IRIS AperTO

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI TORINO

AperTO - Archivio Istituzionale Open Access dell'Università di Torino

Mortalità nel diabete mellito tipo 1

This is the author's manuscript

Original Citation:

Availability:

This version is available http://hdl.handle.net/2318/121369 since

Publisher:

Minerva Medica

Terms of use:

Open Access

Anyone can freely access the full text of works made available as "Open Access". Works made available under a Creative Commons license can be used according to the terms and conditions of said license. Use of all other works requires consent of the right holder (author or publisher) if not exempted from copyright protection by the applicable law.

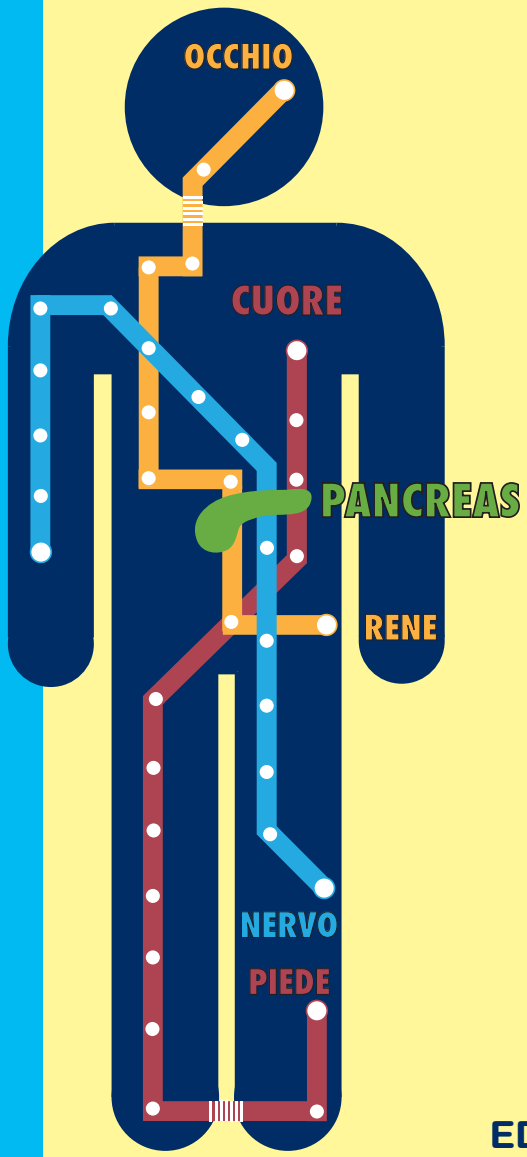
(Article begins on next page)

18 April 2024

Aggiornamenti in Diabetologia
Collana a cura della SID

GRAZIELLA BRUNO
Editor

IL DIABETE IN ITALIA



A cura del
Gruppo di Studio
Epidemiologia, Costi e Qualità
Società Italiana di Diabetologia

SOCIETÀ ITALIANA
DI DIABETOLOGIA

EDIZIONI MINERVA MEDICA

2

Aggiornamenti in Diabetologia
Collana a cura della SID
2

GRAZIELLA BRUNO
Editor

IL DIABETE IN ITALIA

A cura del
Gruppo di Studio Epidemiologia, Costi e Qualità,
Società Italiana di Diabetologia

EDIZIONI MINERVA MEDICA
TORINO 2012

Editor

Prof.ssa Graziella Bruno

Dipartimento di Medicina Interna, Università degli Studi di Torino, Corso Dogliotti 14, 10126 Torino

Le fotocopie per uso personale del lettore possono essere effettuate nei limiti del 15% di ciascun volume/fascicolo di periodico dietro pagamento alla SIAE del compenso previsto dall'art. 68, commi 4 e 5, della legge 22 aprile 1941 n. 633. Le riproduzioni effettuate per finalità di carattere professionale, economico o commerciale o comunque per uso diverso da quello personale possono essere effettuate a seguito di specifica Autorizzazione rilasciata da AIDRO, Corso di Porta Romana n. 108, Milano 20122, e-mail segreteria@aidro.org e sito web www.aidro.org

ISBN: 978-88-7711-745-8

© **2012 – EDIZIONI MINERVA MEDICA S.p.A. – Corso Bramante 83/85 – 10126 Torino**
Sito Internet: www.minervamedica.it / *e-mail*: minervamedica@minervamedica.it

I diritti di traduzione, memorizzazione elettronica, riproduzione e adattamento totale o parziale, con qualsiasi mezzo (compresi microfilm e copie fotostatiche), sono riservati per tutti i Paesi.

