

Personalizzazione della Cura nel Paziente con Diabete Mellito tipo 2 nell'ambulatorio del medico di famiglia

Riassunto

Nel nostro ambulatorio di Medicina di Famiglia, in Puglia, a Taranto, la prevalenza del diabete mellito tipo 2 (DMT2) è del 9,6% sul totale della popolazione assistita, computando i dati in base alle diagnosi registrate dal medico e non sui dati amministrativi o su valutazioni indirette, che stimano una prevalenza desunta presumibile.

Il livello di aderenza ai trattamenti da parte dei pazienti è apparso alto, tranne che per le terapie correttive delle dislipidemie, una significativa criticità, posta in rilievo come da attenzionare e portare a risoluzione, così come avviene anche presso i CD dagli Annali AMD, report 2012. Il benchmarking con i risultati nazionali in valori medi riportati dal Database Health Search - SIMG 2012 (della Medicina Generale) e dagli Annali dell'AMD 2012 (dei Diabetologi Italiani) è risultato nettamente favorevole al nostro lavoro per tutti i parametri esaminati, compreso lo "Score Q" (30,55 vs 24,70). I ricoveri ospedalieri direttamente correlabili alla malattia diabetica operati negli ultimi 2 anni sono risultati particolarmente contenuti.

Scopo

Sperimentare nell'ambulatorio del Medico di Medicina Generale con Speciali Interessi (GPwSIs) ²³ un modello di "best practice" indirizzato a ottimizzare i livelli di performance gestionale a favore dei pazienti con diabete mellito tipo 2 (DMT2), seguendo le linee guida in concordanza con i Centri Diabetologici (CD), al fine di ridurre gli outcome finali (ricoveri, mortalità) ²² e liste di attesa.

Premessa

La personalizzazione delle cure nei pazienti diabetici è oggi universalmente accettata come una condizione irrinunciabile per ottenere uno stato di compenso del diabete auspicabile al fine di ritardare la comparsa o gli effetti delle complicanze, di eliminare gli eventi avversi e di ottenere una diminuzione dei ricoveri ospedalieri e della mortalità. Lo suggeriscono molti studi, a partire da ACCORD, ADVANCE e VADT ³, che inducono a diminuire i gravi rischi connessi alle ipoglicemie e all'"overtreatment", in particolare nell'anziano ²⁴, diversificando target glicemici e di pressione arteriosa, adattati alla singola persona secondo funzionalità renale, fragilità, comorbilità, presenza di complicanze, età anagrafica e di malattia. Resta fondamentale la correzione delle abitudini di vita, dell'assetto lipidico e abolizione del fumo, elementi strettamente legati al paziente in termini di compliance e aderenza terapeutica.

Marco Urago

*Medico di Famiglia Specialista in Endocrinologia,
Presidente della SIMG di Taranto*

Parole chiave

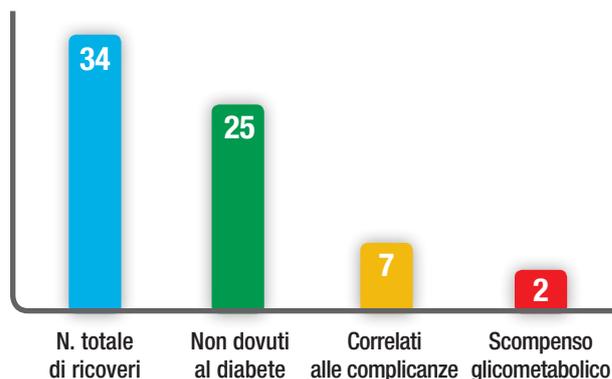
Personalizzazione delle cure
Stratificazione secondo target diversificati
Team strutturato
Medicina di iniziativa
Aderenza terapeutica
GPwSIs
Gestione integrata

Indirizzo per la corrispondenza

MARCO URAGO
m.urago51@gmail.com

Pazienti affetti da diabete tipo 2 = n. 100
Prevalenza 9,6% sulla popolazione totale di persone assistite

Età media dei ricoverati = 74 anni



Ricoveri

I dati dei ricoveri ospedalieri effettuati negli ultimi 2 anni (Fig. 1) indicano che 7 su 100 pazienti presentavano cause direttamente correlabili alle complicanze del DMT2, età media 74 anni, durata del diabete almeno da 14 anni e presenza di importanti comorbidità. Solo 2 hanno subito ricovero per scompenso glico-metabolico, entrambi totalmente “non aderenti” e resistenti sia alla corretta esecuzione della terapia che ai controlli, con abitudini voluttuarie (fumo e alcool) pessime, senza alcuna predisposizione al cambiamento.

Figura 1.
Ricoveri negli ultimi 2 anni.

Materiali e metodi

Medicina di iniziativa

Dagli Standard Italiani 2010 e 2014 è stato rilevato il cronogramma dei parametri clinici da controllare per il follow-up dei pazienti. È stato ricavato un protocollo applicativo pratico con scadenza disponibile in rete LAN per tutti gli operatori. Aperta la cartella clinica del singolo paziente ciascuno degli operatori riceve in sovrapposizione un avviso elettronico dei parametri in scadenza temporale da controllare. In questo modo il paziente, indipendentemente dalla motivazione, anche occasionale, che lo porta in studio, ha la possibilità di ricevere la prescrizione degli esami necessari al rispetto delle scadenze di follow-up, ovvero il controllo clinico con visita. L'avvio di questa operatività viene garantita dalla segretaria, dall'infermiera o dallo stesso medico. Coloro che non giungono in ambulatorio nei tempi previsti vengono invitati al controllo dalla segreteria. I pazienti non ambulabili vengono visitati in regime di ADP (Accessi Domiciliari Programmati) o ADI (Assistenza Domiciliare Integrata) dal medico e dall'infermiera, secondo le rispettive competenze.

