
6. Muhlestein JB, Lappé DL, Lima JA, et al. Effect of screening for coronary artery disease using CT angiography on mortality and cardiac events in high-risk patients with diabetes: the FACTOR-64 randomized clinical trial. *JAMA* 2014;312(21):2234-43. DOI: 10.1001/jama.2014.15825.
7. Muhlestein JB, Moreno FL. Coronary Computed Tomography Angiography for Screening in Patients with Diabetes: Can Enhanced Detection of Subclinical Coronary Atherosclerosis Improve Outcome? *Curr Atheroscler Rep* 2016;18(11):64. DOI: 10.1007/s11883-016-0620-3.

RISONANZA MAGNETICA CARDIACA

Raccomandazione	Livello della prova	Forza delle raccomandazioni
La RMN cardiaca non è una metodica di screening della cardiopatia ischemica nel paziente diabetico.	III	D

COMMENTO

La RMN cardiaca è una metodica diagnostica non invasiva che permette un'accurata valutazione sia morfologica che funzionale di tutte le componenti anatomiche del cuore. Negli ultimi anni, la cardio-RMN sta progressivamente diventando un importante complemento delle classiche indagini cardiologiche, quali l'ecocardiografia trans-toracica ed il test da sforzo al cicloergometro (1).

Uno degli aspetti più interessanti di tale metodica è la possibilità di valutare la cinetica del muscolo cardiaco in “*real time*”, grazie alla valutazione cine-RMN (1). L'utilizzo di mezzo di contrasto (gadolinio) consente inoltre una caratterizzazione tissutale del muscolo miocardico assai raffinata, e di differenziare una fibrosi di natura ischemica da una di natura miocarditica (1-6).

La recente introduzione di stress farmacologici (adenosina, dobutamina, dipiridamolo) in corso di RMN ha permesso anche di abbinare l'analisi della cinetica a quella della perfusione, fornendo informazioni di fondamentale importanza nello studio dell'ischemia miocardica inducibile. Nella cardiopatia ischemica acuta la RMN permette l'identificazione precoce di aree di edema ischemico, di aree di necrosi irreversibile e di calcolare le percentuali di “transmuralità” della necrosi e di miocardio vitale, cioè informazioni prognostiche di fondamentale importanza per prevedere la possibilità di un recupero funzionale dopo una rivascolarizzazione percutanea o chirurgica (5,7). Nella cardiopatia ischemica cronica o nei pazienti con sospetto di cardiopatia ischemica con probabilità di coronaropatia pre-test intermedia-elevata, o nei pazienti con ECG non interpretabili (ad esempio, in presenza di blocco di branca sinistra completo) o con test da sforzo non diagnostico o in soggetti impossibilitati ad eseguire un adeguato esercizio fisico, la cardio-RMN da stress consente di identificare precoci alterazioni della riserva coronarica, evidenziando difetti di perfusione e alterazioni della cinetica parietale con un'elevata sensibilità e specificità (8-10). In particolare, la RMN è superiore anche rispetto all'ecocardiografia e SPECT da stress nella valutazione della riserva coronarica mediante “*fractional flow reserve*”, ottenibile mediante tecniche invasive (angiografia) (8-10).

La RMN cardiaca ha notevoli vantaggi rispetto ad altre metodiche, in quanto non richiede

l'uso di radiazioni ionizzanti né la somministrazione di mezzo di contrasto iodato o radio-isotopi. Tuttavia, tale metodica è gravata da costi elevati, lunghi tempi di esecuzione dell'esame (circa 45-60 minuti), potenziali rischi legati alla somministrazione del gadolinio e presenza di controindicazioni in soggetti claustrofobici oppure portatori di “*devices*” (tra cui pace-makers e defibrillatori) che non sono compatibili con l'esposizione ad un campo magnetico (1). Tutto ciò ne limita, pertanto, il suo impiego in maniera estensiva.

La cardio-RMN non può essere considerata una metodica di screening per la cardiopatia ischemica nella popolazione diabetica ed in quella a rischio intermedio/elevato.

Bibliografia

1. American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents, Hundley WG, Bluemke DA, Finn JP, et al. ACCF/ACR/AHA/NASCI/SCMR 2010 expert consensus document on cardiovascular magnetic resonance: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents. *Circulation* 2010;121:2462-2508. DOI: 10.1161/CIR.0b013e3181d44a8f.
2. Rosen BD, Lima JA, Nasir K, et al. Lower myocardial perfusion reserve is associated with decreased regional left ventricular function in asymptomatic participants of the Multi-ethnic Study of Atherosclerosis. *Circulation* 2006;114:289-297. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.105.588525.
3. Jahnke C, Nagel E, Gebker R, et al. Prognostic value of cardiac magnetic resonance stress tests: adenosine stress perfusion and dobutamine stress wall motion imaging. *Circulation* 2007;115:1769-1776. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.652016.
4. Al-Saadi N, Nagel E, Gross M, et al. Noninvasive detection of myocardial ischemia from perfusion reserve based on cardiovascular magnetic resonance. *Circulation* 2000;101:1379-1383.
5. Lauerma K, Virtanen KS, Sipila LM, et al. Multislice MRI in assessment of myocardial perfusion in patients with single-vessel proximal left anterior descending coronary artery disease before and after revascularization. *Circulation* 1997;96:2859-2867.
6. Wagner A, Mahrholdt H, Holly TA, et al. Contrast-enhanced MRI and routine single-photon emission computed tomography (SPECT) perfusion imaging for detection of subendocardial myocardial infarcts: an imaging study. *Lancet* 2003;361:374-379. DOI: 10.1016/S0140-6736(03)12389-6.
7. Tarantini G, Cacciavillani L, Corbetti F, et al. Duration of ischemia is a major determinant of transmural and severe microvascular obstruction after primary angioplasty: a study performed

with contrast-enhanced magnetic resonance. J Am Coll Cardiol 2005;46:1229-1235. DOI: 10.1016/j.jacc.2005.06.054 .

8.Schwitter J, Wacker CM, van Rossum AC, et al. MR-IMPACT: comparison of perfusion-cardiac magnetic resonance with single-photon emission computed tomography for the detection of coronary artery disease in a multicentre, multivendor, randomized trial. Eur Heart J 2008;29:480-489. DOI: 10.1093/eurheartj/ehm617.

9.Li M, Zhou T, Yang L, et. Diagnostic accuracy of myocardial magnetic resonance perfusion to diagnose ischemic stenosis with fractional flow reserve as reference systematic review and meta-analysis. J Am Coll Cardiol Imag 2014;7:1098-1105. DOI: 10.1016/j.jcmg.2014.07.011.

10. Danad I, Szymonifka J, Twisk IWR et al. Diagnostic performance of cardiac imaging methods to diagnose ischaemia-causing coronary artery disease when directly compared with fractional flow reserve as reference standard: a meta-analysis. Eur Heart J 2016 May 2. pii: ehw095. [Epub ahead of print]. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw095.

ANGIOGRAFIA CORONARICA

Raccomandazione	Livello della prova	Forza delle raccomandazioni
L'angiografia coronarica (CGF) non è una metodica di screening della cardiopatia ischemica nel paziente diabetico.	II	D

COMMENTO

L'angiografia coronarica (CGF) ha lo scopo di definire l'anatomia coronarica e di determinare la presenza e l'estensione di una coronaropatia ostruttiva in modo da consentire un'adeguata valutazione della fattibilità ed appropriatezza di alcuni specifici interventi, quali la rivascolarizzazione percutanea e/o chirurgica (1).

Nella sindrome coronarica acuta, la CGF rappresenta l'approccio diagnostico-terapeutico di prima scelta dopo che la valutazione clinica, ECG-grafica e laboratoristica hanno confermato il sospetto di sindrome coronarica acuta (2,3).

Nel caso di pazienti con cardiopatia ischemica stabile o in pazienti asintomatici con sospetto di coronaropatia e con probabilità pre-test intermedio-elevata (come nel paziente diabetico) l'accesso alla CGF deve essere preceduto da una serie di accertamenti clinico-strumentali non-

invasivi che documentino la presenza/assenza di ischemia miocardica inducibile (come per esempio test da sforzo al cicloergometro, ecocardiogramma da stress, scintigrafia da stress, cardio-RMN da stress) (4,5). Solo in particolari situazioni, in cui la diagnostica non-invasiva non ha consentito di escludere in modo ragionevole il sospetto di malattia coronarica, la CGF può essere utilizzata per formulare una diagnosi di certezza (4,5).

Attualmente, nuove tecniche di imaging intra-coronarico che possono essere utilizzate durante la CGF, quali l'ecografia (IVUS) e la tomografia ottica computerizzata (OCT), hanno inoltre consentito di migliorare ulteriormente l'accuratezza diagnostica della CGF, specie in presenza di stenosi che appaiono angiograficamente dubbie (6). Inoltre, la possibilità di eseguire durante la CGF un'analisi della riserva coronarica ("*fractional flow reserve*") permette di valutare meglio il significato funzionale di una stenosi coronarica e di determinare se una stenosi che appare angiograficamente intermedia sia in realtà funzionalmente ischemizzante e quindi da sottoporre a rivascolarizzazione (7).

Tuttavia, è necessario sottolineare che la CGF è un'indagine invasiva non scevra da rischi, con possibilità di complicazioni peri-procedurali in circa il 1-1.5% dei casi (8). Tali complicazioni acute includono morte, infarto miocardico acuto, ictus, sanguinamenti, allergie ed insufficienza renale acuta da mezzo di contrasto, infezioni, aritmie, perforazioni e dissecazioni vascolari (8). Tutto ciò, associato alla necessità di utilizzare radiazioni ionizzanti, fa sì che la CGF non possa essere proposta come metodica di screening della cardiopatia ischemica nel paziente diabetico (neanche a quello ad alto rischio) ma rimanga un'indagine di secondo livello a cui si arriva dopo una serie di accertamenti clinico-strumentali meno invasivi che portano il clinico a ritenere che i benefici nel sottoporre il paziente alla CGF siano superiori ai potenziali rischi intrinseci a tale procedura.

Bibliografia

1. Scanlon PJ, Faxon DP, Audet AM, et al. ACC/AHA guidelines for coronary angiography: a report of the ACC/AHA task force on practice guidelines (committee on coronary angiography) developed in collaboration with the Society for Cardiac Angiography and Interventions. *Circulation* 1999;99:2345–2357.
2. Levine GN, Bates ER, Blankenship JC, et al. 2015 ACC/AHA/SCAI Focused Update on Primary Percutaneous Coronary Intervention for Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction. An Update of the 2011 ACCF/AHA/SCAI Guideline for Percutaneous Coronary Intervention and the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of ST-Elevation Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol* 2016;67:1235-1250. DOI: 10.1016/j.jacc.2015.10.005.

3. Roffi M, Patrono C, Collet JP, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2016;37:267-315. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv320.
4. Patel MR, Bailey SR, Bonow RO et al. ACCF / SCAI / AATS / AHA / ASE / ASNC / HFSA / HRS / SCCM / SCCT / SCMR / STS 2012 appropriate use criteria for diagnostic catheterization: a report of the American College of Cardiology Foundation Appropriate Use Criteria Task Force, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, American Association for Thoracic Surgery, American Heart Association, American Society of Echocardiography, American Society of Nuclear Cardiology, Heart Failure Society of America, Heart Rhythm Society, Society of Critical Care Medicine, Society of Cardiovascular Computed Tomography, Society for Cardiovascular Magnetic Resonance, and Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol* 2012;59:1995-2027. DOI: 10.1016/j.jacc.2012.03.003.
5. Fihn SD, James C. Blankenship JC, et al. 2014 ACC/AHA/AATS/PCNA/SCAI/STS Focused Update of the Guideline for the Diagnosis and Management of Patients With Stable Ischemic Heart Disease. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, and the American Association for Thoracic Surgery, Preventive Cardiovascular Nurses Association, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol* 2014;64:1929-1949. DOI:10.1016/j.jacc.2014.07.017.
6. Jang IK. Optical coherence tomography or intravascular ultrasound? *J Am Coll Cardiol Interv* 2011;4:492-494. DOI: 10.1016/j.jcin.2011.02.004.
7. de Bruyne B, Pijls NHJ, Kalesan B, et al. Fractional flow reserve–guided PCI versus medical therapy in stable coronary disease. *N Engl J Med* 2012;367:991-1001. DOI: 10.1056/NEJMoa1205361.
8. West R, Ellis G, Brooks N, et al; Complications of diagnostic cardiac catheterisation: results from a confidential inquiry into cardiac catheter complications. *Heart* 2006;92:810-814. DOI: 10.1136/hrt.2005.073890.

3. NEFROPATIA DIABETICA

BIOPSIA RENALE

Raccomandazione	Livello della prova	Forza delle raccomandazioni
Nel paziente con diabete mellito una valutazione accurata del danno renale (DKD, diabetes kidney disease) può essere ottenuta solo mediante l'analisi istologica del tessuto renale. La biopsia renale (BR) è indicata in pazienti con diabete nei quali esiste il sospetto della presenza di forme di DKD differenti dalla “nefropatia diabetica”. La BR permette di classificare la DKD in tre categorie associate a diverse prospettive prognostiche: 1. nefropatia diabetica (ND), 2. malattia renale non diabetica (NDRD, non-diabetic renal disease), 3. una condizione mista caratterizzata da NDRD sovrapposta a ND.	VI	B
E' auspicabile un uso più esteso della BR eco-guidata. È importante infatti identificare e differenziare le diverse categorie di DKD in una fase iniziale al fine di prevenirne la progressione e personalizzare strategie di trattamento. La BR permette sia di identificare e differenziare le diverse categorie di DKD in una fase iniziale e prevenirne la progressione, sia di scegliere la strategia di trattamento più efficace.	VI	B
L'uso universale della BR nei pazienti con diabete non è giustificato sulla base degli studi disponibili.	VI	B

COMMENTO

DKD si manifesta nel 40% dei pazienti con diabete mellito (DM) (1, 2): nel DM tipo 2, il 30% presenta albuminuria, il 20% ridotto filtrato glomerulare (eGFR) (1, 2). La prevalenza della DKD con albuminuria è in diminuzione, quella con ridotto eGFR in aumento (3). DKD diverse dalla ND sono state riportate nei pazienti con DM, soprattutto in presenza dei fenotipi di non-albuminurici di malattia renale cronica che presentano una più ampia eterogeneità istologica (4).

In una recente meta-analisi comprendente 48 studi e 4876 soggetti con DM sottoposti a BR, la prevalenza di ND variava dal 6.5% al 94%, quella di NDRD dal 3% all'82.9%, quella dei fenotipi misti dal 4% al 45.5% (5). La nefropatia da IgA era la forma più frequente di NDRD in 16 studi (dal 3% al 59%), la glomerulonefrite membranosa la forma predominante in 9 studi (dal 7% al 35%), la glomerulosclerosi focale segmentaria la manifestazione più comune in 6 coorti (dal 17% al 37.7%), la nefrite acuta interstiziale la principale NDRD in 4 studi (dal 18% al 48.8%). Le performance (PPV, positive predictive value) del giudizio clinico nel classificare correttamente la categoria di DKD, cioè la proporzione di pazienti che realmente presentavano una specifica categoria di DKD alla BR, tra tutti coloro che erano considerati affetti da ND o NDRD o forme miste in base al giudizio clinico, erano rispettivamente del 50.1%, 36.9% e 19.7%; considerando NDRD e forme miste insieme, il PPV era pari al 49.2% (5). All'ampliarsi del campione in studio (studi con più di 70 DM), la percentuale di DN rispetto a NDRD tende a diventare più omogenea fino a ottenersi una prevalenza del 30-35% per ciascuna delle tre categorie di danno renale. Nello studio di Sharma e coll. (620 biopsie), 37% dei pazienti presentavano ND, 36% NDRD, mentre nel 27% dei casi ND e NDRD erano associate (6). Analogamente, Fioretto e coll. hanno stratificato l'istologia renale di biopsie provenienti da DM tipo 2 con normale eGFR e microalbuminuria in tre distinti pattern: 29% con struttura renale normale o pressochè normale; 29% con tipica ND e predominanti alterazioni glomerulari; 41% con pattern atipici con lesioni glomerulari moderate, ma severe alterazioni tubulari, interstiziali o vascolari (4). Il valore prognostico della biopsia è un altro aspetto degno di considerazione. Pazienti con DM e ND presentano una prognosi peggiore dei soggetti con DM e NDRD o una combinazione di ND e NDRD; in 126 pazienti con DM tipo 2, una ESRD si verificava nel 44.0% dei soggetti con ND, nel 18.2% di quelli con forme miste, solo nel 12.3% di quelli con NDRD (5).

Sebbene l'opinione prevalente non sia a sostegno dell'uso della BR nei pazienti con DM, in base all'ipotesi che questa procedura possa semplicemente confermare la presenza di una nefropatia "tradizionale" nella maggior parte dei casi, senza offrire informazioni aggiuntive per il management clinico (6), la meta-analisi dell'ERA-EDTA Immunonephrology Working Group (5) offre informazioni interessanti. Infatti, la prevalenza della NDRD sarebbe estremamente elevata, fino all'82.9% di tutte le diagnosi di DKD, a testimoniare che, in base ai dati bioptici, NDRD e forme miste non sono così infrequenti come comunemente ritenuto (5, 6). Vi è inoltre ampia eterogeneità istologica, essendo la nefropatia da IgA la forma più comune (5, 6). La probabilità di ND è più elevata nei DM con albuminuria e retinopatia, mentre la macroalbuminuria in assenza di retinopatia è associata ad una più elevata frequenza di NDRD. Quindi in tali casi, l'assenza di retinopatia è una indicazione alla biopsia renale. Tuttavia, accanto a studi che identificano nella

retinopatia diabetica il parametro con più alta sensibilità (93%) e specificità (87%) nel predire la ND, l'ipotesi che la retinopatia possa essere un debole predittore di ND è sostenuta da altri studi in cui ND è presente nel 50% dei DM senza retinopatia, mentre il 40% dei DM con retinopatia hanno NDRD (5).

Indicazioni per la biopsia renale nel paziente con DKD

Le indicazioni per la biopsia renale (prevalentemente, ma non solo, in soggetti con DM e eGFR <60 ml/min/1.73m²) sono le seguenti:

- proteinuria nel range nefrosico o riduzione della funzione renale in assenza di retinopatia diabetica;
 - proteinuria in range nefrosico o riduzione della funzione renale in soggetti con durata del diabete inferiore a 5 anni;
 - ematuria (microscopica) isolata o presenza di sedimento urinario attivo;
- insufficienza renale acuta (AKI, acute kidney disease);
- sospetto di nefropatia associata ad altre malattie sistemiche (basso complemento, ANCA, ANA, dsDNA, anticorpi anticardiolipina, ASLO, HIV, M-Spike suggestivi di malattie monoclonali, crioglobuline, HCV);
 - mancanza della caratteristica cronologia della DKD (comparsa “rapida” di proteinuria senza progressione da micro- a macroalbuminuria, presentazione con sindrome nefrosica, progressivo rapido declino della funzione renale in pazienti con funzione renale precedentemente stabile);
 - significativa riduzione del GFR (>30%) dopo trattamento con bloccanti del RAS.