Presentazione

Questo volume rappresenta la terza edizione di una pubblicazione che vide la luce quasi venti anni fa e che la Società Italiana di Diabetologia (SID) sente l'esigenza periodicamente di riproporre, ogni volta con contenuti completamente diversi, per offrire una fotografia accurata ed aggiornata della realtà clinico-assistenziale del diabete in Italia.

È ben noto a tutti che nell'ambito della ricerca clinica diabetologica l'Italia è ai primi posti tra i paesi più produttivi e qualificati. Particolarmente significativa è la ricerca epidemiologica che si è sviluppata nel nostro Paese grazie alla presenza di alcuni poli di eccellenza che hanno sviluppato e diffuso una solida cultura metodologica in questa disciplina. Un contributo altrettanto importante alla crescita della ricerca epidemiologica italiana è venuto dalla vasta rete di strutture pubbliche dedicate alla cura del diabete distribuite su tutto il territorio italiano; essa da una parte ha consentito la diffusione della cultura epidemiologica, dall'altra ha facilitato la raccolta di informazioni utili per una ricerca che parte dall'osservazione e che ha bisogno di un solido ancoraggio alla clinica.

Le informazioni prodotte, pubblicate il più delle volte su prestigiose riviste scientifiche a diffusione internazionale (in lingua inglese), sono, però, primitivamente finalizzate a rispondere a quesiti scientifici e non sono, perciò, immediatamente fruibili da parte di chi desidera avere un quadro unitario e sintetico della realtà in cui siamo inseriti ed operiamo. Lo sforzo meritorio che è stato fatto dai curatori di questo volume, espressione del gruppo di studio su "*Epidemiologia e costi sanitari del Diabete*" della SID, è stato finalizzato proprio a creare un quadro di insieme a partire dai dati molteplici e frammentari presenti nelle pubblicazioni scientifiche, integrandoli con quelli di studi non ancora pubblicati e con informazioni di prima mano.

Il risultato è sotto i vostri occhi: il volume spazia dalle forme rare di diabete a quelle a maggiore diffusione, dalla terapia alle complicanze, dai problemi sociali ai costi economici; il tutto facendo esclusivamente riferimento alla realtà assistenziale italiana. L'esperienza e la qualificazione scientifica degli autori rappresentano una solida garanzia dell'accuratezza metodologica e della qualità delle informazioni raccolte.

Sono certo che questo volume rappresenta un prezioso supporto per l'attività del clinico e del ricercatore che vi troveranno molte risposte utili ai quesiti che giorno per giorno si affacciano alla mente di chi si confronta con questa complessa patologia. L'ambizione nostra, però, è di poter offrire un servizio anche a quanti si occupano di diabete perché coinvolti nella programmazione e nella gestione dell'assistenza; troppo spesso nel nostro paese si è costretti a programmare senza sapere quali sono le concrete esigenze delle persone e del territorio e, quindi, si fa un uso inappropriato delle poche risorse disponibili per la salvaguardia della salute dei cittadini.

Ci auguriamo che riflettendo sui dati che vengono qui presentati saremo tutti aiutati a mettere da parte pregiudizi e preconcetti su questa complessa malattia e a confrontarci con i dati reali; questo potrà certamente contribuire ad offrire agli utenti un'assistenza diabetologica più efficiente ma soprattutto più efficace nella prevenzione delle complicanze e quindi in grado di migliorare non solo l'uso delle risorse economiche ma anche la qualità di vita delle persone con Diabete.

Torino, maggio 2012

Gabriele Riccardi
Presidente della Società Italiana di Diabetologia

Prefazione

Secondo i dati della Federazione Internazionale del Diabete (IDF) a livello mondiale la prevalenza del diabete mellito fra i soggetti di età adulta (20-79 anni) è del 6,4% e raggiungerà nel 2003 il 7,7%, pari ad un numero di 552 milioni di persone, alle quali va a sommarsi un pari numero di individui con alterazioni glicemiche non diabetiche (prediabete), soprattutto nelle fasce più anziane. Per quanto riguarda il diabete tipo 1 sono presenti nel mondo 480.000 bambini con diabete di tipo 1, un quarto dei quali provenienti dalle popolazioni sudest asiatiche ed un quinto dalla popolazione europea, a seguire Nord America, Caraibi, Brasile ed Egitto. Conoscere il "*Pianeta Diabete Italia*" è stato lo scopo del Gruppo di Studio "*Epidemiologia, costi e qualità*" della Società Italiana di Diabetologia, che ha raccolto un team di esperti diabetologi di eccellenza con i quali approfondire i diversi temi trattati nei capitoli presenti in questo volume.