Collaborazione con i CD (specialisti)

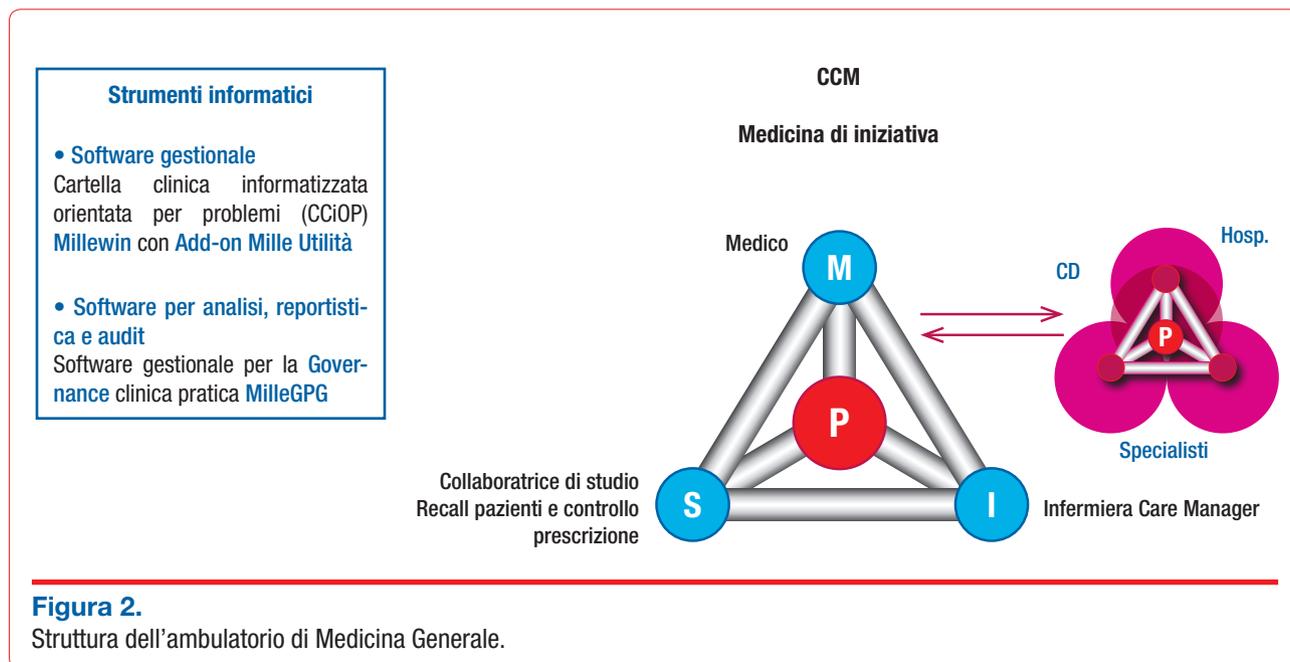
La collaborazione con i CD è avvenuta tramite vicendevole “lettera al Collega” e, nei casi che richiedevano un più sollecito intervento, tramite “telefonata diretta e lettera al Collega”. Non

esiste infatti ancora in Puglia e nella nostra ASL una cartella clinica condivisa telematica. L'utilizzata modalità di comunicazione convenzionale o per così dire “classica”, pur non essendo attuale e/o esaustiva, ha funzionato grazie alla reciproca disponibile sensibilità personale dei diabetologi e del medico di famiglia. Abbiamo così cercato di superare una criticità importante esistente nel nostro territorio: le lunghe liste di attesa, anche in presenza dei PAC (Pacchetto Assistenziale Complesso), che andrebbero resi più efficienti. Continuiamo a credere che la “condivisione telematica” dei dati tramite la cartella clinica informatizzata, sulla base di un codificato PDT (percorso diagnostico terapeutico) regionale, derivato dalle linee guida nazionali e adattato alle realtà delle singole ASL, rappresenta un caposaldo obbligato per una integrazione efficiente, tesa a migliorare la gestione di una malattia multifattoriale così complessa come il diabete, che necessariamente coinvolge molteplici attori. È quanto stiamo sollecitando, avendolo proposto ai decisori politici in CTS (Comitato Tecnico Scientifico) regionale.

Struttura dell'ambulatorio di Medicina Generale (Fig. 2)

Medico (M)

Il medico coordina e dirige il servizio in ambulatorio. Visita il paziente (P) e assume le decisioni cliniche e terapeutiche, in concordanza con il CD di riferimento. Le condivide con l'assistito, una volta stabiliti i target personalizzati da raggiungere, sulla



scorta delle linee guida, e scelto il grado di forza dei trattamenti, temperati o aggiustati secondo la funzionalità renale, la presenza di crisi ipoglicemiche, le comorbidità e fragilità. Impartisce le indicazioni educazionali per indirizzare il comportamento alla giusta modalità di esecuzione della terapia, in particolare quella insulinica, del self-monitoring “strutturato” e del controllo delle abitudini di vita. L'intervento educazionale verrà ripreso dall'infermiera CM (care manager), presente alla visita.

Collaboratore di studio (segretaria) (S)

La segretaria accoglie il paziente. Sulla cartella clinica informatizzata orientata per problemi (CCiOP), effettua una prima verifica della regolarità delle assunzioni farmacologiche e dei presidi terapeutici attraverso un “numeratore posologico” e un “calendario cronologico” in dotazione al software. La segretaria inoltre si occupa della registrazione dei dati in cartella, insieme all'infermiera, e dei “recall” alla visita dei pazienti in trattamento cronico. Si ottiene così una prima idea oggettiva dell'aderenza al trattamento. Il paziente sarà quindi affidato al CM con i dati raccolti.