Classificazione della nefropatia diabetica

La BR in pazienti con DM rappresenta una procedura molto utile per definire lo stadio e la severità del danno renale (7). Una classificazione della ND comune al DM tipo 1 e al DM tipo 2 (7) è stata proposta dalla Renal Pathology Society nel 2010. Questa classificazione, di facile ed universale impiego nella pratica clinica e caratterizzata da elevata riproducibilità, stratifica le lesioni renali in base al grado di severità. Le lesioni glomerulari sono perciò suddivise gerarchicamente in quattro classi (tabella 1) con una valutazione separata del co-interessamento interstiziale e vascolare che tuttavia non viene considerata per la stadiazione finale della ND (tabella 2) (8). Lesioni glomerulari ed interstiziali contribuiscono al declino della funzione renale e, sebbene la severità delle alterazioni glomerulari sia correlata a quella delle lesioni interstiziali, esse rappresentano

fattori indipendenti di progressione del danno renale. Questa classificazione è impiegata solo per la ND, ma essere estesa alle forme di ND associata ad altre patologie renali. In uno studio su 310 biopsie in pazienti con DM, posta la classe IIa (tabella 1) come riferimento, gli hazard ratio (HR) per ESRD per le classi I, IIb, III e IV erano rispettivamente 0.21, 2.12, 4.23 e 3.27 (9). Analogamente, in un altro studio su 396 DM tipo 2 con diagnosi di ND basata sulla biopsia, la sopravvivenza renale (assenza di ESRD o di raddoppio della creatinina) dopo 5 anni di follow-up era del 100% in classe I, 90.1% in classe IIa, 75.4% in classe IIb, 39.0% in classe III e 15.1% in classe IV. Dopo correzione per fattori confondenti quali pressione arteriosa, proteinuria e GFR, la classe delle lesioni glomerulari, ma anche la fibrosi interstiziale e l'atrofia tubulare (IFTA; tabella 2) rimanevano predittori indipendenti di ESRD o di raddoppio della creatinina suggerendo che indipendentemente dalla classe glomerulare, il danno tubulo-interstiziale è un predittore dell'outcome renale.

La ND non dovrebbe mai essere diagnosticata senza informazioni cliniche a supporto; la diagnosi di diabete è indispensabile per applicare la classificazione seguente.

Tabella 1 - Classificazione delle lesioni glomerulari della ND.

Classe	Descrizione	Criteri
I	Alterazioni lievi e non specifiche alla MO e ispessimento della GBM alla ME*	GBM >395 nm (F) e >430 nm (M) in soggetti con ≥ 9 anni di età Nessuno dei criteri delle classi II, III, o IV
IIa	Espansione mesangiale ** lieve	Espansione mesangiale lieve in >25% del mesangio esaminato Nessuno dei criteri delle classi III o IV
IIb	Espansione mesangiale severa	Espansione mesangiale severa in >25% del mesangio esaminato Nessuno dei criteri delle classi III o IV
III	Sclerosi nodulare (lesioni di Kimmelstiel-Wilson)	Almeno una lesione patognomica di sclerosi nodulare di Kimmelstiel-Wilson Nessuno dei criteri della classe IV

IV	Glomerulosclerosi diabetica avanzata	Sclerosi glomerulare diffusa in >50% dei glomeruli Lesioni di classe da I a III che dimostrano che la sclerosi è da attribuirsi a ND
----	--------------------------------------	---

MO = microscopia ottica; GBM = membrana basale glomerulare; ME = microscopia elettronica

F = femmine; M = maschi

* L'ispessimento della GBM, caratteristico delle fasi iniziali del danno renale sia nel DMT1 che nel DMT2, aumenta con la durata del diabete ed è conseguenza dell'accumularsi delle normali componenti della matrice extracellulare quali collagene tipo IV e VI, laminina e fibronectina. Tale fenomeno è espressione dell'aumentata produzione di queste proteine, della loro ridotta degradazione o della combinazione di aumentata produzione e ridotta degradazione.

** L'espansione mesangiale è più comunemente espressa come volume frazionale del mesangio (mesangial fractional volume) definita come la percentuale dell'area glomerulare occupata dal mesangio: $V_v(\text{mes/glom})$. $V_v(\text{mes/glom})$ correla con albuminuria e pressione arteriosa, inversamente con il GFR.

Nota: altre lesioni glomerulari sono: 1. le gocce capsulari (Bowman's capsular drops) prevalenti nelle forme avanzate di ND, specifiche ma non necessariamente patognomoniche della ND; 2. le alterazioni e la perdita dei podociti (podocytopenia), un predittore indipendente di progressione della ND.

Tabella 2 - Alterazioni interstiziali e vascolari della ND

Lesione	Criteri	Punteggio
Lesioni interstiziali		
Fibrosi interstiziale ed atrofia tubulare (IFTA)	No IFTA	0
	<25%	1
	da 25% a 50%	2
	>50%	3
Infiammazione interstiziale (cellule mononucleate, linfociti T e macrofagi)	Assente	0
	Infiltrazione solo nelle aree di IFTA	1
	Infiltrazione anche nelle aree senza IFTA	2
Lesioni vascolari		
Ialinosi arteriolare (arteriola efferente)	Assente	0
	Almeno un'area di ialinosi arteriolare	1
	Più di un'area di ialinosi arteriolare	2
Presenza di arteriosclerosi dei grossi vasi (punteggio assegnato al vaso più alterato)	Ispessimento intimale assente	0
	Ispessimento intimale inferiore alla spessore della media	1
	Ispessimento intimale superiore allo spessore della media	2

Conclusioni

L'utilità della BR nei soggetti con DM è ancora oggi oggetto di dibattito (5). Non vi è consenso sulle indicazioni e sul "timing". La decisione di eseguire la biopsia è basata sulla opinione personale o sulla "policy" di singoli centri. La BR tuttavia permette la classificazione del danno renale in tre categorie associate a prospettive prognostiche diverse: ND (1/3 dei casi), malattia renale non diabetica (NDRD; 1/3 dei casi), e NDRD sovrapposta a un background di ND (1/3 dei casi) (9). Un più rapido deterioramento della funzione renale è stato descritto nei DM con DN rispetto a quelli con NDRD. Nei pazienti con NDRD, glomerulonefrite extracapillare, glomerulopatia "minimal-change", nefrite crioglobuli-nemica, glomerulopatia membranosa, glomerulosclerosi focale e nefropatia da IgA (la più comune), la prognosi potrebbe essere modificata dalla terapia. Alla definizione della eterogeneità istologica potrebbe seguire una più

appropriata gestione terapeutica. La BR eco-guidata è del resto una procedura sicura con una frequenza della complicità più frequente, l'ematuria macroscopica, inferiore al 3% (7).

Nei trial clinici in pazienti con DKD, i criteri di inclusione sono basati su parametri clinici quali albuminuria e GFR. Questo comporta necessariamente il reclutamento di un mix di individui con ND, NDRD e ND combinata a NDRD; solo la biopsia al reclutamento può permettere di escludere i soggetti con patologia renale diversa dalla ND o di stratificare i pazienti per categorie di danno renale. La potenziale utilità della BR per migliorare il disegno dei trial clinici dedicati a modificare la storia naturale della DKD è tuttavia ancora oggetto di discussione.

Bibliografia

1. United States Renal Data System. The 2016 Annual Data Report: Volume 1: Chronic Kidney Disease in the United States. Accessed at www.usrds.org/adr.aspx on december 19, 2016.
2. Penno G, Solini A, Bonora E, et al. Renal Insufficiency And Cardiovascular Events (RIACE) Study Group. Clinical significance of nonalbuminuric renal impairment in type 2 diabetes. *J Hypertens*. 2011; 29: 1802-9. DOI: 10.1097/HJH.0b013e3283495cd6.
3. Afkarian M, Zelnick LR, Hall YN et al. Clinical Manifestations of Kidney Disease Among US Adults With Diabetes. 1988-2014. *JAMA*. 2016; 316: 602-10. DOI: 10.1001/jama.2016.10924.
4. Teng J, Dwyer KM, Hill P, See E, et al. Spectrum of renal disease in diabetes. *Nephrology (Carlton)*. 2014; 19: 528-36. DOI: 10.1111/nep.12288.
5. Fiorentino M, Bolignano D, Tesar V, et al. Renal biopsy in patients with diabetes: a pooled meta-analysis of 48 studies. *Nephrol Dial Transplant*. 2016 May 4. [Epub ahead of print] DOI: 10.1093/ndt/gfw070.
6. Fiorentino M, Bolignano D, Tesar V, et al. Renal Biopsy in 2015--From Epidemiology to Evidence-Based Indications. *Am J Nephrol*. 2016; 43: 1-19. Review. DOI: 10.1159/000444026.
7. Gonzalez Suarez ML, Thomas DB, Barisoni L, et al. Diabetic nephropathy: Is it time yet for routine kidney biopsy? *World J Diabetes*. 2013; 4(6): 245-55. Review. DOI: 10.4239/wjd.v4.i6.245.
8. Tervaert TW, Mooyaart AL, Amann K, et al. Pathologic classification of diabetic nephropathy. *J Am Soc Nephrol*. 2010; 21: 556-63. DOI: 10.1681/ASN.2010010010.

ECOGRAFIA e COLOR-DOPPLER

Raccomandazione	Livello della prova	Forza delle raccomandazioni
Nella DKD (Diabetic Kidney Disease) la diagnostica per immagini e in particolare l'ecografia, metodica di prima scelta, rappresenta uno strumento essenziale per escludere una patologia urologica, differenziare tra insufficienza renale acuta e cronica, contribuire a valutare il follow-up della malattia, selezionare i pazienti da sottoporre a biopsia renale, guidare l'esecuzione della biopsia stessa.	VI	B
Le immagini ultrasonografiche permettono di caratterizzare la pelvi, di valutare le dimensioni renali (diametri interpolare e antero-posteriore) e l'ecogenicità e lo spessore parenchimale, di campionare i segnali color-power doppler e di valutarne caratteristiche e distribuzione (vascolarizzazione, velocità di flusso), nonché di misurare gli indici di resistenza intraparenchimali.	VI	B
L'eco-color-doppler delle arterie renali interlobulari e la determinazione a livello delle interlobulari dell'indice di resistenza intrarenale (IR, intrarenal resistive index) potrebbe permettere di differenziare la nefropatia diabetica (ND) dalla malattia renale non diabetica (NDRD) (1).	V	B

COMMENTO

Ecografia e eco-color-Doppler possono essere utilizzati in varie fasi dell'evoluzione della DKD in quanto ampiamente disponibili, di facile esecuzione, prive di effetti collaterali e economiche. Il diametro interpolare medio del rene destro è 11.74 ± 1.35 cm, quello del rene sinistro 11.10 ± 1.15 cm, con normalità fino a 9 cm. Diametri interpolari <8 cm sono definiti ridotti e caratteristici delle malattie renali croniche. Un diametro interpolare compreso tra 8 e 9 cm deve essere correlato al fenotipo individuale, in particolare all'altezza (2). Lo spessore parenchimale normale è compreso tra 15 e 20 mm. Relativamente più complessa è la valutazione dell'ecogenicità

parenchimale (della corticale, della midollare e della pelvi) classificata in quattro gradi e definita normale se inferiore (grado 0) o identica (grado 1) a quella del parenchima epatico, patologica se più intensa di quella del fegato (grado 2) o se identica a quella del seno renale (grado 3) (3). La gradazione della ecogenicità parenchimale tuttavia non permette di differenziare le diverse condizioni istopatologiche, così come una normale ecogenicità non esclude la presenza di un danno renale. Inoltre, un'aumentata ecogenicità parenchimale riflette essenzialmente alterazioni tubulo-interstiziali, dato che la componente glomerulare rappresenta solo l'8% del parenchima renale. Da qui la mancanza di opinioni univoche sull'effettiva utilità dell'ecografia nei DM con DKD (1).

Nelle fasi iniziali della DKD (DM tipo 1 e tipo 2), il volume renale è aumentato, mentre esso tende a ridursi progressivamente nelle fasi avanzate. L'ipertrofia renale delle fasi iniziali del diabete potrebbe essere un marcatore morfologico di rischio di progressione verso la nefropatia diabetica e l'insufficienza renale (3). Infatti, in un follow-up di 8 anni, il 30% dei pazienti con DM tipo 1 e ipertrofia renale (11 su 37) rispetto a 1 solo paziente su 36 con normale volume renale, vanno incontro ad un esito, quali aumento della creatinina del 50%, dialisi, trapianto o morte in ESRD (3).

Il color-power-Doppler riveste maggiore importanza in quanto fornisce informazioni qualitative sulla emodinamica renale, ma soprattutto perché permette la misurazione dell'indice di resistenza (IR): questo, attraverso la quantificazione delle alterazioni del flusso renale, è uno dei parametri più sensibili nello studio delle nefropatie mediche. La misurazione degli IR avviene a livello delle arterie interlobari o arciformi in tre zone differenti del rene ed offre una stima delle resistenze vascolari renali, mentre non è un indicatore di funzione renale. Nei soggetti adulti l'IR è normale se <0.70 , valore che però varia con l'età. La misurazione degli IR a livello dell'arteria interlobare è stata proposta nella diagnosi differenziale di numerose nefropatie acute o croniche: l'IR è aumentato nelle patologie con coinvolgimento vascolare e tubulo-interstiziale, non in quelle glomerulari pure in cui l'IR eccede 0.70 solo negli stadi più avanzati (2). Una correlazione positiva è stata riportata tra i valori di RI e patologie vascolari-interstiziali, sclerosi glomerulare, ritenzione di fluidi, fibrosi focale, arteriosclerosi e sclerosi arteriolare (4), mentre la correlazione con i livelli di creatinina e con l'ecogenicità renale è scarsa. In pazienti con insufficienza renale cronica, RI >0.80 predice la progressione della nefropatia, mostrando una sensibilità e specificità del 64% e 98% rispettivamente.

In presenza di normale funzione renale, il 65% dei DM tipo 1 e il 25% dei DM tipo 2 hanno $IR \geq 0.70$. L'IR medio è maggiore nei pazienti con DM tipo 2 rispetto ai non diabetici (0.71 vs 0.65; $p < 0.001$) una differenza che può in parte essere attribuita all'età. I valori di IR correlano con la macroangiopatia, più frequente nei pazienti con DM tipo 2 e nei DM con danni nefroangiosclerotici, mentre IR non correla con la microalbuminuria, un indicatore di microangiopatia glomerulare. E'

infatti interessante l'osservazione che in DM tipo 2 con eGFR <60 ml/min/1.73m² l'IR è aumentato (rispetto ai soggetti con eGFR >60) a livelli simili nei soggetti con normo-, micro- o macroalbuminuria (5). Inoltre, ancora in soggetti con DM tipo 2, l'IR è associato con la progressione della ND indipendentemente dall'albuminuria (6).

L'IR tende ad essere più elevato nei DM con ND rispetto a quelli con NDRD (1). Nello studio di Insalaco e coll. (7), tutti i pazienti erano stati sottoposti a eco-color-Doppler dei vasi renali, screening della retinopatia e biopsia renale. IR risultava essere più elevata nei DM tipo 2 con ND (o con NDRD sovrapposta a ND) rispetto ai DM tipo 2 con NDRD. La capacità di livelli di RI >0.72 di predire la ND è risultata superiore a quella della retinopatia. L'eco-color-Doppler con misurazione di RI può contribuire, più che gli altri parametri proposti (sindrome nefrosica, ematuria, retinopatia), a identificare le categorie di danno renale nel DM. Livelli di RI >0.72 suggeriscono la diagnosi di ND o di forme miste; la biopsia renale potrebbe essere riservata ai DM con valori di IR <0.72.

I pazienti con DM, insufficienza renale cronica e IR ≥ 0.70 sono generalmente più anziani, hanno proteinuria e creatininemia più elevate, maggiore durata del diabete e più elevati livelli di pressione arteriosa, e presentano un più alto rischio di progressione alla dialisi. Tutti questi dati correlano con il livello di arteriolosclerosi renale (nefroangiosclerosi). E' possibile ipotizzare che nelle fasi iniziali di malattia, ipertrofia renale (e iperfiltrazione) si associano a glomerulopatia e normale IR; negli stadi più avanzati di DKD tende a crearsi una situazione caratterizzata da IR elevato associati a diametro interpolare renale conservato.

Conclusioni

L'ecografia e l'eco-color-Doppler sono i metodi diagnostici di scelta nella valutazione morfologica della DKD. L'uso combinato di ecografia B-mode e color-Doppler, inclusa la misurazione degli IR intraparenchimali, è importante nella valutazione iniziale dei pazienti con DKD. I dati ecografici possono fornire informazioni utili circa l'origine della patologia renale, permettendo così un orientamento nella diagnosi. Un IR >0.70 è un forte predittore di progressione verso l'insufficienza renale, mentre in IR <0.70 è associato ad un basso rischio di progressione. Valutazioni ripetute possono, in alcuni casi, fornire informazioni precoci sulla velocità di progressione del danno renale. Il follow-up attuato mediante questi esami richiede operatori qualificati e competenti nella valutazione degli IR a livello delle arterie interlobari e/o arcuate al fine di ottenere dati affidabili e riproducibili.

Bibliografia

1. Gonzalez Suarez ML, Thomas DB, Barisoni L, et al. Diabetic nephropathy: Is it time yet for routine kidney biopsy? World J Diabetes. 2013; 4(6): 245-55. Review. DOI: 10.4239/wjd.v4.i6.245.
2. Fiorini F, Barozzi L. The role of ultrasonography in the study of medical nephropathy. J Ultrasound. 2007; 10: 161-7. DOI: 10.1016/j.jus.2007.09.001.
3. Baumgartl HJ, Sigl G, Banholzer P, et al. On the prognosis of IDDM patients with large kidneys. Nephrol Dial Transplant. 1998; 13: 630-4.
4. Spatola L, Andrulli S. Doppler ultrasound in kidney diseases: a key parameter in clinical long-term follow-up. J Ultrasound. 2016; 19: 243-50. DOI: 10.1007/s40477-016-0201-x.
5. MacIsaac RJ, Panagiotopoulos S, McNeil KJ, et al. Is non albuminuric renal insufficiency in type 2 diabetes related to an increase in intrarenal vascular disease? Diabetes Care. 2006; 29: 1560-6. DOI: 10.2337/dc05-1788.
6. Masulli M, Mancini M, Liuzzi R, et al. Measurement of the intrarenal arterial resistance index for the identification and prediction of diabetic nephropathy. Nutr Metab Cardiovasc Dis. 2009; 19: 358-64. DOI: 10.1016/j.numecd.2008.07.003
7. Insalaco M, Zamboli P, Floccari F, et al. Indication to renal biopsy in DM2 patients: potential role of intrarenal resistive index. Arch Ital Urol Androl. 2012; 84: 283-6.