L'epidemia di diabete ha importanti risvolti economici. Attualmente in Italia i diabetici rappresentano il 5,8% della popolazione, con un incremento della prevalenza del 60% negli ultimi 20 anni. Si segnalano i primi dati sugli stranieri provenienti dallo studio SID-ARNO, dal quale risulta come tra i 4.500.000 migranti residenti in Italia la prevalenza di diabete sia pari a 1,7%, maggiore nelle popolazioni provenienti da Bangladesh, India e Pakistan e minore in quelle provenienti dai Paesi dell'Europa orientale. I diabetici sono responsabili di un consumo di risorse sanitarie (costi diretti) 4 volte superiore rispetto a quello delle persone non diabetiche di pari età e sesso. Ogni anno, ci sono in Italia più di 70.000 ricoveri per diabete, principalmente causati da complicanze quali ictus cerebrale ed infarto del miocardio, retinopatia diabetica, insufficienza renale e amputazioni degli arti inferiori. Il consumo di farmaci per il diabete, indicatore importante del sistema salute, è andato aumentando negli ultimi dieci anni del 4% ogni anno (oltre il 60% negli ultimi dodici anni, secondo i dati SID-ARNO) con un parallelo aumento della politerapia metabolica e della spesa del 37% e un trend crescente Nord-Sud.

Il diabete tipo 1, seppur meno frequente rispetto al diabete tipo 2 (1 caso su dieci diabetici italiani), presenta un elevato impatto sociale in quanto interessa soggetti in giovane età. L'incidenza di malattia in Italia presenta forti differenze geografiche, anche se non è chiaro un pattern spaziale che giustifichi le differenze osservate né sono confermati altri fattori di rischio classici oltre quelli genetici ed immunologici. Il rischio infatti è circa 4 volte superiore in Sardegna - verosimilmente su base genetica, come dimostrato dagli studi sugli emigranti - e due volte circa superiore nella Provincia di Trento. Anche se il picco di incidenza è evidente nell'età pediatrica, il rischio permane alto almeno fino ai 30 anni di età, con un eccesso nel sesso maschile. Le caratteristiche cliniche dei pazienti all'esordio della malattia sono diverse nei bambini rispetto ai giovani adulti, con una secrezione pancreatica residua meglio conser-

vata in questi ultimi, tale da consentire spesso un esordio meno acuto della malattia. Questo dato potrebbe spiegare la bassa incidenza registrata in età infanto-giovanile in aree considerate a basso rischio, con maggior rischio invece nell'età adulta (studio SID NIRAD). L'analisi dei dati dei registri italiani (studio RIDI) ha evidenziato come sia presente un trend temporale di incidenza pari al 3% per anno, comparabile a quanto messo in evidenza in altre aree geografiche; inoltre, le regioni del Sud recentemente reclutate mostrano una incidenza maggiore rispetto a rilevazioni precedenti, smentendo ulteriormente l'ipotesi dell'esistenza di un gradiente Nord-Sud nel rischio della malattia.

Il diabete nell'età neonatale ed infanto-giovanile (Diabete Monogenico) è oramai una realtà e va sempre meglio delineando i suoi confini, ben più ampi di quanto si fosse ritenuto in precedenza e con implicazioni terapeutiche di sicuro interesse. L'obesità infantile ed il diabete tipo 2 sono entrambi "*epidemici*", ma al momento sono stati descritti un numero limitato di adolescenti con diabete tipo 2. La giovane età di comparsa incrementa il rischio cardiovascolare associato alla malattia diabetica, per cui si rendono necessari programmi di prevenzione primaria mirati soprattutto alla riduzione della prevalenza di sovrappeso e obesità giovanile.

In numerosi paesi europei, inclusa l'Italia, la mortalità nei giovani con diabete tipo 1 si presenta ancora elevata (2 volte superiore ai non diabetici di pari età), secondaria alla presenza di complicanze acute (coma ipoglicemico e chetoacidosi) e croniche (insufficienza renale terminale e malattie cardiovascolari).