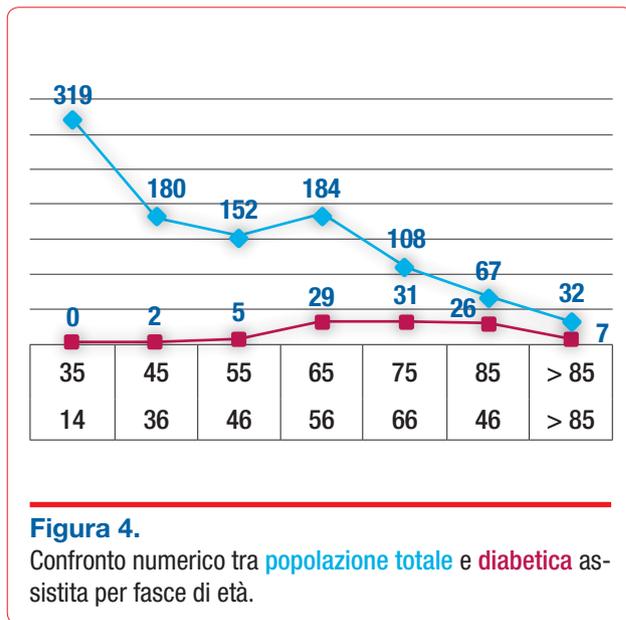
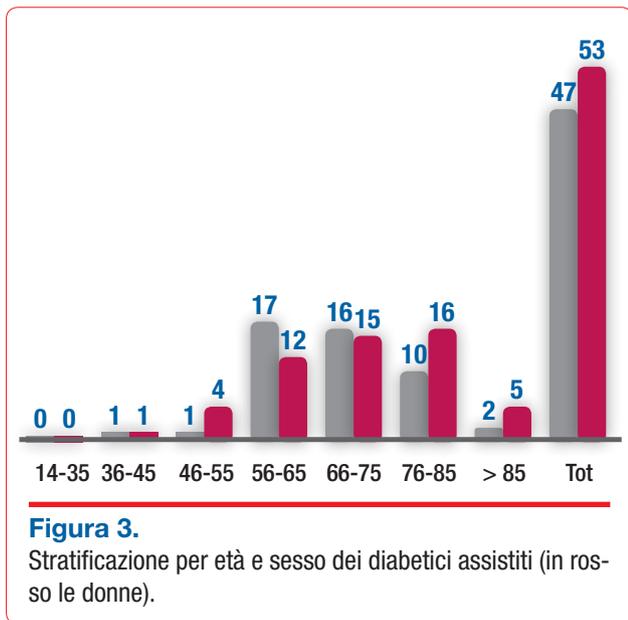
Infermiera (CM) (I)

Riceve il paziente su segnalazione della segretaria (S). Nel follow-up provvede a controllare l'avvenuta esecuzione degli esami richiesti e alla registrazione del dato, ovvero li rileva sul suo PC, compreso il “self-monitoring”, evidenziando i dati patologici e le criticità difformi dal protocollo, stabilito in precedenza con il medico. Controlla e registra la pressione arteriosa, il ritmo e la frequenza cardiaca, l'indice di massa corporea (BMI) e la circonferenza vita. Nel colloquio con il paziente rileva eventuali difficoltà a seguire corretti stili di vita e rinnova brevi mes-

saggi educazionali. Verifica l'aderenza alle cure controllando nei tempi e nei modi la corretta assunzione dei farmaci. In caso di terapia con insulina precisa “sedi e circolarità” di somministrazione, nonché le modalità di assunzione in rapporto con i pasti e l'attività fisica. Ricerca la presenza di sintomi di ipoglicemia, soprattutto in caso di terapia con insulina e/o sulfaniluree. Registra il VFG (velocità di filtrazione glomerulare) calcolato in automatico dal PC con formula EPI-CKD, MDRD e Crockoft. Appronta sul software gestionale i controlli clinici mancanti come da protocollo e li sottopone alla verifica e firma del medico. Sintetizza i livelli di aderenza ai trattamenti e le criticità: fornisce al paziente gli opportuni primi suggerimenti tendenti al miglioramento. Presenzierà alla successiva visita del paziente da parte del medico, a cui rapporterà con l'ausilio del PC in rete, tutti i dati raccolti e le relative segnalazioni di criticità, per le decisioni cliniche finali.

Metodi

Nel lavoro, di durata superiore ai 18 mesi, è stata tenuta in cura integrata e in osservazione l'intera popolazione dei pazienti assistiti con DMT2. Sono stati registrati gli esami laboratoristici e strumentali previsti dalle linee guida (Standard Italiani SID-AMD 20101, prima, e 2014, poi) e dalle raccomandazioni derivate dalla letteratura internazionale⁴⁻⁶. La terapia, prescritta in condivisione con i CD, è stata adattata alle caratteristiche cliniche del paziente. Sono state considerate e misurate le comorbidità, l'aspettativa di vita e l'età, la durata della malattia, la presenza di complicanze maggiori, la fragilità, ponendo particolare attenzione alla funzionalità renale e all'entità e numero degli episodi ipoglicemici, do-



cumentati dal “self monitoring strutturato” della glicemia. I target da raggiungere sono stati diversificati secondo le peculiari caratteristiche cliniche e socio-sanitarie dei pazienti suddivisi in gruppi. Sono stati avviati alla correzione i soggetti giudicati non a target secondo il “cluster” di appartenenza, raggiungendo livelli di performance elevati per gli indicatori di esito intermedio PA a target “personalizzato” (89% dei pazienti diabetici assistiti) e $HbA_{1c} \leq 7$ (70%), tanto da dover rimodulare quest’ultimo a valori target me-

no “aggressivi” per ridurre l’“overtreatment” dei pazienti a maggior rischio di ipoglicemia e più fragili.

Risultati

Nella stratificazione secondo età e sesso (Fig. 3) (età > 14 anni) prevalgono in totale le donne diabetiche, diversamente dalle statistiche a valenza epidemiologica nazionale.