DIAGNOSTICA PER IMMAGINI DELL'ARTERIA RENALE

Raccomandazione	Livello della prova	Forza delle raccomandazioni
La stenosi aterosclerotica dell'arteria renale (ARAS) è considerata la causa più comune di ipertensione renovascolare. La maggior parte dei pazienti con ARAS non hanno una forma di ipertensione che è correggibile o migliorabile dall'angioplastica; inoltre, l'angioplastica non migliora gli outcomes renali o cardiovascolari. Esporre i pazienti ai disagi ed ai rischi e affrontare i costi di un complesso work-up diagnostico poco aggiunge alle opportunità terapeutiche. Il rapporto costi/benefici di tale	I	D

metodica è sfavorevole. Con pochissime eccezioni, infatti, la terapia medica con antipertensivi e con statine rimane la misura più efficace della gestione dei pazienti con ARAS e ipertensione (1).		
--	--	--

COMMENTO

La stenosi dell'arteria renale (RAS) è sempre di più frequente riscontro nella pratica clinica. Le due eziologie più comuni sono la displasia fibromuscolare e la malattia aterosclerotica dell'arteria renale (ARAS) (2); quest'ultima è causa della stragrande maggioranza dei casi (>90%) (3). Una recente meta-analisi di 8 studi (2223 pazienti), tra cui il National Heart, Lung, and Blood Institute-sponsored Cardiovascular Outcomes in Renal Atherosclerotic Lesions (CORAL) Trial, ha dimostrato che la rivascolarizzazione renale nella ARAS, rispetto alla terapia medica, non è associata con il miglioramento della pressione arteriosa sistolica o con la riduzione degli eventi cardiovascolari o renali (4-6). Nel complesso, i dati disponibili suggeriscono che la la ricerca della ARAS, positiva o negativa che sia, non conferisce benefici aggiuntivi al paziente (1). Non sembra quindi opportuno che il clinico persegua la diagnostica della ARAS che, anche quando positiva, non impatta le opportunità e le scelte terapeutiche. Ne consegue che l'ipotesi che ARAS e ipertensione renovascolare siano sinonimi non è ad oggi sostenibile. Così, i pazienti con ARAS e ipertensione arteriosa non dovrebbero essere classificati come aventi “ipertensione renovascolare” (1).

ARAS è considerata una manifestazione di aterosclerosi sistemica, piuttosto che una entità individuale. La sua prevalenza aumenta con l'età e interessa il 30% dei pazienti con malattia coronarica e fino al 50% dei pazienti con arteriopatía periferica. Interessa di solito l'ostio e il terzo prossimale dell'arteria renale principale e l'aorta perirenale. ARAS è comunemente riscontrata negli anziani e nei pazienti con multipli fattori di rischio cardiovascolare, compresi i pazienti con DM (7). È una malattia progressiva caratterizzata da un peggioramento continuo della stenosi, spesso associata a nefropatia ischemica. Dal 12% al 44% dei pazienti con ARAS hanno una stenosi bilaterale. L'aumento del rischio cardiovascolare associato con l'ARAS sembra essere dovuta alla coesistenza di aterosclerosi in altri letti vascolari, nonché con la coesistenza di malattia renale cronica. Spesso l'ARAS è un marker di malattia vascolare polidistrettuale associato a ipertensione essenziale di lunga durata. L'ARAS è generalmente considerata emodinamicamente significativa quando il diametro del lume è ridotto del 70% (secondo alcuni, del 50%) o più. Tuttavia, diversi studi non hanno dimostrato una relazione diretta tra severità dell'ARAS e grado di disfunzione

renale. In realtà, il danno renale parenchimale precede o accompagna l'ARAS ed è esso stesso il fattore principale responsabile della disfunzione renale nella maggior parte dei pazienti con ARAS.

I vantaggi, i limiti e le caratteristiche salienti dei test diagnostici dell'ARAS sono presentati in tabella 1.

Tabella 1 - Modalità di imaging di comune impiego per la diagnosi di stenosi aterosclerotica dell'arteria renale

Test	Vantaggi	Limiti	Caratteristiche salienti
Eco color-Doppler	- Non invasivo - Radiation-free - Costi accessibili - Può essere utilizzato in pazienti con insufficienza renale o allergia ai mezzi di contrasto - Permette la valutazione anatomica delle arterie renali e le misure emodinamiche	- Time-consuming - Operatore dipendente - Tecnicamente difficile in pazienti obesi e in presenza di distensione intestinale - Arterie renali accessorie potrebbero non essere adeguatamente visualizzate - Il variare dell'operatore potrebbe drasticamente influenzare l'accuratezza del test	- Diversi indici basati sulla velocità sistolica di picco o sulla resistività renale sono stati elaborati per stimare la presenza di ARAS significativa
Angio-tomografia computerizzata	- Eccellente risoluzione delle arterie renali e delle strutture circostanti - Time-efficient - In grado di visualizzare meglio le arterie con stent - Poco suscettibile ad artefatti da movimento	- Utilizzo di mezzo di contrasto iodato e radiazioni ionizzanti - Non permette di eseguire la valutazione funzionale della ARAS - La presenza di severe calcificazioni dell'arteria renale può oscurare il restringimento del lume e limitare la valutazione della stenosi	- Alta sensibilità e specificità per rilevare l'ARAS

Angiografia in risonanza magnetica	- Di alta qualità le immagini anatomiche delle arterie renali e delle strutture circostanti - Non operatore-dipendente	- Costo elevato - Controindicato in pazienti con impianti ferromagnetici e disfunzione renale con eGFR <30 ml/min/1.73m² (rischio di sclerosi sistemica nefrogenica gadolinio-correlati) - Non può essere utilizzata per valutare la stenosi intra-stent	- Alta sensibilità e specificità per rilevare l'ARAS - La valutazione funzionale può essere fatta utilizzando diversi "sequenze di impulsi"
Angiografia	- Permette misure emodinamiche dirette e, se necessario, l'immediata esecuzione di una procedura di rivascolarizzazione - L'angiografia digitale migliora la risoluzione e limita l'uso del mezzo di contrasto	- Utilizzo di mezzo di contrasto iodato e radiazioni ionizzanti - Modalità invasiva - Rischi associati alla sedazione, complicazioni legate accesso arterioso, malattia ateroembolica - Sanguinamento, dissezione, e danno vascolare che a volte richiedono l'intervento chirurgico	- "Gold standard" per la diagnosi di ARAS

Conclusioni

Sulla base delle informazioni disponibili, si pone la questione se il clinico debba veramente cercare in maniera attiva la stenosi dell'arteria renale. In generale, quando non vi è alcuna opzione di trattamento specifico per una certa condizione, non vi è alcun vantaggio nel perseguire un esteso work-up diagnostico. Anche in caso di ipertensione difficile da trattare o di ipertensione resistente, è difficile offrire una raccomandazione inequivocabile. Anche quando vi è una severa malattia

aterosclerotica, l'efficacia della rivascolarizzazione non è garantita, anche se vi è la possibilità che la terapia antipertensiva possa essere ridotta. Pertanto, in ciascun paziente si deve valutare se il potenziale modesto beneficio dalla rivascolarizzazione compensi il rischio di procedure diagnostiche invasive e quello della rivascolarizzazione stessa. È possibile ipotizzare che nei casi con malattia meno avanzata, il ripristino del flusso possa conferire un maggiore beneficio, ma non vi è evidenza al riguardo. Quando non ci sono segni di malattia aterosclerotica, è allora possibile che il paziente abbia una displasia fibromuscolare. In considerazione dei risultati positivi della rivascolarizzazione nella displasia fibromuscolare, valutare la presenza di questa condizione è auspicabile quando il sospetto clinico è elevato. Con pochissime eccezioni, la terapia medica con antipertensivi e statine, inquanto efficace, rimane la pietra miliare per la gestione dei pazienti con DM, ARAS e ipertensione arteriosa.

Bibliografia

1. Bavishi C, de Leeuw PW, Messerli FH. Atherosclerotic Renal Artery Stenosis and Hypertension: Pragmatism, Pitfalls, and Perspectives. *Am J Med.* 2016; 129:635. Review. DOI: 10.1016/j.amjmed.2015.10.010.
2. Noory E, Sritharan K, Zeller T. To Stent or Not to Stent? Update on Revascularization for Atherosclerotic Renovascular Disease. *Curr Hypertens Rep.* 2016; 18: 45. Review. DOI: 10.1007/s11906-016-0655-4.
3. Schoepe R, McQuillan S, Valsan D, et al. Atherosclerotic Renal Artery Stenosis. *Adv Exp Med Biol.* 2016 Nov 22. [Epub ahead of print] DOI: 10.1007/5584_2016_89.
4. Bavry AA, Kapadia SR, Bhatt DL, et al. Renal artery revascularization: updated meta-analysis with the CORAL trial. *JAMA Intern Med.* 2014; 174: 1849-51. DOI: 10.1001/jamainternmed.2014.4332.
5. Daloul R, Morrison AR. Approach to atherosclerotic renovascular disease: 2016. *Clin Kidney J.* 2016; 9: 713-21. DOI: 10.1093/ckj/sfw079.
6. O'Connor PJ, Lookstein RA. Endovascular Treatment of Renal Artery Stenosis in the Post CORAL Era. *Curr Treat Options Cardiovasc Med.* 2016; 18: 48. DOI: 10.1007/s11936-016-0474-6.
7. Benjamin MM, Fazel P, Filardo G, et al. Prevalence of and risk factors of renal artery stenosis in patients with resistant hypertension. *Am J Cardiol.* 2014; 113: 68. DOI: 10.1016/j.amjcard.2013.10.046.

4. NEUROPATIA DIABETICA

PREMESSA

La neuropatia diabetica è una complicanza del diabete che interessa qualsiasi struttura del sistema nervoso periferico ed è caratterizzata o da assenza completa di sintomi o da un ampio spettro di segni e sintomi variabilmente combinati tra loro. Le diverse manifestazioni della neuropatia sono classificate nel seguente modo: 1. Polineuropatia simmetrica sensitivo motoria (dolorosa e non dolorosa); 2. Neuropatia autonoma diabetica; 3. Neuropatie focali e multifocali; 4. Neuropatie non diabetiche associate al diabete (neuropatie da intrappolamento e CIDP o poliradiculopatia infiammatoria demielinizzante cronica).

La neuropatia diabetica deve essere indagata in tutti i soggetti con diabete di Tipo 1 e Tipo 2 anche in assenza di sintomatologia. Le manifestazioni cliniche della neuropatia sono disabilitanti per il paziente ed onerose per il Servizio Sanitario Nazionale. Ne deriva la necessità di effettuare screening periodici per individuare precocemente l'instaurarsi della complicanza ed attuare strategie di intervento mirate. Lo screening della neuropatia prevede procedure per la forma sensitivo-motoria e per quella autonoma che non sono demandabili a specialisti o ad esami di laboratorio ma richiedono competenze e tempi dedicati del team diabetologico. Lo scopo di questo documento è quello di fornire, in base alle evidenze disponibili, raccomandazioni sull'utilizzo dei test di screening e esami di diagnosi e follow-up della neuropatia diabetica.

Tabella riassuntiva degli esami strumentali per lo screening della neuropatia diabetica con frequenza della determinazione ed indicazione in base alle evidenze.

Esame strumentale	Frequenza della determinazione e indicazione	Livello della prova e forza della raccomandazione
Valutazione della sensibilità pressoria al monofilamento 10 g	Annuale Screening della polineuropatia diabetica	Livello I, Forza A
Valutazione della sensibilità vibratoria con biotesiometro o diapason	Annuale Screening della polineuropatia diabetica	Livello I, Forza A
Valutazione dei sintomi e dei segni mediante sistema strutturato a punteggio (come Diabetic Neuropathy Index)	Annuale Screening e diagnosi della polineuropatia diabetica	Livello II, Forza A
Studio elettrofisiologico dei nervi periferici	Indicato nei casi di presentazione atipica dei sintomi e/o segni e per diagnosi confermata della polineuropatia	Livello VI, Forza B
Valutazione delle soglie di sensibilità termica	Diagnosi confermata della neuropatia delle piccole fibre	Livello VI, Forza B
Biopsia di cute	Diagnosi confermata della neuropatia delle piccole fibre	Livello VI, Forza B
Questionari per il dolore neuropatico	In presenza di dolore agli arti inferiori Screening del dolore neuropatico	Livello III, Forza A
Potenziali evocati laser	Non usualmente indicati per la valutazione del sistema nocicettivo	Livello VI, Forza D
Test dell'ipotensione ortostatica, ECG per tachicardia e QT lungo	Annuale Screening neuropatia autonoma cardiovascolare	Livello III, Forza B
Test dei riflessi cardiovascolari: deep breathing, lying-to-standing, manovra di Valsalva, ipotensione ortostatica	Annuale Diagnosi della neuropatia autonoma cardiovascolare	Livello II, Forza A
Monitoraggio ambulatoriale della pressione arteriosa	In presenza di ipotensione ortostatica o neuropatia autonoma cardiovascolare Identificazione non-dipping, reverse dipping, e ipertensione clinostatica e per informazioni prognostiche	Livello III, Forza B

Tecniche avanzate di studio del controllo autonomico cardiovascolare (sensibilità del baroriflesso e variabilità della frequenza cardiaca)	Per informazioni prognostiche	Livello III, Forza C
Questionari per i sintomi gastrici	Annuale Screening della gastroparesi	Livello III, Forza C
Scintigrafia Gastrica	In presenza di sintomi suggestivi di gastroparesi Diagnosi della gastroparesi	Livello II, Forza A
Breath test all'acido ottanoico con ¹³ C	In presenza di sintomi suggestivi di gastroparesi Diagnosi della gastroparesi	Livello III, Forza B
Questionari per i sintomi urinari	Annuale Screening della cistopatia diabetica	Livello IV, Forza C
Ecografia della vescica con determinazione del residuo post-minzionale	In presenza di sintomi urinari Screening di cistopatia diabetica	Livello IV, Forza A
Esami avanzati per la funzione vescicale (uroflussimetria, esame urodinamico)	In presenza di residuo vescicale post-minzionale	Livello IV, Forza B
Questionari per la disfunzione erettile (come IIEF-5)	Annuale Screening della disfunzione erettile	Livello VI, Forza B
Prolattina, FSH, LH e testosterone (libero o totale)	In presenza di disfunzione erettile Diagnosi di ipogonadismo	Livello VI, Forza B
Test di valutazione della funzione sudomotoria	Valutazione della funzione autonoma periferica e conferma diagnostica della neuropatia delle piccole fibre	Livello III, Forza C

TEST DI VALUTAZIONE DELLA POLINEUROPATIA DIABETICA

TEST AL MONOFILAMENTO

Raccomandazione	Livello della prova	Forza delle raccomandazioni
Il test al monofilamento 10 g valuta la sensibilità pressoria, deve essere effettuato in tutti i soggetti con diabete di tipo 1 dopo 5 anni dalla diagnosi e in quelli con diabete di tipo 2 alla diagnosi. Le successive valutazioni devono avere una cadenza annuale.	I	A

DIAPASON O BIOTESIOMETRIA

Raccomandazione	Livello della prova	Forza delle raccomandazioni
Il test con Diapason o Biotesiometro valuta la sensibilità vibratoria (grandi fibre), deve essere effettuato in tutti i soggetti con diabete di tipo 1 dopo 5 anni dalla diagnosi e in quelli con diabete di tipo 2 alla diagnosi. Le successive valutazioni devono avere una cadenza annuale.	I	A

SISTEMI STRUTTURATI A PUNTEGGIO PER VALUTAZIONE DI SINTOMI E SEGNI

Raccomandazione	Livello della prova	Forza delle raccomandazioni
E' preferibile inserire la valutazione di sintomi e segni della polineuropatia diabetica in un sistema strutturato a punteggio quale il Diabetic Neuropathy Index.	II	A

STUDIO ELETTROFISIOLOGICO DEL NERVO (ELETTRONEUROGRAFIA)

Raccomandazione	Livello della prova	Forza delle raccomandazioni
Lo studio elettrofisiologico non è indicato per lo screening della polineuropatia diabetica, mentre è necessario nei casi di presentazione atipica di sintomi e segni (asimmetria, sede prossimale, deficit motori, decorso rapido) e nel sospetto di forme diverse di neuropatia.	VI	B

VALUTAZIONE QUANTITATIVA DELLA SENSIBILITA' TERMICA

Raccomandazione	Livello della prova	Forza delle raccomandazioni
Valuta le soglie della sensibilità termica al freddo e al caldo, è indicata per la diagnosi confermata di neuropatia delle piccole fibre.	VI	B

BIOPSIA DI CUTE

Raccomandazione	Livello della prova	Forza delle raccomandazioni
La biopsia di cute è un esame di conferma diagnostica per la neuropatia delle piccole fibre. Deve essere programmato in ambiente specialistico.	VI	B

QUESTIONARI PER IL DOLORE NEUROPATICO

Raccomandazione	Livello della prova	Forza delle raccomandazioni
L'identificazione del dolore neuropatico si basa sulla	III	A

storia e l'esame clinico, e si avvale dell'utilizzo di dispositivi di screening validati come il DN4.		
---	--	--

POTENZIALI EVOCATI LASER

Raccomandazione	Livello della prova	Forza delle raccomandazioni
È un esame effettuato per valutare la funzione e la morfologia delle vie nervose nocicettive.	VI	D

COMMENTO

Il test al monofilamento, diapason o biotesiometria, la elettro-neurografia e biopsia della cute rientrano tra i test di screening e diagnosi della polineuropatia diabetica sensitivo-motoria. Lo screening della polineuropatia diabetica è necessario poiché nel 50% dei casi la complicanza è asintomatica e la presenza di segni di deficit sensitivi e motori è predittiva di ulcere, osteoartropatia di Charcot, e fratture per cadute. Gli esami strumentali descritti devono essere integrati da un sistema a punteggio che includa la valutazione di sintomi e segni della polineuropatia sensitivo-motoria per la stadiazione della malattia come segue: 1) polineuropatia diabetica *possibile*, se sono presenti sintomi oppure segni di deficit sensitivi simmetrici e distali o di riduzione dei riflessi achillei; 2) polineuropatia diabetica *probabile*, se coesistono sintomi e segni; 3) polineuropatia diabetica *confermata*, se ai sintomi o ai segni si associano anomalie dello studio elettro-neurografico o delle piccole fibre (biopsia di cute o soglie di percezione termica) (1). Il livello della probabilità diagnostica viene considerato sufficiente per la gestione clinica del paziente, riservando così lo studio elettro-neurografico a quelle forme con presentazione atipica che necessitano di una diagnosi differenziale. Lo studio delle terminazioni nervose con biopsia o la valutazione delle soglie termiche può essere indicata nei casi dubbi di neuropatia delle piccole fibre in presenza di sintomi tipo dolore neuropatico e segni di deficit della sensibilità termica e dolorifica senza impegno delle grosse fibre a cui corrisponde la normalità dello studio elettro-neurografico (2,3). I questionari validati e i sistemi strutturati a punteggio più usati da integrare alla rilevazione dei segni e sintomi sono il Michigan Neuropathy Screening Instrument, il Diabetic Neuropathy Index e il Modified Toronto Clinical Neuropathy Scoring System (4).