Nel diabete tipo 2 l'eccesso di mortalità è pari al 35-40%, secondario soprattutto alle malattie cardiovascolari, con attenuazione al progredire dell'età. In particolare è da registrare la perdita nelle donne diabetiche del vantaggio di sopravvivenza femminile presente nella popolazione non diabetica. A questo proposito i dati italiani di prevenzione primaria delle malattie cardiovascolari (studio SID MIND.IT) dimostrano come la valutazione del rischio cardiovascolare globale dei pazienti diabetici sia largamente insoddisfacente. Il rischio cardiovascolare conferito dalla nefropatia diabetica è elevato. La storia naturale di questa complicanza vede nel riconoscimento precoce della microalbuminuria un punto chiave; tuttavia, dati recenti (studio SID RIACE) mostrano come la riduzione del filtrato glomerulare pur in assenza di albuminuria sia molto frequente sia nel diabete di tipo 1 di lunga durata sia nel diabete di tipo 2. La riduzione del filtrato glomerulare (<60 ml/min/1,73 m^2) e l'incremento dell'albuminuria sono associati alla malattia cardiovascolare, esercitando un effetto moltiplicativo sul rischio di morte. La retinopatia diabetica, pur rimanendo ancora una delle cause più importanti di cecità nella popolazione adulta italiana, pare rallentare nella sua incidenza e nel rischio di progressione verso le forme più gravi, mentre è inevitabilmente in aumento la sua prevalenza, secondario all'incremento dei diabetici nella popolazione italiana. La polineuropatia diabetica è complicanza importante del diabete, ma ancora sottovalutata nella popolazione italiana per la scarsa attendibilità ed omogeneità dei dati epidemiologici rilevati finora dai diabetologi italiani.

Le ospedalizzazioni per complicanze acute del diabete si sono ridotte in Italia del 33% nella prima decade del 2000. L'analisi approfondita dei ricoveri per complicanze acute, amputazioni e altre complicanze croniche fornisce utili informazioni sulla qualità della cura erogata nelle diverse Regioni italiane. E' evidente, infatti, una differenza di oltre 3 volte nei ricoveri per complicanze acute tra le diverse Regioni italiane, potenzialmente secondaria alla disomogeneità dell' assistenza territoriale erogata ai diabetici. Questa disomogeneità si rileva anche dal file dati AMD, che, seppur gravato ancora dalla incompletezza dei dati registrati dai singoli servizi diabetologici aderenti al progetto, rappresenta un utile processo di *benchmarking* nell'ambito

del Servizio Sanitario Nazionale. Nella valutazione dell'assistenza prestata ai pazienti diabetici non si può prescindere, tuttavia, da un approccio di popolazione, che vede oggi nel medico di medicina generale un partner attivo, tramite la gestione integrata del diabete finalizzata al miglioramento dell'assistenza e degli outcomes dei diabetici italiani. I dati di popolazione ARNO mostrano purtroppo come ancora nel 2010 solo il 58% dei diabetici (65% degli insulino-trattati) avesse almeno un misurazione all'anno di HbA1c. Questo dato dimostra come l'implementazione delle linee guida anche in Italia sia ben lungi dall'essere ottimale.

Il trapianto di pancreas in toto combinato con il rene è una procedura standard nell'insufficienza renale terminale del diabetico in numerosi centri italiani, mentre il trapianto di isole rimane ad oggi una procedura ancora *sub judice* e sperimentale, che ne limita l'utilizzo clinico se non in Centri con esperienza specifica, in pazienti diabetici che presentino controindicazioni chirurgiche o rifiutino l'intervento di chirurgia maggiore. I dati sul diabete gestazionale mostrano un' ampia variabilità in Italia, con una prevalenza variabile dal 2,4% al 22,3%; l'applicazione dei nuovi criteri IADP-SG ha fatto registrare poi un aumento pari al 2,8%.