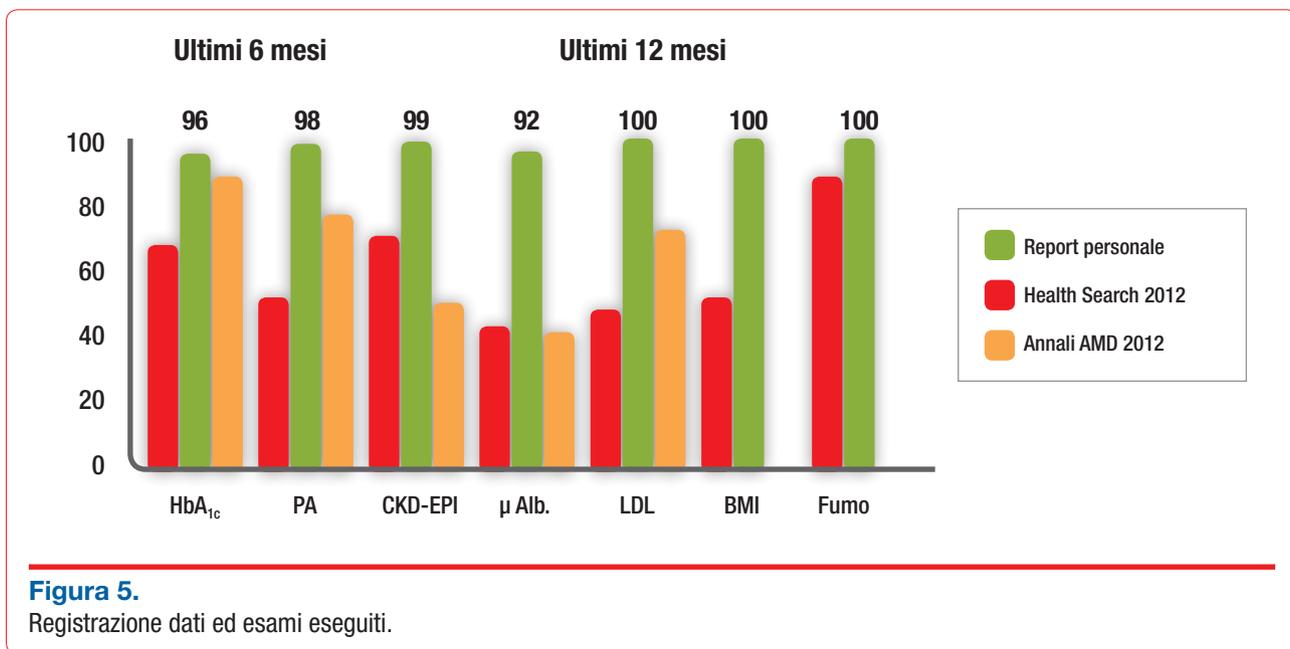


Tabella I. Benchmarking del report personale vs i Db HS-SIMG e AMD anno 2012.

Val registrati % di pazienti	HbA _{1c}	PA	CKD-EPI o creatinina*	Albuminuria	LDL	BMI	Fumo
Personale	96 ^a	98 ^a	99 ^b	95 ^b	100 ^b	100 ^b	100 ^b
HS-SIMG*	68,8 ^b	48,6 ^b	72,6 ^c	40,8 ^c	44,5 ^c	49,2 ^d	88,5 ^e
AMD*	92,3 ^b	77,8 ^b	44,1 ^b	38,8 ^b	73,8 ^b		

Registrazioni: a = ultimi 6 mesi; b = ultimo anno; c = ultimi 15 mesi; d = ultimi 24 mesi; e = sine die.

Appare scontato che con l'avanzare dell'età la popolazione diabetica raggiunge una prevalenza molto alta rispetto alla corrispondente fascia di età della popolazione generale, sopra i 65 anni dal 28,70 sino al 38,81% nell'età più avanzata, dopo essere giunta già al 15,76% nella fascia 56-65 anni (Fig. 4). Risulta invece più interessante in questa popolazione l'andamento distributivo nelle fasce più giovani (in particolare sotto i 46 anni) ove i pazienti risultati affetti da DMT2 sono in numero molto basso. Questo dato è confermato dall'andamento nel database Health Search - SIMG dei medici di famiglia in Italia, con numero medio nettamente inferiore rispetto a quello delle corrispondenti fasce di età riportato negli annuali AMD 2012. Per la prevenzione tornerebbe pertanto utile ricercare in forma attiva il diabete, prevalentemente asintomatico, in tutte le categorie a rischio, come suggeriscono le linee guida, e in particolare nei pazienti con obesità, data l'alta prevalenza in Puglia di questa patologia.

Allora il dato epidemiologico già alto tenderebbe a crescere ulteriormente.

Indicatori di processo

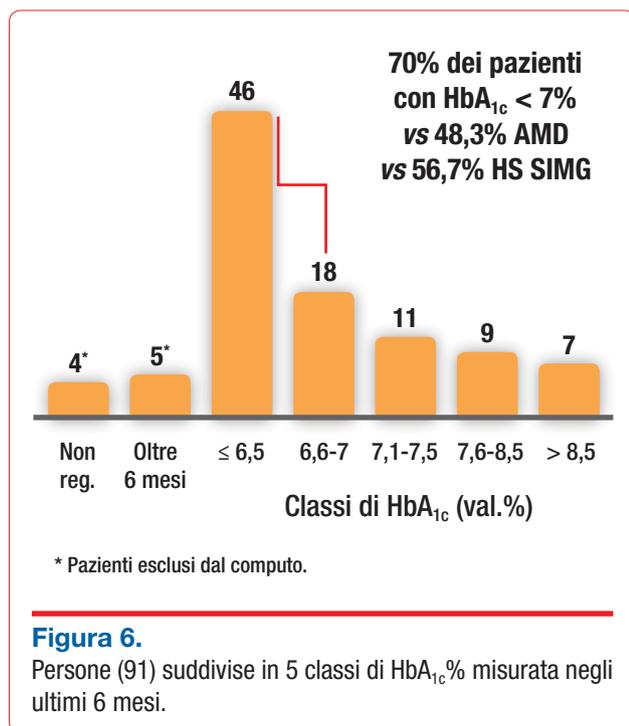
La registrazione dei risultati degli esami richiesti secondo il cronogramma delle linee guida ed eseguiti dai pazienti è stata effettuata nella quasi totalità dei pazienti diabetici (Fig. 5).

Il confronto effettuato con i valori medi riportati nei database della Medicina Generale Health Search-SIMG (HS-SIMG Report 2012)¹⁰ e dei Diabetologi Italiani Annali AMD (Report 2012)¹¹ mostra una netta prevalenza a favore del report personale nella registrazione dei dati (Tab. I).