La polineuropatia sensitivo motoria può manifestarsi nella forma dolorosa e non dolorosa. Il dolore nasce come diretta conseguenza del danno ai nervi periferici (5,6). In accordo con

l'approccio attualmente in uso di gradazione della certezza diagnostica, la presenza di dolore neuropatico nella stessa sede distale e simmetrica degli arti inferiori dove sono presenti sintomi neuropatici e segni di deficit sensitivi, consente di formulare una diagnosi di *probabile* polineuropatia diabetica dolorosa. Non è necessario procedere ad ulteriori indagini diagnostiche di conferma quale lo studio della conduzione nervosa o la biopsia cutanea (6,7). I questionari del dolore, sviluppati per discriminare tra dolore nocicettivo e neuropatico (questionari di *screening*), per descrivere le caratteristiche del dolore neuropatico (questionari di valutazione) e per il *follow-up* sono parte essenziale sia del processo diagnostico sia del trattamento del dolore neuropatico. Tra i questionari di screening oltre al *Douleur Neuropathique en 4 Questions* (DN4), vi sono il *Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs* (LANSS), il *Neuropathic Pain Questionnaire* (NPS), il *painDETECT*, e l'*IDPain*. Il vantaggio principale dei questionari di screening è favorire l'identificazione del dolore neuropatico da parte di non specialisti. Il DN4 ha una sensibilità del 80-88% e specificità del 78-93% rispetto alla diagnosi clinica (8). I test per l'intensità del dolore sono necessari per valutare l'indicazione all'intervento terapeutico farmacologico e la risposta al trattamento. Le scale del dolore utilizzate sono quella analogica visiva (VAS) o la ordinale numerica (NRS) (7,9). Il *Brief Pain Inventory* (BPI) può essere usato per valutare le fluttuazioni di intensità del dolore nelle 24 ore e l'interferenza del dolore sulla vita quotidiana (attività generale, umore, capacità di camminare, lavorare, rapporti sociali, sonno e gusto di vivere) (10). I potenziali evocati laser che misurano la conduzione sottocorticale delle fibre Adelta, rappresentano la più affidabile tecnica neurofisiologica per la funzione delle vie nocicettive, mentre la biopsia di cute consente invece di misurare la densità delle fibre C intraepidermiche ed al momento è il *gold standard* per la diagnosi della neuropatia delle piccole fibre. Tuttavia, queste metodiche sono disponibili solo in pochi centri specialistici e pertanto nella pratica clinica riservate a casi di maggiore complessità diagnostica.

Bibliografia

1. Tesfaye S, Boulton AJ, Dyck PJ, et al. Diabetic neuropathies: update on definitions, diagnostic criteria, estimation of severity, and treatments. *Diabetes Care* 2010;33:2285-93.
2. Lauria G, Hsieh ST, Johansson O, et al. European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society Guide- line on the use of skin biopsy in the diagnosis of small fiber neuropathy: Report of a joint task force of the European Federation of Neurological Societies and the Peripheral Nerve Society. *Eur J Neurol* 2010;17:903-12.
3. Malik RA, Veves A, Tesfaye S, et al. Small fiber neuropathy: role in the diagnosis of diabetic sensorimotor polyneuropathy. *Diabetes Metab Res Rev* 2011;27:678-84.

4. Bax G . Fagherazzi C, Piarulli F et al. Reproducibility of Michigan Neuropathy Screening Instrument (MNSI). Diabetes Care 1996;19:904-5.
5. Tesfaye S, Boulton AJ, Dickenson AH. Mechanisms and management of diabetic painful distal symmetrical polyneuropathy. Diabetes Care 2013;36:2456-65. DOI: 10.2337/dc12-1964.
6. Treede RD1, Jensen TS, Campbell JN et al. Neuropathic pain: redefinition and a grading system for clinical and research purposes. Neurology. 2008 Apr 29;70(18):1630-5. DOI: 10.1212/01.wnl.0000282763.29778.59.
7. Haanpää M, Attal N, Backonja M, et al. NeuPSIG Guidelines on neuropathic pain assessment. Pain 2011;152:14-27.
8. Bouhassira D, Attal N, Alchaar H, et al. Comparison of pain syndromes associated with nervous or somatic lesions and development of a new neuropathic pain diagnostic questionnaire (DN4). Pain 2005;114:29-36.
9. Cruccu G, Sommer C, Anand P, et al. EFNS Guidelines on neuropathic pain assessment: revised 2009. Eur J Neurol 2010;17:1010-8.
10. Daut RL, Cleeland CS, Flanery RC. Development of the Wisconsin Brief Pain Questionnaire to assess pain in cancer and other diseases. Pain 1983;17:197-210.

TEST DEI RIFLESSI CARDIOVASCOLARI PER LA NEUROPATIA AUTONOMICA CARDIACA (CAN)

Raccomandazione	Livello della prova	Forza delle raccomandazioni
Lo screening della neuropatia autonoma cardiaca (CAN) deve essere eseguito attraverso la ricerca delle sue manifestazioni cliniche, segni (tachicardia, ipotensione ortostatica, allungamento dell'intervallo QT, reverse dipping), e sintomi (palpitazioni, sintomi ortostatici, intolleranza all'esercizio).	VI	B
Il test della respirazione profonda (deep breathing), il test del passaggio dal clino- all'ortostatismo (lying-to-standing), la manovra di Valsalva ed il test dell'ipotensione ortostatica sono indicati per lo screening della CAN in tutti i soggetti con diabete di	VI	B

tipo 1 dopo 5 anni dalla diagnosi e in tutti i soggetti con diabete di tipo 2 indipendentemente dalla diagnosi. In particolare sono candidati allo screening i soggetti con storia di cattivo controllo glicemico o con fattori di rischio cardiovascolare o complicanze micro- e macroangiopatiche, in previsione di interventi chirurgici maggiori, nella preparazione di un programma di attività fisica, ed in presenza di ipoglicemia asintomatica. Le valutazioni successive alla prima devono avere cadenza annuale.		
Per la diagnosi di CAN sono richiesti almeno due test della frequenza cardiaca (deep breathing, lying-to-standing e la manovra di Valsalva) e il test dell'ipotensione ortostatica.	III	B
L'esecuzione dei test deve seguire procedure standardizzate e far riferimento a valori normativi età-correlati.	III	A

TECNICHE AVANZATE PER LA NEUROPATIA AUTONOMICA CARDIOVASCOLARE

Raccomandazione	Livello della prova	Forza delle raccomandazioni
La valutazione della variabilità della frequenza cardiaca e della sensibilità del baroriflesso sono tecniche avanzate per lo studio del controllo nervoso cardiovascolare, non indicate per lo screening della CAN ma in grado di fornire indicazioni prognostiche aggiuntive rispetto ai test dei riflessi cardiovascolari.	III	C

COMMENTO

Lo screening della CAN si avvale di test basati su analisi dei riflessi cardiovascolari, in quanto i sintomi della CAN possono mancare e anche se presenti in quanto aspecifici non consentono da soli di porre diagnosi. Le manifestazioni cliniche della CAN sono la tachicardia a riposo, l'intolleranza all'esercizio, la disfunzione ventricolare sinistra, la perdita del ritmo circadiano della pressione arteriosa (non dipping, reverse dipping), l'allungamento dell'intervallo QT e l'ipotensione ortostatica (1, 2). I test dei riflessi cardiovascolari hanno il vantaggio di essere semplici, affidabili, riproducibili e non invasivi (3). Per uno screening ambulatoriale possono essere utilizzati il test dell'Ipotensione Ortostatica più due test della funzione cardiaca vagale. I test cardiovascolari consentono anche la *stadiazione* della CAN: la presenza di un test alterato della funzione cardiaca vagale identifica una compromissione possibile o precoce, due test alterati confermano la presenza CAN, mentre l'ipotensione ortostatica identifica un quadro di CAN avanzata (www.standarditaliani.it).

La prevalenza della CAN aumenta con la durata della malattia raggiungendo circa il 20% dopo 20 anni nel diabete di tipo 1 (7). Nel diabete di tipo 2 la prevalenza può arrivare fino al 60% dopo 15 anni di malattia. La CAN, in particolare la presenza di tachicardia a riposo, la ridotta variabilità della frequenza cardiaca, l'allungamento dell'intervallo QT e l'ipotensione ortostatica, è predittiva di mortalità cardiovascolare e si associa ad aritmie fatali, infarto silente e scompenso cardiaco (1, 4, 5). Una recente revisione dello studio DIAD conferma il ruolo predittivo per eventi cardiovascolari fatali e non fatali della manovra di Valsalva, del lying to standing, e della ipotensione ortostatica (6). Le tecniche avanzate di valutazione del controllo autonomico cardiovascolare - come la sensibilità del baroriflesso e la variabilità della frequenza cardiaca (4,7) - non sono consigliate per lo screening e per la conferma diagnostica di CAN ma sono associate a rischio di eventi cardiovascolari e mortalità e sono utilizzate per ricerca.

Bibliografia

1. Bellavere F, Ferri M, Guarini L, et al. Prolonged QT period in diabetic autonomic neuropathy: a possible role in sudden cardiac death. *Br Heart J* 1988;59:379-383.
2. Spallone V, Ziegler D, Freeman R, et al. Cardiovascular autonomic neuropathy in diabetes: clinical impact, assessment, diagnosis, and management. *Diabetes Metab Res Rev* 2011;27:639-53.
3. Ewing DJ Clarke BF. Diagnosis and management of diabetic autonomic neuropathy. *Br Med J* 1982;285:916-18.

4. Bernardi L, Spallone V, Stevens M, et al. Methods of investigation for cardiac autonomic dysfunction in human research studies. *Diabetes Metab Res Rev* 2011;27:654-664.
5. Rana BS, Lim PO, Naas AA, et al. QT interval abnormalities are often present at diagnosis in diabetes and are better predictors of cardiac death than ankle brachial pressure index and autonomic function tests. *Heart* 2005;91:44-50.
6. Chyun DA, Wackers FJ, Inzucchi SE, et al. Autonomic dysfunction independently predicts poor cardiovascular outcomes in asymptomatic individuals with type 2 diabetes in DIAD study. *SAGE Open Medicine* 2015;3:2050312114568476.
7. Bellavere F, Balzani I, De Masi G, et al. Power spectral analysis of heart-rate variations improves assessment of diabetic cardiac autonomic neuropathy. *Diabetes*. 1992;41:633-40.

TEST DI VALUTAZIONE DELLA GASTROPARESI

Raccomandazione	Livello della prova	Forza delle raccomandazioni
In tutte le persone con diabete va ricercata la presenza di sintomi gastrointestinali e di ipoglicemie immotivate anche con l'uso di questionari validati.	III	C
In presenza di sintomi suggestivi di gastroparesi diabetica, quali nausea, vomito, ripienezza gastrica, sazietà precoce, gonfiore addominale, la diagnosi di gastroparesi richiede la documentazione di ritardo dello svuotamento gastrico mediante scintigrafia gastrica (esame gold standard).	II	A
In alternativa alla scintigrafia gastrica, può essere utilizzato il breath test all'acido ottanoico con ¹³ C.	III	B
Lo studio dello svuotamento gastrico deve essere effettuato dopo adeguato wash-out di farmaci interferenti, e garantendo livelli glicemici pre-test <200 mg/dl.	III	A

COMMENTO

La gastroparesi diabetica può causare sintomi quali nausea, gonfiore addominale, perdita dell'appetito, sazietà precoce, senso di ripienezza gastrica, dolore addominale, vomito postprandiale, pirosi retro-sternale, e disfagia. La scintigrafia gastrica e il breath test con acido ottanoico pur essendo raccomandati per lo studio dello svuotamento gastrico e la diagnosi di gastroparesi non sono facilmente disponibili (1,2). La gastroparesi diabetica, responsabile dei sintomi da rallentato svuotamento gastrico, è stata osservata nel 30-50% dei soggetti con diabete di tipo 1 e di tipo 2 e con lunga durata di malattia (3). Non vi è una stretta correlazione tra sintomi ed entità del ritardo di svuotamento gastrico; la sensazione di ripienezza postprandiale è il miglior predittore di gastroparesi. La gastroparesi può causare controllo glicemico insoddisfacente o irregolare senza causa apparente.

Per altri disturbi dell'apparato gastroenterico quali diarrea, stipsi e incontinenza fecale non vi sono raccomandazioni specifiche per gli esami strumentali. Eventuali approfondimenti diagnostici volti a studiare la motilità dell'intestino o contaminazione batterica sono da effettuarsi in strutture specialistiche.

Bibliografia

1. Horowitz M, Harding PE, Maddox AF, et al. Gastric and oesophageal emptying in patients with type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia* 1989;32:151-9.
2. Camilleri M, Parkman HP, Shafi MA, et al. Clinical guideline: management of gastroparesis. *Am J Gastroenterol* 2013;108:18-37.
3. Kempler P, Amarenco R, Freeman R, et al. Management strategies for gastrointestinal, erectile, bladder, and sudomotor dysfunction in patients with diabetes. *Diab Metab Res Rev* 2011;27:665-77.

TEST DI VALUTAZIONE DELLA DISFUNZIONE VESCICALE

Raccomandazione	Livello della prova	Forza delle raccomandazioni
In tutti i soggetti con diabete e altre complicanze neuropatiche devono essere indagati i sintomi di disfunzione vescicale quali disuria, pollachiuria, nicturia, incontinenza urinaria, e cistiti ricorrenti	IV	C

anche con questionari validati.		
In presenza di sintomi di disfunzione vescicale è raccomandato un esame delle urine ed una ecografia vescicale con determinazione del residuo post-minzionale.	IV	A
In presenza di alterazioni dell'esame ecografico vescicale e di eventuale residuo post-minzionale è indicato riferire il paziente ad ambiente specialistico per ulteriori esami diagnostici (uroflussometria, esame urodinamico, cisto-uretrografia, endoscopia). In presenza di diagnosi di incontinenza da stress o da urgenza è necessario effettuare una visita neurologica.	IV	B

TEST DI VALUTAZIONE DELLA DISFUNZIONE ERETTILE

Raccomandazione	Livello della prova	Forza delle raccomandazioni
La presenza di disfunzione erettile va ricercata alla diagnosi nei soggetti con diabete di tipo 2 e in quelli con diabete di tipo 1 in presenza di lunga durata di malattia (>10 anni) o di complicanze croniche come neuropatia e vasculopatia, e poi rivalutata annualmente. Lo screening si effettua con un'accurata anamnesi ed esame clinico e questionari standardizzati come l' <i>International Index of Erectile Function</i> (IIEF-5) o il <i>Sexual Health Inventory for Men</i> .	VI	B
Negli uomini con diabete e disfunzione erettile deve essere ulteriormente indagata la presenza di ipogonadismo attraverso la determinazione di prolattina, FSH e LH, e testosterone libero (o in alternativa se la metodica non è disponibile,	IV	B

testosterone totale).		
-----------------------	--	--

COMMENTO

La neuropatia genito-urinaria causa disturbi quali alterata percezione del riempimento vescicale, disfunzione del muscolo detrusore della vescica, incompleto svuotamento vescicale, iperdistensione vescicale, rallentata velocità di svuotamento vescicale, ritenzione urinaria, aumentato residuo post-minzionale, disfunzione erettile ed eiaculazione retrograda nell'uomo e disfunzione sessuale nella donna (1). La neuropatia del tratto urinario progredisce in maniera asintomatica o paucisintomatica. I dati di prevalenza disponibili variano molto in base alle popolazioni indagate e al tipo di diabete (43-87% nel tipo 1 e 25% nel tipo 2) (2,3). Alcune manifestazioni come l'incontinenza urinaria, sono più frequenti nel diabete di tipo 1. La disfunzione vescicale aumenta la suscettibilità alle infezioni delle vie urinarie, soprattutto nei soggetti di sesso maschile. Per tale motivo la neuropatia deve essere sospettata quando in un anno si manifesta più di 1 episodio di infezione urinaria.

La disfunzione erettile si manifesta nel 30-75% degli uomini con diabete peggiorando la qualità della vita (4). Compare prevalentemente nei soggetti con altri fattori di rischio cardiovascolare, in presenza di scarso controllo glicemico e di malattia di lunga durata. L'inizio è insidioso e la progressione graduale. Essa si associa ad un'aumentata incidenza di malattie cardiovascolari (4,5, 6). I soggetti di sesso maschile con diabete hanno una prevalenza di ipogonadismo maggiore rispetto a quelli senza diabete, pertanto è da considerare la possibilità di effettuare dosaggi ormonali per confermare la patologia (7). Ulteriori esami di approfondimento diagnostico per la neuropatia genito-urinaria e la disfunzione erettile devono essere concordati in ambiente specialistico. Per quanto riguarda la disfunzione sessuale della donna, non vi sono al momento raccomandazioni.

Bibliografia

1. Kempler P, Amarenco R, Freeman R, et al. Management strategies for gastrointestinal, erectile, bladder, and sudomotor dysfunction in patients with diabetes. *Diab Metab Res Rev* 2011;27:665-77.
2. Haslbeck M, Luft D, Neundörfer B, et al. Diagnosis, Treatment and Follow-up of Diabetic Neuropathy. 2004 <http://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de>.
3. Pop-Busui R, Boulton AJM, Feldman EL, et al. Diabetic Neuropathy: A Position Statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care*;2017; 40:136-54.

4. De Berardis G, Franciosi M, Belfiglio M, et al.; Quality of Care and Outcomes in Type 2 Diabetes (QuED) Study Group. Erectile dysfunction and quality of life in type 2 diabetic patients: a serious problem too often overlooked. *Diabetes Care* 2002;25:284-291.
5. Cappelleri JC, Rosen RC, Smith MD. Diagnostic evaluation of the erectile function domain of the International Index of Erectile Function. *Urology* 1999;54:346-51.
6. Ramanathan R, Mulhall J, Rao S. Prospective correlation between the International Index of Erectile Function (IIEF) and Sexual Health Inventory for Men (SHIM): implications for calculating a derived SHIM for clinical use. *J Sex Med* 2007;4:1334-44.
7. Morales A, Bella A, Chun S. A practical guide to diagnosis, management and treatment of testosterone deficiency for Canadian physicians. *Can Urol Assoc J* 2010;4:269-75.