Quanto costa oggi il diabete? In Italia l'IDF stima che il costo del diabete - nel 2010 pari a 11 milioni di dollari - aumenterà del 30% nel 2030. I dati di Torino hanno messo in evidenza come il costo diretto annuo del diabetico sia pari a oltre € 3000 mentre nel non diabetico sia mediamente pari a € 800; l'eccesso di costo, dopo aggiustamento per età e sesso, i principali confondenti, è pari a 4 volte nel diabetico rispetto al non diabetico. Oltre il 50% dei costi diretti è attribuibile ai ricoveri ospedalieri. I diabetici hanno un consumo di farmaci pari a 3 volte i non diabetici di pari età e sesso, attribuibile alle comorbidità associate alla malattia. Per quanto riguarda i farmaci, la quota principale del costo è imputabile al trattamento delle complicanze cardiovascolari. Tutte le categorie farmacologiche, tuttavia, mostrano un aumentato utilizzo nei diabetici rispetto ai non diabetici, a sottolineare l'interessamento multiorgano della malattia. Nei 10 anni dell'Osservatorio ARNO è emerso come solo il 18% del costo dei farmaci sia attribuibile ai farmaci antidiabetici e come questa proporzione sia sostanzialmente rimasta invariata nel corso del tempo. Il consumo di altri farmaci, invece, nonché il relativo costo, è raddoppiato nel corso del tempo, a sottolineare come l'incremento globale della spesa sia imputabile alle comorbidità associate piuttosto che al controllo dell'iperglicemia. Il costo del trattamento delle complicanze (macroangiopatia, retinopatia, nefropatia e neuropatia) è particolarmente elevato. Il diabete determina, a tutt'oggi, il 10-15% dei costi dell'assistenza sanitaria in Italia. L'impatto sociale del diabete si avvia, quindi, ad essere sempre più difficile da sostenere per la comunità, in assenza di una efficace prevenzione.

Marco Songini
Coordinatore del Gruppo di Studio Epidemiologia, Costi e Qualità

Membri del Gruppo di Studio: Graziella Bruno (Torino), Anna Casu (Palermo), Valentino Cherubini (Ancona), Giulio R. Marchesini (Bologna), Roberto Miccoli (Pisa), Eva Pagano (Torino)

Autori

Fabio Acquaviva
Gruppo Interdipartimentale di Bioinformatica e Biologia Computazionale, Università degli Studi "Federico II", Napoli - Unità di Epidemiologia e Genetica, Istituto Superiore di Sanità, Roma

Cristina Amione
Dipartimento di Medicina Interna, Università degli Studi, Torino

Roberto Anichini
UOS di Diabetologia, USL 3, Pistoia

Angelo Avogaro
Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università degli Studi, Padova

Fabrizio Barbetti
Laboratory of Mendelian Diabetes, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, IRCCS, Roma

Davide Bernardi
Consorzio Interuniversitario CINECA, Casalecchio di Reno (BO)

Alessandra Berti
Consorzio Interuniversitario CINECA, Casalecchio di Reno (BO)

Cristina Bianchi
Dipartimento di Endocrinologia e Metabolismo, Ospedale Cisanello, Pisa

Graziella Bruno
Dipartimento di Medicina Interna, Università degli Studi, Torino

Raffaella Buzzetti
UOC di Diabetologia Universitaria, Polo Pontino, Dipartimento di Medicina Interna e Specialità Mediche, Università degli Studi "La Sapienza", Roma

Marco Capizzi
UOC di Diabetologia Universitaria, Polo Pontino, Dipartimento di Medicina Interna e Specialità Mediche, Università degli Studi "La Sapienza", Roma

Francesca Cardella
Pediatria, Azienda Ospedaliera "Civico - Di Cristina - Benfratelli", Palermo

Elisabetta Caredda
Dipartimento di Pediatria, Centro Regionale di Diabetologia Pediatrica "G. Stoppoloni", Seconda Università degli Studi, Napoli

Flavia Carle
Centro Interdipartimentale di Epidemiologia, Biostatistica e Informatica Medica, Università Politecnica delle Marche

Anna Casu
Unità di Diabetologia, Dipartimento di Medicina Interna, ISMETT, Palermo

Franco Cerutti
Dipartimento di Pediatria, Università degli Studi di Torino

Valentino Cherubini
Azienda Ospedali Riuniti, Ancona

Alessandra Cocca
Dipartimento di Pediatria, Centro Regionale di Diabetologia Pediatrica "G. Stoppoloni", Seconda Università degli Studi, Napoli

Sergio Cocozza
Gruppo Interdipartimentale di Bioinformatica e Biologia Computazionale, Università degli Studi "Federico II", Napoli
Unità di Epidemiologia e Genetica, Istituto Superiore di Sanità, Roma