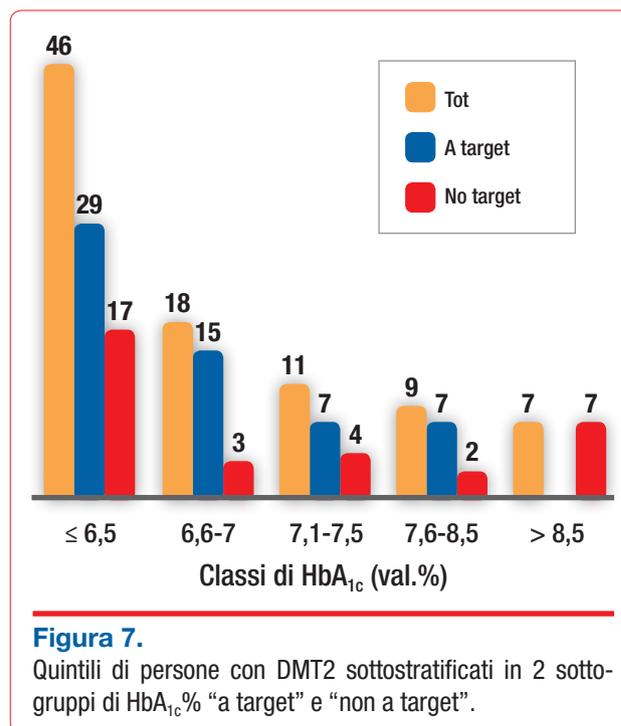
Indicatori di esito intermedio

Controllo glicemico

Il controllo glicemico è stato effettuato tramite il controllo perio-

**Figura 6.**

Personale (91) suddivise in 5 classi di HbA_{1c}% misurata negli ultimi 6 mesi.

**Figura 7.**

Quintili di persone con DMT2 sottostratificati in 2 sottogruppi di HbA_{1c}% "a target" e "non a target".

Tabella II. Personalizzazione del target glicemico nei pazienti diabetici assistiti.

Cluster di HbA _{1c} in val. %		≤ 6,5	6,6-7	7,1-7,5	7,6-8,5	> 8,5
Pazienti non a target (33)		17/46	3/18	4 ^{***} /11	2/9	7/7
Pazienti con eventi ipoglicemici (13)		2 [*] /5	1 ^{**} /2	1/2	0/2	0/2
Classi (range#) di HbA _{1c} % Target "ad personam" entro cui riportare i soggetti a rischio	6,5-7	2		4	1 (val. 7,6%)	2
	6,5-7,5	4			1 (val. 8,2%)	2
	7-8	6	1			
	7,5-8,5	5	2			3

Classi di valori personalizzati in funzione di: età, durata malattia e aspettativa di vita, comorbidità e/o complicanze significative, rischio di ipoglicemia, fragilità (quantificazione individuata con CCI⁸ e 4YPI⁹). Range tratti dagli hot topic dell'EASD 2014 e dalle raccomandazioni del PDT per il "trattamento dell'iperglicemia nell'anziano con DM" in delibera della Regione Puglia nov. 2014¹⁷; * Errori posologici compiuti dal paziente o dal caregiver; ** In terapia insulinica Basal Bolus 1 evento grave, risolto senza ospedalizzazione; *** Valore mediano di HbA_{1c} 7,4%.

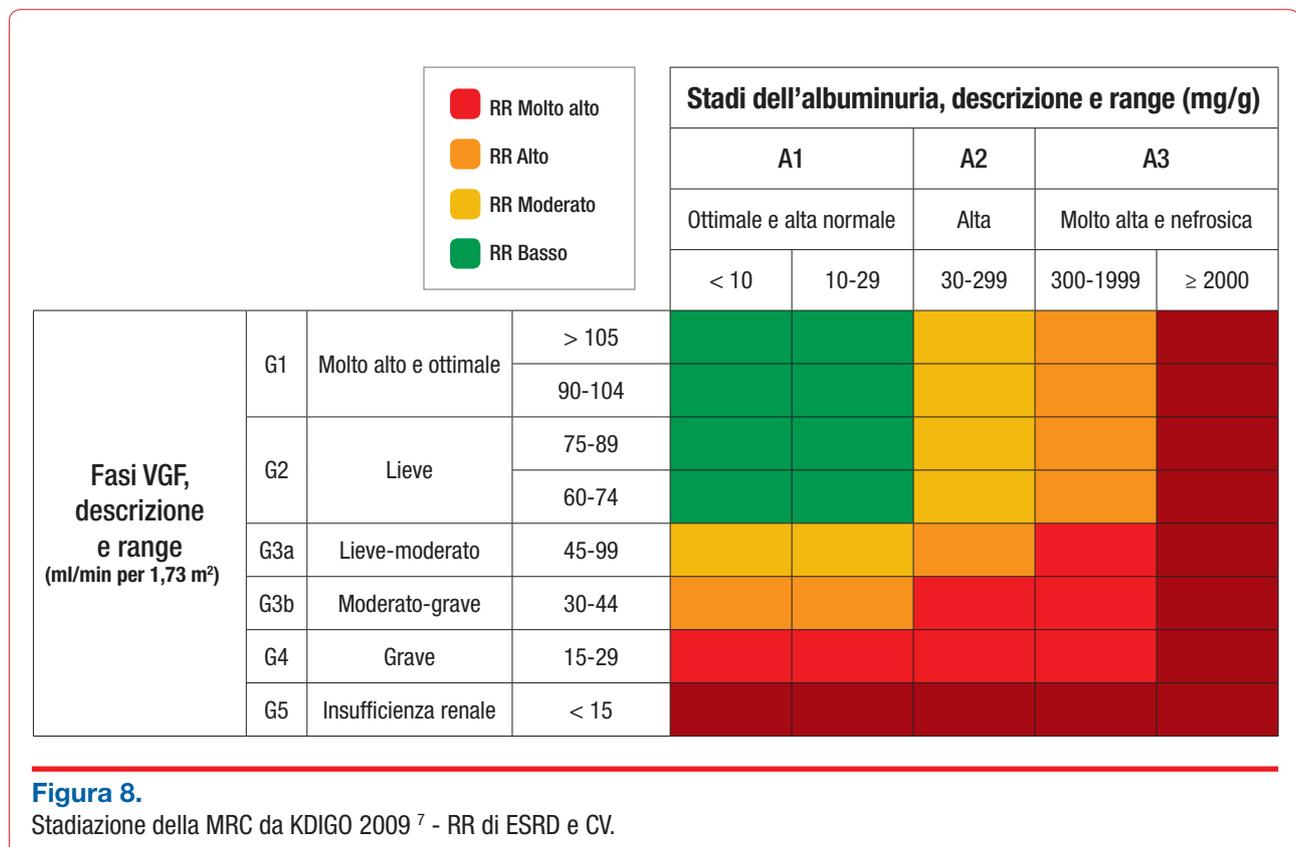
dico della emoglobina glicata secondo la periodicità suggerita dalle linee guida e l'autocontrollo glicemico "strutturato"^{12,13}. I pazienti diabetici con valore < 7% sono risultati essere 64/91 pari al 70% (vs il valore medio 48,3% degli Annali AMD 2012 e vs 56,7% di HS-SIMG, Report 2012) (Fig. 6).