TEST DI VALUTAZIONE DELLA FUNZIONE SUDOMOTORIA

Raccomandazione	Livello della prova	Forza delle raccomandazioni
La disfunzione sudomotoria nei soggetti con diabete può essere identificata con diverse metodiche tra cui la valutazione quantitativa del riflesso assonale sudomotorio (QSART) in risposta a ionoforesi di acetilcolina, la risposta simpatico cutanea (SSR), il cerotto indicatore, e la conduttanza elettrochimica cutanea.	III	C

COMMENTO

La neuropatia delle ghiandole sudoripare è causa di pelle secca, anidrosi agli arti inferiori, iperidrosi compensatoria ed intolleranza al caldo a livello toracico. I soggetti affetti lamentano secchezza della cute e prurito alle gambe e si possono manifestare rarefazione dei peli, desquamazione della cute, lesioni cutanee superficiali e ipercheratosi (1). L'alterazione delle ghiandole sudoripare può contribuire allo sviluppo delle ulcere. Pochi sono gli studi disponibili sulle alterazioni della sudorazione sotto il controllo simpatico. Il recente position statement dell'ADA non raccomanda lo screening routinario per la disfunzione sudomotoria (2), mentre una precedente Consensus dell'ADA raccomandava la valutazione della funzione sudomotoria in aggiunta ai test cardiovascolari per diagnosticare la neuropatia autonoma della componente

simpatica periferica (3). La valutazione delle ghiandole sudoripare potrebbe essere utile quando la presenza di aritmie croniche impedisca l'esecuzione dei test cardiovascolari. Nuove metodiche di studio della funzione sudomotoria come il cerotto indicatore Neuropad e il sistema Sudoscan che misura la conduttanza elettrochimica cutanea sono più semplici e accessibili del riflesso assonale sudomotorio all'acetilcolina (QSART) e della risposta simpatico cutanea (SSR), e in grado di documentare nel diabete, anche precocemente, alterazioni correlate a misure delle piccole fibre nervose periferiche e della funzione autonoma, con potenziale applicazione per lo screening della polineuropatia diabetica (3, 4). Tutti i metodi menzionati sono appropriati per la valutazione della funzione sudomotoria, sebbene alcuni richiedano ulteriori validazioni nel diabete.

Bibliografia

1. Kempler P, Amarenco R, Freeman R, et al. Management strategies for gastrointestinal, erectile, bladder, and sudomotor dysfunction in patients with diabetes. *Diab Metab Res Rev* 2011;27:665-77.
2. Pop-Busui R, Boulton AJM, Feldman EL, et al. Diabetic Neuropathy: A Position Statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care*;2017;40:136-54.
3. American Diabetes Association and American Academy of Neurology: Consensus Statement: Report and recommendations of the San Antonio Conference on Diabetic Neuropathy. *Diabetes Care* 1988;11:592-597
4. Papanas N, Boulton AJ, Malik RA, et al. A simple new non-invasive sweat indicator test for the diagnosis of diabetic neuropathy. *Diabet Med* 2013;30:525-34.
5. Selvarajah D, Cash T, Davies J, et al. SUDOSCAN: A Simple, Rapid, and Objective Method with Potential for Screening for Diabetic Peripheral Neuropathy. *PLoS One* 2015 12;10:e0138224.

5. COMPLICANZE DEGLI ARTI INFERIORI

Raccomandazione	Livello della prova	Forza delle raccomandazioni
E' utile richiedere la consulenza di un team multidisciplinare esperto nella cura del piede appena possibile, entro le 24 ore, quando si evidenzia un'ulcera o infezione a carico del piede al fine di mettere in atto le opportune azioni, tra cui: • Studio e trattamento dell'insufficienza arteriosa; • Studio radiologico (tradizionale e RMN), eventuale biopsia ossea in caso di sospetta osteomielite.	VI	B

COMMENTO

Il piede diabetico viene definito dalla presenza di una ulcerazione o da distruzione dei tessuti profondi che si associa ad anomalie neurologiche e a vari gradi di vasculopatia periferica. Rappresenta la prima causa di amputazione non traumatica degli arti ed è un frequente motivo di ricovero in ospedale per il paziente diabetico (1). In questa trattazione affronteremo gli aspetti relativi all'appropriatezza prescrittiva degli esami strumentali per lo studio dell'arteriopatia obliterante cronica arti inferiori e per la diagnosi dell'osteomielite, mentre per gli aspetti relativi alla neuropatia diabetica rimandiamo alla relativa sezione di questo documento.

ARTERIOPATIA OBLITERANTE CRONICA ARTI INFERIORI

Secondo quanto riportato nel Documento di Consenso sul trattamento dell'arteriopatia periferica nel diabetico, la ricerca della vasculopatia periferica deve essere effettuata in tutti i soggetti diabetici almeno una volta all'anno (1,2). La ricerca dei polsi periferici e la determinazione dell'Indice di Winsor (Ankle-Brachial Index) rappresentano le due principali tecniche semeiologiche per la diagnosi dell'arteriopatia periferica per la trattazione delle quali rimandiamo al Documento di Consenso sul trattamento arteriopatia periferica nel diabetico (3). E' però importante sottolineare che una diagnosi di arteriopatia periferica basata sulle sole manovre semeiologiche non è affidabile, pertanto la valutazione non invasiva dell'arteriopatia periferica nei

diabetici richiede l'integrazione di diversi esami. Apelqvist in un'ampia survey condotta in soggetti diabetici con ulcera ed ischemia periferica sottolinea che più del 50% dei pazienti non sarebbero stati catalogati come ischemici se, oltre la palpazione dei polsi, non fosse stata eseguita una valutazione strumentale (4).

Riportando alcune valutazioni dal Documento di Consenso internazionale IWGDF 2015 possiamo generalizzare questi aspetti che poi riprenderemo singolarmente (1).

DIAGNOSI

1. L'arteriopatia periferica (PAD) deve essere indagata annualmente nei pazienti diabetici; ciò dovrebbe includere, almeno, anamnesi e palpazione dei polsi del piede (**Raccomandazione Grado: forte; Qualità della prova: basso**).
2. E' necessario indagare la presenza di PAD nei pazienti diabetici con ulcera al piede. Questa indagine deve comprendere l'esame della morfologia dell'onda Doppler delle arterie alla caviglia o al piede; la misurazione sia della pressione sistolica alla caviglia che l'indice caviglia-braccio (ABI) (**Forte; Basso**).
3. Si consiglia l'uso di test non invasivi per escludere PAD. Nessuno di tali test, singolarmente, ha dimostrato di essere ottimale. La misurazione dell' ABI (con $<0,9$ considerato anormale) è utile per la rilevazione di PAD. I test che escludono in gran parte PAD sono la presenza di ABI 0,9-1,3, l'indice alluce-brachiale (TBI) $\geq 0,75$ e la presenza di onda trifasica al doppler delle arterie del piede (**Forte; Basso**).

PROGNOSI

1. Nei pazienti diabetici con un'ulcera del piede e PAD, nessun sintomo o segno di PAD specifici indicano in modo affidabile la probabilità di guarigione dell'ulcera. Tuttavia, uno dei seguenti test, semplici, potrebbe essere utile per comprendere il potenziale di guarigione dell'ulcera. Una delle seguenti rilevazioni aumenta la probabilità di guarigione di almeno il 25%: una pressione di perfusione cutanea ≥ 40 mmHg; una pressione all'alluce ≥ 30 mmHg; una TcPO₂ ≥ 25 mmHg (**Forte; Moderato**).
2. Considerare la diagnostica vascolare per immagini urgente e una procedura di rivascolarizzazione nei pazienti diabetici con un'ulcera del piede con pressione all'alluce <30 mmHg o TcPO₂ <25 mmHg (**Forte; Basso**).

3. Considerare la diagnostica vascolare per immagini e una procedura di rivascolarizzazione nei pazienti diabetici con un'ulcera del piede e PAD, indipendentemente dai risultati dei test, quando l'ulcera non migliora entro 6 settimane, nonostante una gestione ottimale (**Forte; Basso**).

OSSIMETRIA TRANSCUTANEA

L'Ossimetria Transcutanea (TcPO₂) misura la tensione cutanea di ossigeno e rivela l'eventuale presenza di una ipo-ossigenazione tissutale. Questa indagine è indicata:

- in presenza di claudicatio o dolore a riposo, in quanto è una misura della presenza e severità della patologia vascolare;
- in presenza di lesioni ischemiche o ulcerative poiché è in grado di predire il potenziale ripartivo di tali lesioni (5).

Valori < 30 mmHg sono indicativi di uno scarso potenziale riparativo. Va ricordato che in alcune condizioni il valore dell'esame deve essere preso con cautela (edema periferico, cellulite diffusa) per possibili influenze sulla rilevazione e perché si possono ottenere valori inattendibili.

TECNICHE DI IMAGING VASCOLARE

Per quanto riguarda le tecniche di imaging, le linee guida SID-AMD 2017 (2) sottolineano la necessità di uno studio vascolare urgente, finalizzato ad una eventuale procedura di rivascolarizzazione, in pazienti diabetici con un'ulcera o infezione a carico del piede.

Analogamente, le linee guida IWGDF 2015 (6) suggeriscono di considerare l'imaging vascolare urgente in due categorie di pazienti diabetici con ulcera del piede:

- nei soggetti con pressione all'alluce <30 mmHg o con TcPO₂ <25 mmHg;
- nei pazienti con ulcera non tendente alla guarigione o con una pressione alla caviglia <50 mmHg
o indice di Winsor <0.5.

Inoltre, le linee guida IWGDF raccomandano di considerare la diagnostica vascolare per immagini (e una eventuale procedura di rivascolarizzazione) anche nei soggetti diabetici con arteriopatia obliterante cronica in cui l'ulcera non migliora dopo 6 settimane di gestione appropriata.

Questa valutazione è raccomandata indipendentemente dal valore di pressione all'alluce e di TcPO2. Tuttavia, in questo caso la valutazione vascolare non viene indicata come urgente.

Anche le linee guida per la gestione del paziente con arteriopatia periferica AHA/ACC considerano gli studi di imaging (ecocolordoppler, Angio TC, Angio RM, angiografia) generalmente riservati a pazienti altamente sintomatici ai fini di una eventuale rivascolarizzazione. Queste procedure infatti non sono esenti da rischi per il paziente (7).

Quindi la valutazione vascolare è da considerare appropriata nel paziente diabetico con ulcera del piede per valutare la presenza, la gravità e la distribuzione di stenosi/occlusioni arteriose e per determinare se il soggetto può trarre beneficio dalla rivascolarizzazione.

Invece nei pazienti asintomatici le linee guida AHA/ACC raccomandano di non effettuare valutazioni anatomiche, invasive o non (7). Tuttavia è necessario ricordare che spesso, a causa della concomitante presenza di neuropatia periferica, il paziente diabetico arteriopatico può presentarsi con Indice di Winsor falsamente elevato ed asintomatico. In questa circostanza l'esecuzione di un ecocolordoppler arterio arti inferiori può svelare una condizione altrimenti non evidente e consentire un pronto intervento di correzione dei fattori di rischio cardiovascolare.

E' da notare, comunque che i pazienti diabetici con evidenza clinica e/o strumentale di arteriopatia sono da considerare a rischio cardiovascolare elevato o molto elevato (**Livello Prova 1; Forza Raccomandazione A**).

Le tecniche di imaging attualmente utilizzate per lo studio vascolare sono: Ecocolordoppler, l'Angio TC, l'Angio RM (e l'arteriografia).

ECOCOLORDOPPLER ARTERIOSO ARTI INFERIORI

L'ecocolordoppler arterioso degli arti inferiori rappresenta la tecnica di prima istanza nello studio vascolare. Il principale vantaggio di questa tecnica è certamente correlato ad una elevata sensibilità e specificità associata alla non invasività (8). Inoltre lo studio ecocolordoppler fornisce informazioni sull'emodinamica dell'arteriopatia ostruttiva e sullo stato del run-off. Tuttavia, questa tecnica è limitata da due principali fattori: l'operatore dipendenza e le condizioni del paziente (9). In centri ad elevato volume di esami i risultati del doppler sono sicuramente meno condizionati da questi aspetti.

In molti centri, l'ecocolordoppler arterioso degli arti inferiori è considerato esaustivo ai fini di una valutazione vascolare propedeutica ad una eventuale procedura di rivascolarizzazione.

ANGIO RMN ED ANGIO TC

L'Angio RM e l'Angio TC sono indagini di secondo livello che quindi vanno effettuate quando sono necessari ulteriori approfondimenti diagnostici. Entrambe consentono di ottenere un'ampia visione dello stato delle arterie, consentono non soltanto la pianificazione dell'intervento, ma anche la valutazione contemporanea di eventuali altre sedi di patologia vascolare in pochi minuti (10). Tuttavia entrambe hanno un costo significativo e la ridotta disponibilità.

La sensibilità e specificità della RM nella maggior parte dei distretti vascolari sono estremamente elevate, fino a valori sovrapponibili all'angiografia standard a livello del distretto aorto-iliaco, degli assi femoro-poplitei, a livello renale e carotideo. L'angio RM inoltre utilizza mezzi di contrasto non nefrotossici. I principali limiti sono correlati alla "contaminazione" venosa a livello del piede, alla mancanza di informazioni sul tipo di placca (calcifica, lipidica o fibrosa) che determina la steno-ostruzione, alla presenza di artefatti ferromagnetici (stent metallici, artroprotesi) con assenza di segnale a tale livello e alle controindicazioni generali allo studio RM (pace-maker, claustrofobia, protesi o suture metalliche) (11, 12, 13).

L'angio-TC multistrato è considerata ad oggi l'esame gold standard nella maggior parte dei distretti vascolari con valori di sensibilità e specificità sovrapponibili all'arteriografia; questa tecnica rispetto alla RM risente meno di artefatti ferromagnetici ed è in grado di caratterizzare in modo ottimale il tipo di placca che determina la steno-ostruzione permettendo di scegliere il tipo di tecnica e di materiale più idoneo ad ogni singola procedura. Inoltre rispetto alla RM può fornire informazioni aggiuntive sui parenchimi circostanti e sulla eventuale presenza di comorbidità associate. Il principale limite di questa tecnica rimane l'utilizzo di mezzi di contrasto iodati che, sebbene in una percentuale sempre più bassa, possono avere un effetto nefrotossico in questa specifica categoria di pazienti, soprattutto se si considera che a questo studio deve associarsi il trattamento endovascolare con arteriografia relativa ed utilizzo dello stesso tipo di contrasto (12, 13).

ARTERIOGRAFIA

L'arteriografia non va mai considerata un esame esclusivamente diagnostico ma rappresenta

la prima fase dell'approccio terapeutico; essa potrà essere proposta a scopo diagnostico esclusivamente nei casi in cui le altre metodiche abbiano fallito nella definizione della topografia della malattia arteriosa steno-ostruttiva.

CONSIDERAZIONI CONCLUSIVE

Culturalmente, in Italia, la rivascolarizzazione endoluminale è considerata «First Choice».

L'obiettivo principale della rivascolarizzazione è la riapertura di tutte le arterie occluse.

In caso di impossibilità tecnica occorre mirare alla ricanalizzazione della wound related artery, secondo il concetto di "angiosoma".

La rivascolarizzazione deve essere personalizzata in relazione al quadro clinico complessivo del piede.

Esiti attesi: guarigione della lesione con o senza amputazione minore, amputazioni maggiori e decessi.

Il follow up deve essere clinico, ossimetrico e/o ultrasonografico e deve svolgersi con rigidi schemi temporali

IL PIEDE DIABETICO INFETTO

L'infezione è una complicazione frequente e pericolosa di un'ulcera ed è spesso la causa che porta all'amputazione maggiore (14). La diagnosi clinica di infezione può essere posta in presenza di almeno 2 classici sintomi o segni di infiammazione (rossore, gonfiore, dolore, indurimento/edema o calore) oppure di secrezione purulenta (**Forte; Moderata**). L'esame microbiologico è utile per impostare una terapia antibiotica mirata. Il prelievo per l'esame colturale deve possibilmente essere ottenuto da tessuti profondi, mediante biopsia o curettage in seguito ad accurato debridement dell'ulcera. Sono invece da evitare i tamponi in quanto forniscono risultati meno accurati, in particolare se la ferita non è stata sottoposta ad adeguato debridement (**Forte; Alto**).

OSTEOMIELE

L'osteomielite può complicare fino al 20% delle infezioni lievi o moderate e il 50-60% delle

lesioni gravemente infette in soggetti con piede diabetico (15). Secondo le linee guida dell'Infectious Disease Society of America (IDSA) (**Forte; Moderata**) l'osteomielite è una potenziale complicazione di ogni ulcera infetta, profonda o ampia, specialmente se la lesione è cronica ed è localizzata al di sopra di una prominenza ossea (16). L'osteomielite inoltre deve essere sospettata quando un'ulcera (con un adeguato apporto ematico) non guarisce dopo 6 settimane di trattamento appropriato e scarico della lesione, a maggior ragione se l'ulcera è profonda. La probabilità che sia presente un'osteomielite è alta anche quando vi è esposizione ossea nel contesto della lesione o quando l'area dell'ulcera è $>2 \text{ cm}^2$ (17). Anche il dito a salsicciotto (gonfio ed eritematoso) deve far sospettare la presenza di osteomielite.

Sono fattori di rischio indipendenti per osteomielite nel piede diabetico i seguenti: ulcera infetta che interessa un'articolazione o un segmento osseo del piede; anamnesi positiva per ulcere del piede; ulcere multiple o ricorrenti (18). Anche la combinazione di alcuni reperti clinici e di laboratorio (ulcera di profondità $>3 \text{ mm}$ + PCR $> 3.2 \text{ mg/dl}$ o profondità dell'ulcera $>3 \text{ mm}$ + VES $> 60 \text{ mm/h}$) può essere utile per differenziare l'osteomielite dalla cellulite (19, 1) (**Debole; Moderato**).

Il test probe-to-bone (PTB) consente una valutazione della profondità di un'ulcera attraverso l'uso di una sonda sterile. Un test PTB positivo o la presenza di osso esposto indicano una probabile osteomielite (17). L'accuratezza di questo test nel predire o escludere un'osteomielite è direttamente correlata alla probabilità pre-test di osteomielite. In presenza di una lesione clinicamente infetta, un test PBT positivo è altamente suggestivo di osteomielite ma un test negativo non esclude la diagnosi; al contrario, nel caso di una lesione apparentemente non infetta del piede, un test PTB positivo non è specifico di osteomielite ma questa diagnosi è poco probabile se il test è negativo (20-25). (**Forte; Alto**)

RADIOGRAFIA DEL PIEDE

Le linee guida IWGDF suggeriscono di eseguire una radiografia tutti casi di infezione non superficiale del piede (6) (**Forte; Basso**). La radiografia del piede è spesso l'unico test necessario nel sospetto di osteomielite. Le caratteristiche dell'osteomielite ai raggi X sono riassunte nella Tabella 2. Oltre alle alterazioni ossee, le radiografie possono dimostrare la presenza di gas nei tessuti molli.