È stata successivamente operata una stratificazione in "quintili" suddividendo la popolazione dei 91/100 pazienti diabetici, con HbA_{1c} registrata negli ultimi 6 mesi, in cinque

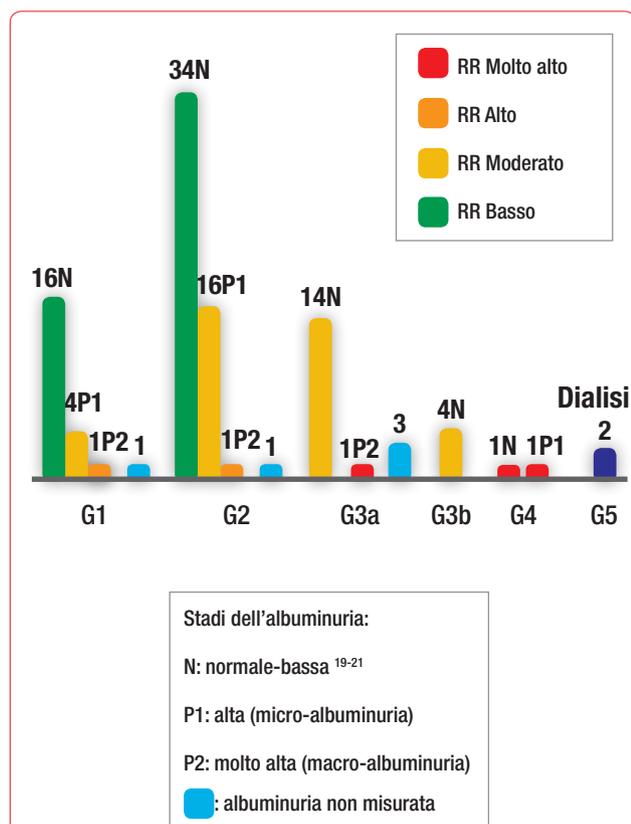
classi con valori percentuali di HbA_{1c} corrispettivi di ≤ 6,5; 6,6-7,0; 7,1-7,5; 7,6-8,5; > 8,5.

I soggetti di ogni "quintile" sono stati ulteriormente stratificati in 2 sottogruppi a seconda che sia stato raggiunto o non raggiunto il "target personalizzato" (Fig. 7).

I pazienti a maggior rischio di morbilità/mortalità cardiovascolare (CV)¹⁵ e/o di ipoglicemia¹⁴ sono stati individuati tenendo conto dei parametri: età, durata malattia e aspettativa di vita,



	Urine delle 24 ore: l'escrezione urinaria di albumina, mg/24 ore	Prima mattina (spot)			
		Concentrazione di albumina urinaria, mg/L	Albumina: tasso di creatinina		
			Sesso	mg/mmol	mg/g
Normoalbuminuria	< 30	< 20	Uomo	< 2,5	< 20
			Donna	< 3,5	< 30
Microalbuminuria	30-300	20-200	Uomo	2,5-25	20-200
			Donna	3,5-35	30-300
Macroalbuminuria	> 300	> 200	Uomo	> 25	> 200
			Donna	> 35	> 300

Figura 9.Albuminuria: modalità di misurazione utilizzata ¹⁸.

Questa suddivisione in 4 classi di rischio (basso, moderato, alto, molto alto), tratta dai criteri classificativi della *National Kidney Foundation* (Q/DOQI) ⁷, è stata operata per stabilire il grado della riduzione della funzione renale in rapporto al rischio relativo di progressione dei pazienti diabetici assistiti verso la ESRD e la morbilità/mortalità CV.

Figura 10.

Numero pazienti stratificati secondo il RR ESRD e CV.

comorbilità e/o complicanze significative, fragilità ¹⁶, nonché dei dati rilevati dal "selfmonitoring" strutturato periodico ovvero della compresenza di terapia con insulina e/o sulfaniluree e del grado di MRC (malattia renale cronica).

Successivamente a questi pazienti appartenenti al sottogruppo "non a target" nel singolo "cluster" (quintile) di HbA_{1c}%, è stato attribuito un nuovo target di emoglobina glicata da considerare come obiettivo glicemico da mantenere, in un range di valori tratto dagli hot topic EASD 2014, secondo le personali caratteristiche cliniche e la quantificazione del rischio di mortalità/morbilità e fragilità calcolato rispettivamente con il CCI (*Charlson Comorbidity Index*) ⁸ e con il 4YPI (*Four Years Prognostic Index*) ⁹ (Tab. II).