Questa indagine presenta il vantaggio di essere un esame ampiamente disponibile e poco

costoso, può essere adeguatamente interpretato dalla maggior parte dei medici esperti ed è abbastanza facile confrontare radiografie sequenziali nel tempo. Tuttavia ha una sensibilità ed una specificità relativamente basse. Infatti possono essere necessarie alcune settimane dopo l'esordio di un'osteomielite affinché quest'ultima diventi evidente all'esame radiografico. L'esecuzione di radiografie seriate, a distanza di 2-4 settimane, conferisce all'esame una maggiore sensibilità e specificità (16).

Tabella 2. Caratteristiche tipiche dell'osteomielite del piede diabetico alla radiografia*

Reazione periostale
Perdita di osso corticale per erosione ossea
Perdita focale della radiotrasparenza dell'osso trabecolare corticale
Sclerosi ossea, con o senza erosione
Presenza di sequestro: osso devitalizzato all'apparenza radiodenso che si è separato dall'osso normale
Presenza di involucro: uno strato di nuova crescita ossea al di fuori delle ossa preesistenti che risulta dallo sfaldarsi del periostio e nuovo osso in crescita dal periostio
Presenza di cloache: apertura nell'involucro corticale attraverso cui sequestri ossei o tessuto di granulazione può fuoriuscire
Presenza di una fistola dall'osso ai tessuti molli

*Note: * Alcune caratteristiche (ad esempio, sequestro, involucro, cloache) si vedono meno frequentemente nell'osteomielite piede diabetico rispetto ai pazienti più giovani con osteomielite di ossa più grandi.*

La radiografia del piede è un'indagine impiegata anche per la diagnosi di neuro-osteopatia di Charcot (NOA di Charcot) in quanto fornisce informazioni su struttura dell'osso, allineamento dei segmenti ossei e densità minerale. L'indagine radiografica può essere normale, mostrare microfratture e dislocazioni oppure, in fase più avanzata, mostrare delle fratture franche o sublussazioni ed alterazioni dei rapporti tra i vari segmenti ossei (26). Un reperto secondario di frequente riscontro è la calcificazione dei vasi arteriosi. Tuttavia, le alterazioni radiografiche della NOA di Charcot compaiono in fase avanzata e l'esame ha una bassa sensibilità.

RISONANZA MAGNETICA NUCLEARE

Le linee guida IDSA raccomandano l'uso della risonanza magnetica nucleare (RMN) come test per la diagnosi di osteomielite nel piede diabetico, considerandola tuttavia un test di imaging avanzato, non sempre necessario per la diagnosi e la gestione dell'osteomielite.

Le caratteristiche principali suggestive di osteomielite alla RMN sono bassa intensità di segnale focale nelle sequenze T1 pesate, un corrispondente alto segnale nelle sequenze T2 pesate e nel midollo osseo nelle sequenze STIR. Alcune meta-analisi hanno dimostrato che la sensibilità della RMN per la diagnosi di osteomielite è di circa 90% e la specificità di circa l'85%. La RMN

consente di evidenziare anche la presenza di infezioni dei tessuti molli profondi. Inoltre la RMN ha mostrato efficacia nel distinguere l'osteomielite nelle ulcere neuropatiche grazie alla presenza di edema nel midollo osseo, ma si è rivelata meno accurata nella diagnosi dell'osteomielite nelle ulcere ischemiche, presumibilmente a causa della scarsità di liquido interstiziale in queste ultime lesioni.

La RMN è un'indagine costosa, spesso di limitata disponibilità e di difficile interpretazione da parte di personale non esperto. Pertanto è necessaria solo quando la diagnosi di osteomielite è dubbia o come esame preliminare ad un intervento chirurgico (**Forte; Moderato**).

La RMN trova applicazione anche nella diagnosi della NOA di Charcot consentendo il riconoscimento delle alterazioni ossee già in una fase precoce, quando la radiografia può ancora essere negativa. La RMN ha un'alta sensibilità e specificità per l'osteomielite. Spesso, soprattutto in presenza di ulcerazioni, i criteri clinici non consentono di distinguere tra NOA di Charcot ed osteomielite; in questi casi la RMN è un'indagine di primaria importanza consentendo, se letta da un medico esperto in materia, di discriminare tra le due condizioni ed identificare i casi in cui tali condizioni si sovrappongono.

MEDICINA NUCLEARE

Tra i diversi tipi di procedure di imaging nucleare, la scintigrafia ossea, di solito eseguita con difosfonato ^{99m}Tc -metilene, è stata utilizzata per lungo tempo ed è considerata indicativa osteomielite quando si rileva una maggiore attività ed intensità del radionuclide con localizzazione a livello osseo. La scintigrafia trifasica ha una buona sensibilità (circa 80-90%), ma non è specifica (circa 30-45%) quindi una scintigrafia ossea positiva non è specifica per osteomielite mentre se l'esame è negativo si può sostanzialmente escludere la diagnosi.

La scintigrafia con leucociti marcati (con tecnezio 99 o Indio 111) risulta più specifica della scintigrafia ossea per la diagnosi di osteomielite (se si esclude la neuro-osteoartropatia di Charcot). L'indagine ha una sensibilità di circa il 75-80% e una specificità di circa il 70-85%. La marcatura con ^{99m}Tc sembra essere quella che consente una migliore risoluzione spaziale (6). La scintigrafia con leucociti marcati combinata con la scintigrafia ossea (tecnica del doppio tracciante) non migliora sostanzialmente l'accuratezza diagnostica.

Più di recente alcuni autori hanno dimostrato che l'uso combinato della tomografia computerizzata ad emissione di singoli fotoni con leucociti marcati (^{99m}Tc WBC -SPECT/CT)

fornisce una buona risoluzione spaziale grazie alle immagini tridimensionali della TC e l'intensità di captazione dei globuli bianchi marcati fornisce ulteriori informazioni circa la localizzazione e l'estensione dell'infezione. Una piccola serie di pazienti con sospetta osteomielite la ^{99m}Tc WBC - SPECT/CT ha dimostrato una sensibilità dell'87,5% e una specificità del 71,4%.

Un potenziale vantaggio della SPECT/TC deriva dal fatto che cambiamenti di intensità di captazione dei leucociti marcati possono essere utilizzati come strumento prognostico per predire l'esito del trattamento. Una mancata captazione è un buon indicatore della remissione dell'osteomielite.

Anche la SPECT/CT con Gallio 67 è una procedura semplice, sicura ed efficiente per la diagnosi di osteomielite.

La tomografia ad emissione di positroni con ^{18}F -fluorodeossiglucosio (^{18}F -FDG PET/CT) può essere combinata con la tomografia computerizzata per migliorare la capacità di discriminare tra osteomielite e infezione dei tessuti molli. Questa tecnica ha una risoluzione spaziale eccellente e, in confronto alle indagini che si avvalgono dell'impiego di leucociti marcati, è una tecnica più rapida e che non richiede manipolazione di campioni ematici. Si stima che la sensibilità e specificità di questa tecnica siano rispettivamente del 74% e del 91% (6).

Le linee guida IDSA suggeriscono l'impiego della scintigrafia con leucociti marcati, preferibilmente con la tecnica del doppio tracciante, come indagine alternativa alla RMN quando questa è controindicata o non disponibile. La RMN infatti è superiore alla scintigrafia con leucociti (16). In ultima analisi la diagnosi di osteomielite è probabile quando è positiva una combinazione di test diagnostici, come ad esempio: probe-to-bone test, markers infiammatori sierici, radiografia, risonanza magnetica o scintigrafia.

BIOPSIA OSSEA

Il criterio standard per la diagnosi di osteomielite consiste nell'isolamento di germi da un campione di osso, ottenuto utilizzando tutte le misure necessarie per minimizzare la contaminazione batterica, in associazione al reperto istologico di cellule infiammatorie ed osteonecrosi. Pertanto, quando viene effettuato un debridement osseo è raccomandabile prelevare 2-3 campioni di tessuto osseo su cui eseguire un esame colturale ed istologico. Nel caso in cui non sia previsto un debridement osseo, le linee guida IDSA, suggeriscono di ottenere una biopsia ossea in specifiche circostanze: incertezza diagnostica, informazioni inadeguate ottenute dagli altri esami colturali e

necessità di determinare la suscettibilità antibiotica dell'agente patogeno, mancata risposta al trattamento antibiotico empirico, desiderio di utilizzare antibiotici che possono essere particolarmente efficaci nell'osteomielite ma con elevato rischio di selezionare microrganismi resistenti (ad esempio rifampicina o fluorochinoloni).

Le linee guida IDSA raccomandano anche l'uso routinario della biopsia ossea in caso di lesioni del meso o del retropiede, che sono più difficili da trattare e associate ad un rischio più alto di amputazione maggiore. L'obiettivo principale di una biopsia ossea è quello di fornire informazioni affidabili sul patogeno responsabile dell'infezione e determinare il corrispondente profilo di suscettibilità antibiotica (16). L'esame culturale di campioni ossei può essere falsamente negativo a causa di errori nel campionamento, in caso di precedente/concomitante esposizione a terapia antibiotica, infezione da parte di micro-organismi difficili da coltivare ed isolare; esso può anche essere falsamente positivo a causa dell'isolamento di contaminanti batterici o commensali cutanei. L'esame isto-morfologico dell'osso consente pertanto di confermare o escludere la diagnosi di osteomielite.

Dal punto di vista operativo le linee guida IDSA suggeriscono di eseguire la biopsia dopo 2 settimane di sospensione della terapia antibiotica sistemica per evitare un risultato falsamente negativo. Ovviamente il potenziale beneficio di un accurato esame culturale deve essere pesato rispetto al rischio di progressione dell'infezione in assenza di trattamento.

La biopsia percutanea dovrebbe essere effettuata preferibilmente sotto guida TC o fluoroscopica e se possibile, attraverso la cute non coinvolta.

In assenza di colture ossee e dati istopatologici, una definizione clinica ragionevole dell'osteomielite è l'osservazione, durante una procedura chirurgica, di un osso dall'aspetto purulento.

Riportiamo infine qui di seguito un algoritmo per la diagnosi di osteomielite suggerito dalle linee guida IDSA quando la risonanza magnetica non è disponibile, è controindicata o altrimenti difficile da giustificare:

- Se la radiografia mostra segni suggestivi di osteomielite (erosione corticale, reazione periostale attiva, lucenza mista e sclerosi) il paziente deve essere trattato per una presunta osteomielite, preferibilmente dopo aver ottenuto campioni appropriati per l'esame culturale (se disponibile prendere in considerazione anche la biopsia ossea).
- Se la radiografia non mostra evidenza di osteomielite e c'è infezione dei tessuti molli, trattare il

paziente con antibiotici per un periodo massimo di 2 settimane (+ adeguate medicazioni e scarico della lesione). Ripetere quindi la radiografia del piede dopo 2-4 settimane dalla radiografia iniziale.

Se la seconda radiografia è normale ma il sospetto di osteomielite persiste:

- Nel caso in cui la profondità della lesione stia diminuendo e il test PTB sia negativo, l'osteomielite è improbabile.
- Se la lesione non sta migliorando o il test PTB è positivo deve essere presa in considerazione una delle seguenti opzioni:
 - o Studio di imaging: preferibilmente la RMN. Se il risultato è negativo l'osteomielite è improbabile.
 - o Biopsia ossea per esame culturale ed esame istologico.
 - o Trattamento antibiotico empirico: terapia antibiotica (basata sugli esami culturali disponibili con copertura almeno contro *S. aureus*) per ulteriori 2-4 settimane e quindi effettuare di nuovo una radiografia.

*1-Le raccomandazioni in questa guida sono state formulate secondo i criteri della *Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE)* per classificare l'evidenza quando viene scritta una linea guida (16). Non siamo stati in grado di calcolare o verificare per discordanza, divergenza o imprecisione molti dei dati più vecchi della revisione sistematica considerati in questa guida, pertanto non è stato possibile stimare pienamente la qualità dell'evidenza.

Perciò, per definire la qualità dell'evidenza si è tenuto conto di: rischio di errore, dimensione degli esiti, ed opinione di esperti, per graduare la qualità dell'evidenza abbiamo usato i seguenti termini 'alta', 'moderata', o 'bassa'. La forza di ogni raccomandazione come 'forte' o 'debole', basandoci sulla qualità dell'evidenza, bilanci tra vantaggi e svantaggi, gradimento e scelta dei pazienti, e costi (utilizzo di risorse). E' descritto il razionale all'origine di ogni raccomandazione (1).

Bibliografia

1. Documento di Consenso Internazionale sul Piede diabetico. IWGDF; A cura del gruppo di studio interassociativo "Podopatia Diabetica" della Società Italiana di Diabetologia e della Associazione Medici Diabetologi. 2016. Accessibile al sito AMD e SID.

2. Standard Italiani per la Cura del Diabete Mellito 2016 www.standarditaliani.it.
3. Aiello A, Anichini R, Brocco E et al. Treatment of peripheral arterial disease in diabetes: a consensus of the Italian Societies of Diabetes (SID, AMD), Radiology (SIRM) and Vascular Endovascular Surgery (SICVE). *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2014; 24(4):355-69. doi: 10.1016/j.numecd.2013.12.007.
4. Apelqvist J, Elgzyri T Larsson J, et al. Factors related to outcome of neuroischemic/ ischemic foot ulcer in diabetic patients. *J Vasc Surg* 2011;53:1582-8. doi: 10.1016/j.jvs.2011.02.006.
5. Ballad JL, Eke CC, Bunt TJ, Killeen JD. A prospective evaluation of transcutaneous oxygen measurements in the management of diabetic foot problems. *JV asc Surg.*1995;22:485-490.
6. IWGDF Guidance on the management and prevention of foot problems in diabetes 2015 (Peripheral Artery Disease).
7. Gehrard-Hermann MD et al. 2016 AHA/ACC Guideline on the Management of Patients With Lower Extremity Peripheral Artery Disease: Executive Summary A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation* 2016; 000:000–000.
8. Bradbury AW, Adam DJ. Diagnosis of peripheral arterial disease of the lower limb. *BMJ* 2007;334 :1229e 30. DOI: 10.1136/bmj.39244.344664.80.
9. Visser K, Hunink MG. Peripheral arterial disease: gadolinium-enhanced MR angiography versus color-guided duplex US e a meta-analysis. *Radiology* 2000; 216: 67 e 77. DOI: 10.1148/radiology.216.1.r00jl0367.
10. Hingorani A, Ascher E, Marks N. Preprocedural imaging: new options to reduce need for contrast angiography. *Semin Vasc Surg* 2007; 20:15 e 28. DOI: 10.1053/j.semvascsurg.2007.02.005.
11. Lapeyre M, Kobeiter H, Desgranges P, et al. Assessment of critical limb ischemia in patients with diabetes: comparison of MR angiography and digital subtraction angiography. *AJR Am J Roentgenol.* 2005 Dec; vol. 185(6) pp. 1641-50. DOI: 10.2214/AJR.04.1111.
12. Met R, Bipat S, Legemate DA, et al. Diagnostic performance of computed tomography angiography in peripheral arterial disease: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2009;301 :415 e 24. doi: 10.1001/jama.301.4.415.
13. Thomsen HS. Contrast media safety: An update. *Eur. J. Radiol.* 80 (2011) 77-82. doi: 10.1016/j.ejrad.2010.12.104.
14. Richard JL, Sotto A, Lavigne JP. New insights in diabetic foot infection. *World J Diabetes.* 2011;2:24–32. doi: 10.4239/wjd.v2.i2.24.

15. Lipsky BA. A report from the international consensus on diagnosing and treating the infected diabetic foot. *Diabetes Metab Res Rev* 2004; 20(Suppl 1):S68–77. DOI: 10.1002/dmrr.453.
16. Lipsky BA, Berendt AR, Cornia PB et al. 2012 Infectious Diseases Society of America clinical practice guideline for the diagnosis and treatment of diabetic foot infections. *Clin Infect Dis*. 2012;54(12):e132-73. doi: 10.1093/cid/cis346.
17. Newman LG, Waller J, Palestro CJ, et al. Unsuspected osteomyelitis in diabetic foot ulcers. Diagnosis and monitoring by leukocyte scanning with indium in 111 oxyquinoline. *JAMA* 1991; 266:1246–51.
18. Lavery LA, Peters EJ, Armstrong DG, Wendel CS, Murdoch DP, Lipsky BA. Risk factors for developing osteomyelitis in patients with diabetic foot wounds. *Diabetes Res Clin Pract* 2009; 83:347–52. doi: 10.1016/j.diabres.2008.11.030.
19. Fleischer AE, Didyk AA, Woods JB, et al. Combined clinical and laboratory testing improves diagnostic accuracy for osteomyelitis in the diabetic foot. *J Foot Ankle Surg* 2009; 48:39–46. doi: 10.1053/j.jfas.2008.09.003.
20. Grayson ML, Gibbons GW, Balogh K, Levin E, Karchmer AW. Probing to bone in infected pedal ulcers. A clinical sign of underlying osteomyelitis in diabetic patients. *JAMA* 1995; 273:721–3.
21. Shone A, Burnside J, Chipchase S, et al. Probing the validity of the probe-to-bone test in the diagnosis of osteomyelitis of the foot in diabetes. *Diabetes Care* 2006; 29:945.
22. Lavery LA, Armstrong DG, Peters EJ, et al. Probe-to-bone test for diagnosing diabetic foot osteomyelitis: reliable or relic? *Diabetes Care* 2007; 30:270–4. DOI: 10.2337/dc06-1572.
23. Hartemann-Heurtier A, Senneville E. Diabetic foot osteomyelitis. *Diabetes Metab* 2008; 34:87–95. doi: 10.1016/j.diabet.2007.09.005.
24. Aragon-Sanchez J, Lipsky BA, Lazaro-Martinez JL. Diagnosing diabetic foot osteomyelitis: is the combination of probe-to-bone test and plain radiography sufficient for high-risk inpatients? *Diabet Med* 2011; 28:191–4. doi: 10.1111/j.1464-5491.2010.03150.x.
25. Morales Lozano R, Gonzalez Fernandez ML, Martinez Hernandez D et al. Validating the probe-to-bone and other tests for diagnosing chronic osteomyelitis in the diabetic foot. *Diabetes Care* 2010; 33:2140–45. doi: 10.2337/dc09-2309.
26. Rogers LC, Frykberg RG, Armstrong DG et al. The Charcot foot in diabetes. *Diabetes Care*. 2011;34(9):2123-9. doi: 10.2337/dc11-0844.

6. RETINOPATIA DIABETICA

Per lo screening della retinopatia diabetica non esiste un metodo raccomandato che possa essere sempre utilizzato¹. Tale screening può essere eseguito mediante una delle seguenti metodiche¹:

Raccomandazione	Livello della prova	Forza delle raccomandazioni
Oftalmoscopia (diretta e/o indiretta)	III	A
Biomicroscopia mediante lampada a fessura con lenti sia a contatto che non	III	A
Fotografie in bianco e nero o a colori del fondo oculare	III	B

COMMENTO

A. OFTALMOSCOPIA DIRETTA E/O INDIRETTA

L'oftalmoscopia diretta si avvale dell'oftalmoscopio elettrico, evoluzione dello strumento messo a punto da Helmholtz nell'800. Il suo funzionamento si basa sul principio che il fondo oculare illuminato da una sorgente luminosa ne riflette la sua immagine reale, non capovolta ma ingrandita e visualizzabile dall'osservatore. L'oftalmoscopio diretto è costituito da una testa con un sistema illuminante e un foro con lenti intercambiabili, e da un manico.

Per eseguire l'esame, lo strumento è avvicinato all'occhio dell'esaminatore; viene chiesto al paziente di fissare un oggetto posto a distanza e l'esaminatore punta il fascio luminoso nel campo pupillare del paziente, poi lentamente si avvicina visualizzando un'immagine sempre più ampia fino a una distanza di circa 2 cm dall'occhio del paziente. A questo punto l'esaminatore osserva il fondo oculare a partire dal disco ottico spostando l'attenzione prima sui vasi di maggior calibro e poi, seguendone il decorso, su quelli di minor calibro. Chiedendo al paziente di guardare verso la sorgente luminosa si visualizza la zona centrale, la macula; infine si esaminano i quadranti retinici periferici chiedendo al paziente di guardare nella direzione appropriata².

La dilatazione farmacologica della pupilla (midriasi) è consigliata, indispensabile soprattutto all'esaminatore non esperto e/o in presenza di opacità dei mezzi diottrici (e.g. opacità corneali, cataratta, emovitreo).

Lo studio del fondo dell'occhio tramite oftalmoscopia indiretta si avvale dell'oftalmoscopio di

Schepens. Tale strumento è costituito da un caschetto munito di oculari e da una fonte di luce che viene focalizzata da lenti adeguate sul fondo del paziente. L'immagine che si ottiene è un'immagine retinica rovesciata e invertita. L'ausilio dell'indentazione, cioè la compressione sclerale con un apposito strumento, consente di visualizzare aree retiniche molto periferiche e non visibili altrimenti. A differenza della precedente, questa è una tecnica che consente una visione binoculare e quindi un'immagine stereoscopica del fondo oculare. In questo caso la dilatazione farmacologica della pupilla (midriasi) è essenziale³.

Vengono prima esaminati il polo posteriore e il disco ottico, poi la periferia chiedendo al paziente di spostare lo sguardo nelle diverse direzioni.

Il limite di questa tecnica consiste nel fatto che è necessario un training prima di avere la padronanza necessaria per effettuare un buon esame retinico. Per questo motivo l'oftalmoscopia indiretta è una tecnica che generalmente viene utilizzata solo da personale qualificato (e.g. oculista), a differenza di quella diretta che può essere utilizzata più facilmente anche dal medico di base o dal diabetologo.

I vantaggi di entrambe queste metodiche sono il fatto di essere poco costose ed eseguibili con degli strumenti facilmente trasportabili mentre lo svantaggio principale è che non consentono l'archiviazione di dati oggettivi.

B. BIOMICROSCOPIA MEDIANTE LAMPADA A FESSURA CON LENTI SIA A CONTATTO CHE NON

La biomicroscopia è un esame che impiega uno strumento chiamato lampada a fessura o biomicroscopio, composto da un sistema illuminante, un sistema osservante e un sistema ingrandente ^{4,5}. L'abbinamento di una lampada a fessura e di lenti (non a contatto o a contatto) permette la valutazione del fondo oculare. La dilatazione farmacologica della pupilla è essenziale per l'esame; prima dell'instillazione del collirio midriatico si consiglia comunque di valutare la profondità della camera anteriore dell'occhio allo scopo di evitare, nei soggetti predisposti, l'insorgenza di un attacco di glaucoma acuto.

Le lenti non a contatto hanno un potere che varia da +60 a +90 diottrie, tale da variare l'ingrandimento o il campo di immagine. Vanno tenute centralmente davanti alla pupilla del paziente in modo che il fascio di luce le attraversi fino a focalizzarsi attraverso la pupilla sulla retina, restituendo all'osservatore un'immagine rovesciata e invertita.

Le lenti a contatto si appoggiano sulla superficie corneale anteriore; tra queste, una è la lente a tre specchi di Goldmann, costituita da una lente centrale che consente la visualizzazione del polo posteriore, e da tre specchi con diverse angolazioni e superfici che permettono di studiare la media e l'estrema periferia retinica e l'angolo irido-corneale. L'esame va effettuato ruotando la lente di 360 gradi sull'occhio del paziente per osservare tutti i quadranti retinici. Esistono inoltre altri tipi di lenti a contatto "panfundoscopiche" che consentono una visione d'insieme del fondo oculare.

Il vantaggio della biomicroscopia consiste nel fatto che è una metodica di analisi del fondo oculare più accurata e più sensibile, mentre gli svantaggi consistono, come per l'oftalmoscopia, nel fatto che è soggettiva e non consente l'archiviazione di quanto rilevato. Ha inoltre un costo elevato, difficoltà di trasferimento dell'apparecchiatura, e richiede un training specialistico approfondito; difficoltà di esecuzione dell'esame derivano da una pupilla troppo ristretta e da un'opacità dei mezzi diottrici (e.g. opacità corneali, cataratta, emovitreo).

C. FOTOGRAFIE DEL FONDO OCULARE

La fotografia del fondo oculare (retinografia) è utilizzata sia per lo screening e la classificazione dei vari stadi della retinopatia diabetica sia nel corso del follow-up. Le fotografie possono essere stereoscopiche e non stereoscopiche, eseguite in bianco e nero o a colori. È consigliabile una buona dilatazione pupillare del paziente mediante colliri midriatici. Dopo aver fatto posizionare il paziente davanti alla fundus camera (retinografo) si procede all'allineamento della pupilla con il fascio di illuminazione e il percorso ottico dello strumento, fino a che non si ottiene un'immagine a fuoco del fondo oculare senza artefatti⁶.

I protocolli di screening sono più semplici dei protocolli di ricerca scientifici, e consistono per esempio in una o due foto non stereoscopiche del fondo e in un sistema di grading semplificato⁷. Meno utilizzate per lo screening sono le fotografie dei 7 campi ETDRS (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study)⁸, metodica comunque "time-consuming". Vari studi hanno dimostrato che i protocolli di screening con fotografie non stereoscopiche che utilizzano meno di 7 fotografie del fondo sono un metodo efficace per individuare e stadiare la retinopatia diabetica. Una foto di un singolo campo retinico ha sensibilità del 61-90% e specificità del 85-97% rispetto ai 7 campi standard dell'ETDRS^{2,9-11}.

La valutazione del fondo oculare del paziente diabetico inizia con l'identificazione del numero e della localizzazione delle lesioni per tipologia (e.g. emorragie, essudati duri, essudati

cotonosi...), e continua con la determinazione della severità della retinopatia che va dall' assenza di retinopatia fino agli stadi più avanzati e associati a grave perdita visiva.

Immagini digitali del fondo oculare possono essere acquisite anche con imaging ad ampio campo, sempre meglio previa dilatazione pupillare. Questo consente una documentazione oggettiva delle lesioni presenti non solo nella parte centrale della retina ma anche nella periferia più estrema. L'imaging ad ampio campo permette di scattare foto di 100° o 200° di retina e riduce il numero di immagini da archiviare e il tempo impiegato per la loro analisi ^{2,12,13}.

I retinografi possono essere comunque anche non midriatici; questi hanno il vantaggio di richiedere minor tempo e risorse per l'esecuzione delle fotografie, non comportano il rischio di attacco acuto di glaucoma e riducono il disagio per il paziente. I retinografi non midriatici risentono comunque ancora di più della difficoltà nell'esecuzione dell'esame in presenza di miosi eccessiva o opacità dei mezzi diottrici che rendono non valutabili le immagini acquisite.

Questa metodica di screening mediante fotografie del fondo oculare può essere eseguita anche da personale non medico dopo un breve training.

Una attenzione particolare deve essere rivolta oggi alla telemedicina, metodica di scambio di informazioni via telematica tra personale sanitario¹⁴⁻¹⁸. Grazie alla telemedicina, infatti, si attuano campagne di screening della retinopatia diabetica: le foto vengono scattate anche in centri di diabetologia da personale non specialistico addestrato che le invia ad uno specialista oftalmologo che si occupa di classificare la retinopatia diabetica proponendo un eventuale trattamento e/o indicando le tempistiche per il follow-up.

Nonostante la visita dall'oculista sia una parte fondamentale della gestione del paziente diabetico, le metodiche di screening a distanza della retinopatia diabetica consentono un dialogo maggiore tra i diversi specialisti e un risparmio di tempo e risorse da parte sia del paziente che delle strutture sanitarie¹⁹.

Un crescente interesse è rivolto all'utilizzo di nuove tecniche di indagine grazie alle innovazioni dell'acquisizione delle immagini e delle tecnologie di comunicazione. Saranno infatti in futuro utilizzabili sistemi portabili o smartphones implementati con fundus camera che registra immagini o video di alta qualità ²⁰⁻²². Oltre a rappresentare uno strumento di screening di massa, queste nuove tecniche potranno consentire di monitorare le malattie retiniche.

In sintesi, vantaggi e svantaggi delle metodiche elencate sono così riassumibili:

1. l'oftalmoscopia è poco costosa ed eseguibile con uno strumento facilmente trasportabile, ma richiede l'impiego di personale qualificato e non consente l'archiviazione di dati oggettivi;
2. la biomicroscopia con lampada a fessura permette un'analisi più accurata del polo posteriore rispetto all'oftalmoscopia, ma la valutazione rimane comunque soggettiva e non archiviabile; ha costi elevati e difficoltà per il trasferimento dell'apparecchiatura;
3. la fotografia permette di ottenere immagini in genere di qualità e garantisce una documentazione obiettiva archiviabile. Con le apparecchiature digitali, in molti casi è possibile eseguire la fotografia senza dilatazione pupillare farmacologica. I costi di investimento sono più alti ma è possibile delegare personale tecnico o infermieristico alla sua esecuzione routinaria, riservando l'interpretazione delle immagini agli specialisti, eventualmente anche mediante sistemi di collegamento in telemedicina.

La dilatazione farmacologica della pupilla è indispensabile per le prime due metodiche elencate e consigliabile, soprattutto in presenza di opacità dei mezzi diottrici, anche quando si utilizzi una fundus camera digitale non midriatica. Prima dell'instillazione del collirio ad effetto midriatico si consiglia: a) di indagare se il paziente effettua una terapia antiglaucomatosa, b) di valutare la profondità della camera anteriore dell'occhio allo scopo di evitare, nei soggetti predisposti, l'insorgenza di un attacco di glaucoma acuto.

Bibliografia

1. American Academy of Ophthalmology. Diabetic Retinopathy, Preferred Practice Pattern. 2016.
2. Gangwani, Lian JX, McGhee SM et al. Diabetic retinopathy screening: global and local perspective. Hong Kong Med J 2016;22:486-495. DOI: 10.12809/hkmj164844.
3. Colenbrander A. Principles of ophthalmoscopy. In: Tasman W, Jaeger EA (eds) Duane's clinical ophthalmology. Lippincott Williams Wilkins, Philadelphia; 2002.
4. Doshi S, Harvey W. Assessment and investigative techniques, Eye essentials Elsevier/Butterworth Heinemann, Edinburgh; 2005.
5. Schmidt TAF. On slit-lamp microscopy. Doc Ophthalmol 1975;39:117-153.
6. Mártonyi CL, Bahn CF, Meyer RF. Slit lamp:examination and photography. Revised and expanded, third edition. Time One Ink, Sedona; 2007.
7. Diabetic Retinopathy Study Research Group. Diabetic Retinopathy Study. Report Number 6. Design, methods, and baseline results. Report Number 7. A modification of the Airlie House classification of diabetic retinopathy. Invest Ophthalmol Vis Sci 1981;21:1-226 .

8. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Grading diabetic retinopathy from stereoscopic color fundus photographs – an extension of the modified Airlie House classification. ETDRS Report Number 10. *Ophthalmology* 1991;98:786–806.
9. Lin DY, Blumenkranz MS, Brothers RJ et al. The sensitivity and specificity of single-field nonmydriatic monochromatic digital fundus photography with remote image interpretation for diabetic retinopathy screening: a comparison with ophthalmoscopy and standardized mydriatic color photography. *Am J Ophthalmol* 2002;134(2):204-213
10. Vujosevic S, Benetti E, Massignan F et al. Screening for diabetic retinopathy: 1 and 3 nonmydriatic 45-degree digital fundus photographs vs 7 standard early treatment diabetic retinopathy study fields. *Am J Ophthalmol* 2009;148(1):111-118. DOI: 10.1016/j.ajo.2009.02.031.
11. Williams GA, Scott IU, Haller JA et al. Single-field fundus photography for diabetic retinopathy screening: a report by the American Academy of Ophthalmology. *Ophthalmology* 2004;111(5):1055-1062. DOI: 10.1016/j.opthta.2004.02.004.
12. Silva PS, Cavallerano JD, Tolls D et al. Potential efficiency benefits of nonmydriatic ultrawide field retinal imaging in an ocular telehealth diabetic retinopathy program. *Diabetes Care* 2014;37:50-5. DOI: 10.2337/dc13-1292.
13. Kim JD, Warren C, Shachar T et al. Comparison of non-mydriatic ultra-wide field fundus photography to standard early treatment of diabetic retinopathy study 7-fields in diabetic retinopathy screening. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2015;56:600-602.
14. Vaziri K, Moshfeghi DM, Moshfeghi AA. Feasibility of telemedicine in detecting diabetic retinopathy and age-related macular degeneration. Informa Healthcare USA, New York; 2013. DOI: 10.3109/08820538.2013.825727.
15. Schoenfeld ER, Greene JM, Wu SY et al. Patterns of adherence to diabetes vision care guidelines: baseline findings from the Diabetic Retinopathy Awareness Program. *Ophthalmology* 2001;108(3):563-571
16. Boucher MC, Desroches G, Garcia-Salinas R et al. Teleophthalmology screening for diabetic retinopathy through mobile imaging units within Canada. *Can J Ophthalmol* 2008;43(6):658-668. DOI: 10.3129/i08-120.
17. Mansberger SL, Gleitsmann K, Gardiner S et al. Comparing the effectiveness of telemedicine and traditional surveillance in providing diabetic retinopathy screening examinations: a randomized controlled trial. *Telemed J E Health* 2013;19(12):942-948. DOI: 10.1089/tmj.2012.0313.
18. Shi L, Wu H, Dong J et al. Telemedicine for detecting diabetic retinopathy: a systematic review and meta-analysis. *Br J Ophthalmol* 2015;99(6):823-831. DOI: 10.1136/bjophthalmol-2014-305631.

19. Wolffsohn J. Ophthalmic imaging. Eye essentials. Elsevier/Butterworth Heinemann, Edinburgh; 2008
20. Zhang W, Nicholas P, Schuman SG et al. Screening for diabetic retinopathy using a portable, noncontact, nonmydriatic handheld retinal camera. J Diab Science Technol 2016;3:1-7. DOI: 10.1177/1932296816658902.
21. Haddock LJ, Kim DY, Mukai S. Simple, inexpensive technique for high-quality smartphone fundus photography in human and animal eyes. J Ophthalmol 2013;2013:518-521. DOI: 10.1155/2013/518479.
22. Sharma A, Subramaniam SD, Ramachandran KI et al. Smartphone-based fundus camera device (MII Ret Cam) and technique with ability to image peripheral retina. Eur J Ophthalmol 2016; 26(2):142-4. DOI: 10.5301/ejo.5000663.

7. DIABETE SECONDARIO

RACCOMANDAZIONI

Screening del carcinoma pancreatico nella popolazione generale

Raccomandazione	Livello della prova	Forza delle raccomandazioni
A causa della bassa incidenza del tumore del pancreas (rischio nell'arco della vita: 1.3%) e le limitazioni delle attuali tecnologie di diagnosi, nella popolazione a rischio standard non è utile né conveniente effettuare uno screening per identificare casi di cancro pancreatico sporadico	IV	A
Si raccomanda lo screening solo in individui che abbiano un rischio relativo superiore a 5 (rischio nell'arco della vita >5%), anche se al momento non vi è ancora alcuna evidenza che tale screening aumenti le possibilità di sopravvivenza. Rientrano in questa categoria i soggetti con due consanguinei di primo grado o più di tre consanguinei, a prescindere dal grado di parentela, affetti da carcinoma del pancreas, e i portatori di mutazione in linea germinale di geni quali p16 (familial atypical mole melanoma, FAMM), BRCA2 e BRCA1 (hereditary breast and ovarian cancer, HBOC), STK11 (Peutz–Jeghers syndrome), MSH2, MLH1 (hereditary nonpolyposis colorectal cancer, HNPCC/ Lynch syndrome).	VI	B

Screening del carcinoma pancreatico nei pazienti con diabete

Raccomandazione	Livello della prova	Forza delle raccomandazioni
Lo screening nel paziente diabetico va riservato ai soggetti in cui siano presenti significativi fattori di rischio e la decisione va personalizzata sul singolo paziente.	VI	B

Sono da considerare con attenzione:

1. Pazienti con esordio recente (entro 36 mesi) e con età >50 aa in particolare se il diabete è resistente alla terapia con ipoglicemizzanti orali
2. Pazienti <50 aa con esordio associato a perdita di peso o dolore addominale
3. Pazienti con diabete di lunga durata, con comparsa di scompenso glicemico improvviso e non giustificato o improvviso incremento dei valori di emoglobina glicosilata

Raccomandazione	Livello della prova	Forza delle raccomandazioni
Lo screening strumentale in questi pazienti dovrebbe essere eseguito con ecografia addominale e dosaggio di CA19-9; questo screening ha una facilità di esecuzione e un basso costo, ma anche una bassa sensibilità.	VI	B
In caso di dubbi dopo l'ecografia (incompleta visualizzazione del pancreas, o presenza di cisti o lesioni sospette) si dovrebbe eseguire una risonanza magnetica addome con mezzo di contrasto associata a colangio-Wirsung RM, che permette una maggiore accuratezza diagnostica ma ha un maggiore costo.	III	A

4. Pazienti con esordio recente, portatori di un fattore di rischio per carcinoma pancreatico
Rientrano in questa categoria:
 - a) Pazienti con anamnesi positiva per pancreatite cronica o acuta ricorrente,

- b) Pazienti con anamnesi positiva per neoplasia intraduttale papillare mucinosa (IPMN) del pancreas
- c) Pazienti con anamnesi positiva per sindromi ereditarie non neoplastiche quali pancreatite ereditaria e fibrosa cistica
- d) Pazienti appartenenti a una famiglia affetta da cancro familiare del pancreas (due consanguinei di primo grado affetti, o più di tre consanguinei affetti a prescindere dal grado di parentela)
- e) Pazienti portatori di mutazione in linea germinale di geni quali: p16 (familial atypical mole melanoma, FAMM), BRCA2 e BRCA1 (hereditary breast and ovarian cancer, HBOC), *STK11*(Peutz–Jeghers syndrome), MSH2, MLH1(hereditary nonpolyposis colorectal cancer, HNPCC/ Lynch syndrome), APC (familial adenomatous polyposis), *PALB2*, p53 (Li-Fraumeni syndrome), *ATM*, *PRSS1*.