Stratificazione dei pazienti con DMT2 secondo gli stadi della MRC (Figg. 8, 9)

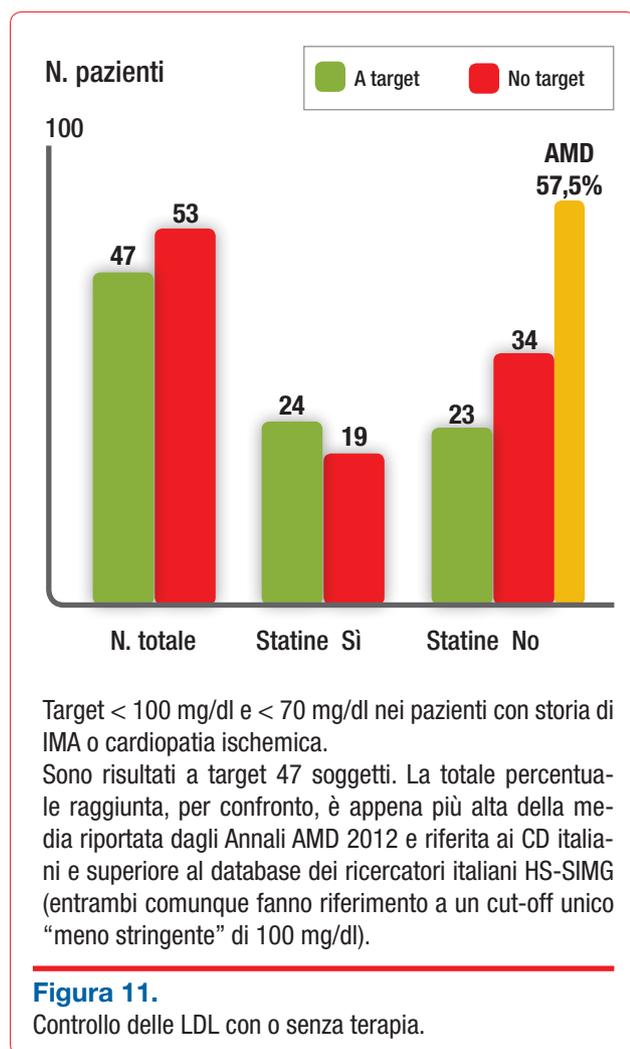
I soggetti sono stati distribuiti in 6 gruppi (G1, G2, G3a, G3b, G4, G6) secondo il VFG calcolato con il metodo CKD-EPI e rapportato all'assenza/presenza di albuminuria, secondo i valori standard di riferimento su urine spot del mattino ¹⁸. Questa stratificazione ha sostituito gli stadi in ACR, metodica non utilizzata dai nostri laboratori di riferimento.

La finalità di "buona pratica clinica" è quella di attenzionare i pazienti in merito al rischio aumentato di ipoglicemia e al target ottimale della pressione arteriosa, oltre che al rischio di morbilità/mortalità CV, tutte condizioni dipendenti anche dal grado di decremento della funzionalità renale, vista come riduzione del VFG e dalla presenza di micro-albuminuria o di franca macro-albuminuria. Abbiamo operato una sotto-classificazione tra i soggetti (n. 69) classificabili nello stadio N dell'albuminuria, includendo coloro che presentavano VFG nei limiti della normalità (classi G1N + G2N), e abbiamo individuato in 23 di essi un valore compreso tra 10 e 20 mg/L nelle urine spot, in quel range normale ma non ottimale, che

Tabella III. Pressione arteriosa (Standard italiani 2014).

	PAS	PAD	Sì target PAS	Sì target PAD	No target PAS	No target PAD	No target PASD	N. tot
Obiettivo generale	< 140	< 90	62	61	1	2	3	66
Pazienti selezionati*	< 130*	< 80*	24	25	1		4	29
Anziani**	< 150	< 90	1	1	1	1	1	3
N. totale			87	87	3	3	8	98

* Diagnosi recente, giovani, dai pazienti con microalbuminuria, elevato rischio di ictus; ** Con grande attenzione agli elementi di fragilità.



potremmo far rientrare nella "Low-Grade Albuminuria" ¹⁹. Di questa abbiamo voluto esasperare appositamente il concetto al fine di aumentare il nostro livello di attenzione con scopo preventivo a favore di quei soggetti diabetici nei quali può associarsi un aumento della morbilità/mortalità CV ^{20 21}, come sottolineato anche nell'ultimo Congresso EASD 2014. Consi-

derando che solo 5 soggetti non presentavano affatto microalbuminuria, se si sommano i pazienti classificabili nella condizione di "Low-Grade Albuminuria" a coloro risultati a rischio più elevato (moderato, alto e molto alto), ben 2/3 della totale popolazione diabetica assistita (66/100) va tenuta a più stretto controllo, seppure con diverso grado di intensità, riferito alla progressione della MRC, al rischio CV, al rischio ipoglicemico e al target adeguato della pressione arteriosa.

Controllo della pressione arteriosa (Tab. III)

Sono risultati a target personalizzato 87/98 diabetici ovvero il 89% della popolazione diabetica assistita, un risultato spiegabile con la maggiore possibilità di rivedere spesso i pazienti che ha il medico di famiglia, aiutato dall'infermiere, applicando una medicina di iniziativa con attento monitoraggio della pressione arteriosa.

Controllo delle LDL (Fig. 11)

Resta una criticità il numero alto di pazienti non a target (53/100) che non assumono statine (34) o che, pur assumendole, non raggiungono l'obiettivo auspicabile (19). Tale dato conferma quello già marcato nel database degli Annali AMD 2012, ove il valore medio riportato dai CD dei soggetti non trattati è del 57,5% (nonostante il "cut-off" più alto di LDL \geq 130 mg/dl). Segno questo che dà l'indicazione a intervenire farmacologicamente, laddove necessario, con prescrizione appropriata o aggiustando le dosi o favorendo l'incremento dell'aderenza ai trattamenti prescritti.

Il punteggio complessivo "SCORE Q" raggiunto è di 30,55 vs 24,7 (punteggio medio dei CD Italiani) (cfr. Annali AMD 2012).