Lo screening strumentale in questi pazienti dovrebbe essere eseguito con risonanza magnetica dell'addome con mezzo di contrasto associata a colangio-Wirsung RM, (**Livello di evidenza: III; Forza della raccomandazione: A**).

COMMENTO

Nessuna valutazione del beneficio dello screening per il cancro del pancreas è stata ancora pubblicata all'interno di studi randomizzati o population-based (1). Infatti a causa della bassa prevalenza del carcinoma del pancreas (rischio nell'arco della vita: 1.3%) , un programma di screening con le tecnologie attualmente disponibili per la popolazione non selezionata sarebbe giustificabile come costo-efficacia in persone di età inferiore ai 70 anni solo nel caso che abbiano un rischio nell'arco della vita $\geq 16\%$ (2). La domanda chiave riguardante la diagnosi precoce è se sia o no possibile aumentare la sopravvivenza dei pazienti affetti da carcinoma pancreatico mediante l'attuazione di programmi di screening. Siccome lo stadio IA (T1N0M0) ha una sopravvivenza migliore rispetto alle fasi successive, una strategia importante è quella di aumentare la percentuale d'individui diagnosticati in stadio IA. Per raddoppiare la sopravvivenza mediana globale a 5 anni (da 4.1-8.2%), dovremmo arrivare a cambiare la distribuzione attuale dello stadio al momento della diagnosi: IA da 1,3% al 5,9%, IB dal 4,7% al 13,4%, IIA dal 11,6% al 22,0%, IIB dal 16,0% al 19,9%, III dal 10,6% al 8,7%, IV dal 55,8% al 30,1%)(3). Al momento non sussistono prove che lo screening per il cancro del pancreas sia in grado di ottenere tale risultato. Al contrario la U.S. Preventive Services Task Force (USPSTF) sottolinea che c'è un potenziale di danno significativo per lo screening a causa della bassa prevalenza di cancro del pancreas, della precisione limitata dei

test di screening disponibili, della natura invasiva di alcuni test diagnostici, e dei risultati ancora limitati del trattamento della malattia (4). L'USPSTF ha quindi concluso che i danni dello screening per il cancro al pancreas superano i potenziali benefici, anche se tale conclusione non è da tutti condivisa. Altri autori consigliano uno screening in pazienti diabetici che mostrino fattori di rischio per il carcinoma del pancreas (5). I sintomi precoci del cancro del pancreas sono, infatti, rari e aspecifici, non permettendo una diagnosi precoce. I segni e sintomi specifici (come ittero, segno di Courvoisier, mal di schiena, perdita di peso) sono associati spesso a tumori già avanzati (stadi III e IV della malattia) e a veloce progressione. Attualmente il tumore del pancreas viene diagnosticato a distanza di 2 mesi dall'inizio dei sintomi (6). Il ritardo della diagnosi è un significativo fattore prognostico indipendente per la sopravvivenza (7). Una attenta valutazione del singolo paziente tenendo conto dei potenziali benefici e danni dello screening deve guidare la scelta del medico (8).

Al momento attuale esiste un consenso sulla necessità di uno screening in individui che abbiano un rischio relativo superiore a 5 (rischio nell'arco della vita >5%) (9), anche se non vi è ancora alcuna evidenza che tale screening aumenti le possibilità di sopravvivenza (1, 10, 11). Appartengono a questa categoria sicuramente i soggetti con due consanguinei di primo grado affetti da carcinoma del pancreas; e i pazienti con almeno un parente di primo grado affetto e portatori di mutazione in linea germinale di geni quali p16 (familial atypical mole melanoma, FAMM), BRCA2 e BRCA1 (hereditary breast and ovarian cancer, HBOC), STK11 (Peutz-Jeghers syndrome), MSH2, MLH1 (hereditary nonpolyposis colorectal cancer, HNPCC/ Lynch syndrome) (9). Pochi studi hanno confrontato la resa diagnostica del test di imaging per pazienti ad alto rischio di carcinoma pancreatico nello screening, e la maggior parte dei confronti non sono stati effettuati in un disegno cieco, randomizzato (12). Si è convenuto che lo screening iniziale in questi soggetti dovrebbe includere una risonanza magnetica con mezzo di contrasto associata a colangio-Wirsung RM, o una ecoendoscopia (a fini di screening non vengono consigliate la TAC o la colangiopancreatografia retrograda endoscopica - ERCP) (9). In questi pazienti il consenso non è stato raggiunto per l'età in cui avviare lo screening o interrompere la sorveglianza (9, 13).

Al di fuori delle forme su basi genetiche e familiari, il diabete mellito costituisce un fattore di rischio per il tumore del pancreas sporadico (14). Sono stati condotti numerosi studi epidemiologici, sia di coorte sia caso-controllo, sull'associazione tra il diabete e il cancro al pancreas. Gli studi hanno stratificato il rischio di cancro in base alla durata del diabete e sono state pubblicate anche alcune meta-analisi (15-17). Tra le altre, Ben et al. (18) hanno concluso che il diabete è associato ad un aumento del rischio di cancro al pancreas (RR 1.94). Tale aumento del rischio è indipendente da fattori confondenti come il sesso, il consumo di alcol, l'indice di massa

corporea (BMI) e l'abitudine al fumo. L'analisi statistica ha mostrato che gli individui con la durata più breve di diabete (da 1 a 4 anni) hanno un rischio maggiore di sviluppare il cancro al pancreas rispetto agli individui che hanno una durata del diabete da 5 a 9 anni (RR 1,95 contro 1,49) e più di 10 anni (RR, 1.47), ma significativamente più basso rischio rispetto ai soggetti che hanno il diabete da meno di 1 anno (RR 5,38). Per cui il rischio relativo di cancro al pancreas è inversamente correlato con la durata del diabete e il rischio più alto è tra i pazienti che sono stati diagnosticati con il diabete da meno di 1 anno. Altri studi hanno riportato il limite di due-tre anni dall'esordio come il migliore per identificare la maggiore associazione con il cancro del pancreas (6, 19-21).

Non è chiaro quale sia la prevalenza del carcinoma pancreatico nei pazienti con diabete all'esordio. Damiano et al. (22) hanno studiato 115 pazienti di età superiore ai 50 anni che sono stati ricoverati in ospedale con un diabete di nuova insorgenza (<30 giorni) in terapia insulinica. L'imaging di routine ha rivelato la presenza di cancro al pancreas nel 5,2% dei pazienti. Il limite dello studio è che i pazienti reclutati sono stati indagati per la presenza di sintomi addominali acuti e non sorprende che la maggior parte dei tumori identificati sia stata in stadio avanzato. Ogawa et al. (23) hanno studiato 87 pazienti che presentavano insorgenza del diabete > 55 anni e elevazione di CA 19-9 o CEA mediante ERCP. La prevalenza di carcinoma pancreatico nei pazienti con diabete mellito con meno di 3 anni di durata è stata del 13,9%. Chari et al. (24) hanno assemblato una coorte basata sulla popolazione di 2122 soggetti di età > 50 anni con diabete incidente e ha individuato quelli che hanno sviluppato il cancro al pancreas entro 3 anni dalla diagnosi. Dei 2122 soggetti, 18 (0,85%) sono stati diagnosticati con cancro al pancreas (RR=8) con circa il 50% entro 6 mesi dalla diagnosi del diabete e con maggior probabilità se con età >70 anni.

Altri studi retrospettivi hanno evidenziato fattori di rischio aggiuntivi oltre la tempistica dopo l'esordio del diabete (25-27) tra cui: età >65 anni, anamnesi positiva per pancreatite cronica e/o calcolosi biliare e/o gastrectomia parziale, forte fumatore, recente perdita di peso, dolore addominale (3, 28, 29). Infine nei pazienti con diabete di lunga durata in presenza di un scompenso glicemico improvviso il rischio di carcinoma pancreatico è risultato significativamente aumentato anche se lontani dall'esordio (29, 30). Da sottolineare che un BMI basso e l'assenza di familiarità per diabete non devono essere considerati fattori che aumentano la probabilità di carcinoma pancreatico associato al diabete (20, 21)

Non ci sono evidenze in merito agli esami da prevedere come screening nella popolazione con diabete a rischio per tumore pancreatico. Sebbene l'aumento del CA19-9 non sia sufficientemente specifico per essere utilizzato nello screening di soggetti asintomatici, rimane il

marcatore più studiato di cancro pancreatico con una sensibilità che va dal 70% al 90% e una specificità dal 68% al 91% (31).

Non ci sono studi che abbiano confrontato la resa diagnostica dei test di imaging per pazienti a rischio di carcinoma pancreatico; anche la maggior parte degli studi di confronto tra varie metodiche, condotti comunque non in condizioni di screening, non sono stati effettuati con un disegno randomizzato (12). L'ecografia addominale è di solito la metodica di imaging di primo impiego poiché accessibile, a costo ridotto senza rischi per il paziente. Purtroppo la metodica è operatore dipendente e la sensibilità è bassa per individuare lesione pancreatiche piccole in particolar modo nel paziente obeso. La tomografia computerizzata espone il paziente al rischio di irradiazione, problema non secondario in un percorso di screening, e non è quindi consigliata (12, 32, 33). La colangio-pancreatografia endoscopica retrograda (ERCP) non è raccomandata per lo screening poiché diversi studi hanno dimostrato che non migliora la capacità diagnostica, è un esame invasivo ed è associata al rischio di pancreatite (34). L'ecoendoscopia e/o la risonanza magnetica con mezzo di contrasto associata a colangio-Wirsung RM sono le due metodiche più appropriate in termini di sensibilità e specificità (12, 35) ma l'ecoendoscopia non è da considerarsi come esame di prima linea poiché invasivo (9).

Bibliografia

- 1.Poruk KE, Firpo MA, Adler DG, Mulvihill SJ. Screening for pancreatic cancer: why, how, and who? *Ann Surg* 2013; 257: 17-26. DOI: 10.1097/SLA.0b013e31825ffbf.
- 2.Chari ST. Detecting early pancreatic cancer: problems and prospects. *Semin Oncol* 2007; 34: 284-294.
- 3.Chari ST, Kelly K, Hollingsworth MA, et al. Early detection of sporadic pancreatic cancer: summative review. *Pancreas* 2015; 44: 693-712. DOI: 10.1097/MPA.0000000000000368.
- 4.Herrerros-Villanueva M, Bujanda L. Non-invasive biomarkers in pancreatic cancer diagnosis: what we need versus what we have. *Ann Transl Med* 2016; 4: 134. DOI: 10.21037/atm.2016.03.44.
- 5.Fric P, Skrha J, Sedo A, et al. Early detection of pancreatic cancer: impact of high-resolution imaging methods and biomarkers. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2016; 28: e33-e43. DOI: 10.1097/MEG.0000000000000727.
- 6.Chari ST, Leibson CL, Rabe KG, et al. Pancreatic cancer-associated diabetes mellitus: prevalence and temporal association with diagnosis of cancer. *Gastroenterology* 2008; 134: 95-101. DOI: 10.1053/j.gastro.2007.10.040.

7. Gobbi PG, Bergonzi M, Comelli M, et al. The prognostic role of time to diagnosis and presenting symptoms in patients with pancreatic cancer. *Cancer Epidemiol* 2013; 37: 186-190. DOI: 10.1016/j.canep.2012.12.002.
8. Strobel O, Buchler MW. Pancreatic cancer: Clinical practice guidelines - what is the evidence? *Nat Rev Clin Oncol* 2016; 13: 593-594.
9. Canto MI, Harinck F, Hruban RH, et al. International Cancer of the Pancreas Screening (CAPS) Consortium summit on the management of patients with increased risk for familial pancreatic cancer. *Gut* 2013; 62: 339-347. DOI: 10.1136/gutjnl-2012-303108.
10. Grover S, Jajoo K. Screening for Pancreatic Cancer in High-risk Populations. *Gastroenterol Clin North Am* 2016; 45: 117-127. DOI: 10.1016/j.gtc.2015.10.001.
11. Becker AE, Hernandez YG, Frucht H, et al. Pancreatic ductal adenocarcinoma: risk factors, screening, and early detection. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 11182-11198. DOI: 10.3748/wjg.v20.i32.11182.
12. Canto MI, Hruban RH, Fishman EK, et al. Frequent detection of pancreatic lesions in asymptomatic high-risk individuals. *Gastroenterology* 2012; 142: 796-804; quiz e714-795. DOI: 10.1053/j.gastro.2012.01.005.
13. Bruenderman E, Martin RC 2nd. A cost analysis of a pancreatic cancer screening protocol in high-risk populations. *Am J Surg* 2015; 210: 409-416. DOI: 10.1016/j.amjsurg.2014.11.017.
14. Bruenderman EH, Martin RC 2nd. High-risk population in sporadic pancreatic adenocarcinoma: guidelines for screening. *J Surg Res* 2015; 194: 212-219. DOI: 10.1016/j.jss.2014.06.046.
15. Everhart J, Wright D. Diabetes mellitus as a risk factor for pancreatic cancer. A meta-analysis. *JAMA* 1995; 273: 1605-1609.
16. Huxley R, Ansary-Moghaddam A, Berrington de Gonzalez A, et al. Type-II diabetes and pancreatic cancer: a meta-analysis of 36 studies. *Br J Cancer* 2005; 92: 2076-2083. DOI: 10.1038/sj.bjc.6602619.
17. Blood glucose concentration and risk of pancreatic cancer: systematic review and dose-response meta-analysis. *BMJ* 2016; 354: i4089. DOI: 10.1136/bmj.i4089.
18. Ben Q, Xu M, Ning X, Liu J, et al. Diabetes mellitus and risk of pancreatic cancer: A meta-analysis of cohort studies. *Eur J Cancer* 2011; 47: 1928-1937. DOI: 10.1016/j.ejca.2011.03.003.
19. Aggarwal G, Rabe KG, Petersen GM, et al. New-onset diabetes in pancreatic cancer: a study in the primary care setting. *Pancreatol* 2012; 12: 156-161. DOI: 10.1016/j.pan.2012.02.003.
20. Pannala R, Leirness JB, Bamlet WR, et al. Prevalence and clinical profile of pancreatic cancer-associated diabetes mellitus. *Gastroenterology* 2008; 134: 981-987. DOI: 10.1053/j.gastro.2008.01.039.

- 21.Dugnani E, Gandolfi A, Balzano G, et al. Diabetes associated with pancreatic ductal adenocarcinoma is just diabetes: Results of a prospective observational study in surgical patients. *Pancreatology* 2016; 16: 844-852. DOI: 10.1016/j.pan.2016.08.005.
- 22.Damiano J, Bordier L, Le Berre JP, et al. Should pancreas imaging be recommended in patients over 50 years when diabetes is discovered because of acute symptoms? *Diabetes Metab* 2004; 30: 203-207.
- 23.Ogawa Y, Tanaka M, Inoue K, et al. A prospective pancreatographic study of the prevalence of pancreatic carcinoma in patients with diabetes mellitus. *Cancer* 2002; 94: 2344-2349. DOI: 10.1002/cncr.10493.
- 24.Chari ST, Leibson CL, Rabe KG, et al. Probability of pancreatic cancer following diabetes: a population-based study. *Gastroenterology* 2005; 129: 504-511. DOI: 10.1016/j.gastro.2005.05.007.
- 25.Midha S, Chawla S, Garg PK. Modifiable and non-modifiable risk factors for pancreatic cancer: A review. *Cancer Lett* 2016; 381: 269-277. DOI: 10.1016/j.canlet.2016.07.022.
- 26.Camara SN, Yin T, Yang M, et al. High risk factors of pancreatic carcinoma. *J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci* 2016; 36: 295-304. DOI: 10.1007/s11596-016-1583-x.
- 27.McWilliams RR, Maisonneuve P, Bamlet WR, et al. Risk Factors for Early-Onset and Very-Early-Onset Pancreatic Adenocarcinoma: A Pancreatic Cancer Case-Control Consortium (PanC4) Analysis. *Pancreas* 2016; 45: 311-316. DOI: 10.1097/MPA.0000000000000392.
- 28.Munigala S, Singh A, Gelrud A, et al. Predictors for Pancreatic Cancer Diagnosis Following New-Onset Diabetes Mellitus. *Clin Transl Gastroenterol* 2015; 6: e118. DOI: 10.1038/ctg.2015.44.
- 29.Mizuno S, Nakai Y, Isayama H, et al. Risk factors and early signs of pancreatic cancer in diabetes: screening strategy based on diabetes onset age. *J Gastroenterol* 2013; 48: 238-246. DOI: 10.1007/s00535-012-0622-z.
- 30.Sadr-Azodi O, Gudbjornsdottir S, Ljung R. Pattern of increasing HbA1c levels in patients with diabetes mellitus before clinical detection of pancreatic cancer - a population-based nationwide case-control study. *Acta Oncol* 2015; 54: 986-992. DOI: 10.3109/0284186X.2015.1006402.
- 31.Choe JW, Kim JS, Kim HJ, et al. Value of Early Check-Up of Carbohydrate Antigen 19-9 Levels for Pancreatic Cancer Screening in Asymptomatic New-Onset Diabetic Patients. *Pancreas* 2016; 45: 730-734. DOI: 10.1097/MPA.0000000000000538.
- 32.Seufferlein T, Bachet JB, Van Cutsem E, et al. Pancreatic adenocarcinoma: ESMO-ESDO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2012; 23 Suppl 7: vii33-40. DOI: 10.1093/annonc/mds224.
- 33.Dewitt J, Devereaux BM, Lehman GA, et al. Comparison of endoscopic ultrasound and computed tomography for the preoperative evaluation of pancreatic cancer: a systematic review.

Clin Gastroenterol Hepatol 2006; 4: 717-725; quiz 664. DOI: 10.1016/j.cgh.2006.02.020.

34.Canto MI, Goggins M, Hruban RH, et al. Screening for early pancreatic neoplasia in high-risk individuals: a prospective controlled study. Clin Gastroenterol Hepatol 2006; 4: 766-781; quiz 665. DOI:10.1016/j.cgh.2006.02.005.

35.Petrone MC, Arcidiacono PG. New strategies for the early detection of pancreatic cancer. Expert Rev Gastroenterol Hepatol 2016; 10: 157-159. DOI: 10.1586/17474124.2016.1122521.