Conclusioni

Nell'ambulatorio del medico di famiglia il "team strutturato" sul modello del CCM, con collaboratore infermiere CM e personale di segreteria, può praticare una "Medicina di iniziativa" efficace e può raggiungere buoni livelli di "Best Practice". Si può così ottenere, in integrazione con i CD, un miglioramento dell'aderenza alle cure, degli indicatori di esito intermedio e una riduzione dei rischi dell'"overtreatment", connessi alle complicanze CV e alla mortalità, soprattutto negli anziani.

La nuova figura di GPwSIs ben si adatta, e può diventare strategica, nel contesto delle Aggregazioni Funzionali Territoriali (AFT) previste dalla Legge n. 158 del 13/09/2012, ove le reti territoriali di medici di medicina generale devono erogare l'assistenza tramite l'integrazione concorde con la medicina specialistica ed i servizi sociali, con le quali è indispensabile realizzare una "gestione a rete integrata". Finalizzare alla "buona pratica clinica" la "personalizzazione" delle cure e l'atteggiamento pro-attivo, ispirandosi alle evidenze scientifiche, dovrebbe diventare patrimonio comune al diabetologo e al medico di famiglia per garantire agli interventi effettuati efficacia duratura e persistente nel tempo, indispensabile per mirare a migliorare la qualità di vita ed a ridurre le complicanze e le loro conseguenze sulla persona e sul sistema socio-sanitario.

Ringraziamenti

Questo lavoro è stato possibile grazie all'operosa collaborazione di L. Franzoso (infermiera, socio SIMG Taranto, Care Manager presso l'ambulatorio del dott. Urago). Un ringraziamento per il prezioso contributo rivolgiamo a F. Murianni, Segretaria di Studio Medico.

Bibliografia

- ¹ http://www.aemmedi.it/pages/linee-guida_e_raccomandazioni/
- ² AMD - SID <http://www.standarditaliani.it/>.
- ³ Skyler JS, Bergenstal R, Bonow RO, et al. *Intensive glycemic control and the prevention of cardiovascular events: implications of the ACCORD, ADVANCE, and VA diabetes trials: a position statement of the ADA and a scientific statement of the ACCF and the AHA. ADA; ACCF; AHA.* Circulation 2009;119:351-7.
- ⁴ *Standards of Medical Care in Diabetes – 2013.* Diabetes Care 2013;36(Suppl 1).
- ⁵ *Standards of Medical Care in Diabetes – 2014.* Diabetes Care 2014;37(Suppl 1).
- ⁶ *Standards of Medical Care in Diabetes – 2015.* Diabetes Care 2015;38(Suppl 1).
- ⁷ http://www.kdigo.org/clinical_practice_guidelines/pdf/CKD/KDI-GO_2012
- ⁸ *Family Practice Notebook.* <http://www.fpnotebook.com/prevent/Exam/ChrsnCmrbdyIdx.htm>
- ⁹ Lee SJ1, Lindquist K, Segal MR, et al. *Development and validation of a prognostic index for 4-year mortality in older adults.* JAMA 2006;295:801-8.
- ¹⁰ *VII Report Health Search.* Istituto di Ricerca della SIMG 2011/2012, novembre 2012.
- ¹¹ *Annali AMD 2012 - Analisi prospettica degli indicatori di qualità dell'assistenza del diabete in Italia (2004-2011).*
- ¹² http://www.aemmedi.it/algoritmi_it_2014/
- ¹³ IDF Guideline on Self-monitoring of Blood Glucose in Non-Insulin Treated Type 2 Diabetes <http://www.idf.org/guidelines/self-monitoring>
- ¹⁴ Giorda CB, *Aspetti clinici delle ipoglicemie nel diabete di tipo 1 e di tipo 2.* Il giornale di AMD 2013;16(Suppl 2):7-15.
- ¹⁵ Mannucci E, Monami M, Lamanna C, et al. *Prevention of cardiovascular disease through glycemic control in type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized clinical trials.* Nutr Metab Cardiovasc Dis 2009;19:604-12.
- ¹⁶ Sue Kirkman M, Briscoe VJ, Clark N, et al.; Consensus Development Conference on Diabetes and Older Adults. *Diabetes in older adults: a consensus report.* J Am Geriatr Soc 2012;60:2342-56.
- ¹⁷ *Trattamento dell'iperglicemia nella persona anziana con diabete mellito.* Giorgino F, Cignarelli M, De Cosmo S, Laviola L, Gentile F, Commissione Appropriata Regione Puglia. Deliberazione della Giunta Regionale 21 ottobre 2014, n. 2166.
- ¹⁸ Lambers Heerspink HJ, Brantsma AH, de Zeeuw D, et al. *Albuminuria assessed from first-morning-void urine samples versus 24-hour urine collections as a predictor of cardiovascular morbidity and mortality.* Am J Epidemiol 2008;168:897-905.
- ¹⁹ Danziger J. *Importance of low-grade albuminuria.* Mayo Clin Proc 2008;83:806-12.
- ²⁰ Li MF, Tu YF, Li LX, et al. *Low-grade albuminuria is associated with early but not late carotid atherosclerotic lesions in community-based patients with type 2 diabetes.* Cardiovasc Diabetol 2013;12:110.
- ²¹ Hong JW, Ku CR, Noh JH, et al. *Association between low-grade albuminuria and cardiovascular risk in Korean adults: the 2011-2012 Korea National Health and Nutrition Examination Survey.* PLoS One 2015;10:e0118866.
- ²² Giorda C, Picariello R, Nada E, et al. *The impact of adherence to screening guidelines and of diabetes clinics referral on morbidity and mortality in diabetes.* PLoS One 2012;7:e33839.
- ²³ Medea G., Cricelli C. *Nuove forme organizzative della Medicina Generale e "Medici con Speciali Interessi".* Rivista SIMG 2015;(1):3-5.
- ²⁴ Lipska KJ, Ross JS, Miao Y, et al. *Potential overtreatment of diabetes mellitus in older adults with tight glycemic control.* JAMA Intern med 2015;175:356-362.