Mario Comassi
Dipartimento di Endocrinologia e Metabolismo, Ospedale Cisanello, Pisa

Arturo Cota
Dipartimento di Biochimica e Biotecnologie Mediche, Università degli Studi Federico II e CEINGE Biotecnologie Avanzate, Napoli

Rodolfo Cotichini
Reparto di Epidemiologia Genetica. Centro Nazionale di Epidemiologia, Sorveglianza e Promozione della Salute Istituto Superiore di Sanità, Roma

Giuseppe D'Annunzio
Clinica Pediatrica, Centro Regionale di Diabetologia, IRCCS "G. Gaslini", Genova

Roberto Da Cas
Centro Nazionale di Epidemiologia, Sorveglianza e Promozione della Salute, Istituto Superiore Sanità, Roma

Marisa De Rosa
Consorzio Interuniversitario CINECA, Casalecchio di Reno (BO)

Graziano Di Cianni
UOC di Diabetologia e Malattie del Metabolismo, ASL6, Livorno

Gabriele Forlani
Malattie del Metabolismo e Dietetica Clinica, Università degli Studi, Bologna

Paolo Fornengo
Dipartimento di Medicina Interna, Azienda Ospedaliero-Universitaria "San Giovanni Battista", Torino

Laura Franzini
Dipartimento di Medicina Interna e Scienze Biomediche, Università degli Studi, Parma

Chiara Giorgetti
Centro Interdipartimentale di Epidemiologia, Biostatistica e Informatica Medica, Università Politecnica delle Marche

Roberto Gnavi
Servizio di Epidemiologia, ASL TO3, Grugliasco TO

Dario Iafusco
Dipartimento di Pediatria, Centro Regionale di Diabetologia Pediatrica "G. Stoppoloni", Seconda Università degli Studi, Napoli

Annunziata Lapolla
Dipartimento di Medicina, Università degli Studi, Padova

Alessia Ledda
SC di Diabetologia, Azienda Ospedaliera "G. Brotzu", Cagliari

Cristina Lencioni
UOC di Diabetologia e Malattie del Metabolismo, ASL6, Livorno

Miriam Loddo
SC di Diabetologia, Azienda Ospedaliera "G. Brotzu", Cagliari

Flavia Lombardo
Centro Nazionale di Epidemiologia, Sorveglianza e Promozione della Salute, Istituto Superiore di Sanità, Roma

Marina Maggini
Centro Nazionale di Epidemiologia, Sorveglianza e Promozione della Salute, Istituto Superiore di Sanità, Roma

Giulio Marchesini
Malattie del Metabolismo e Dietetica Clinica, Università degli Studi, Bologna

Piero Marchetti
Sezione Dipartimentale di Endocrinologia e Metabolismo dei Trapianti, AOUP, Pisa

Roberto Miccoli
Dipartimento di Endocrinologia e Metabolismo, Ospedale Cisanello, Pisa

Luca Montesi
SSD Malattie del Metabolismo e Dietetica Clinica, Università degli Studi, Bologna

Antonio Nicolucci
Dipartimento di Farmacologia Clinica e Epidemiologia, Consorzio Mario Negri Sud, Santa Maria Imbaro CH

Lorenza Nisticò
Reparto di Epidemiologia Genetica. Centro Nazionale di Epidemiologia, Sorveglianza e Promozione della Salute Istituto Superiore di Sanità, Roma

Eva Pagano
Epidemiologia dei Tumori, Università di degli Studi Torino e CPO Piemonte

Giuseppe Penno
Dipartimento di Endocrinologia e Metabolismo, Università degli Studi, Pisa. Centro Regionale di Riferimento per il Diabete in età adulta, Azienda Ospedaliera Pisana, Ospedale di Cisanello, Pisa

Michele Pinelli
Gruppo Interdipartimentale di Bioinformatica e Biologia Computazionale, Università degli Studi "Federico II", Napoli
Unità di Epidemiologia e Genetica, Istituto Superiore di Sanità, Roma

Andrea Pizzini
Medico di Medicina Generale, Torino

Massimo Porta
Dipartimento di Medicina Interna, Università degli Studi, Torino

Francesco Prisco
Dipartimento di Pediatria, Centro Regionale di Diabetologia Pediatrica "G. Stoppoloni", Seconda Università degli Studi, Napoli

Giuseppe Pugliese
Dipartimento di Medicina Clinica e Molecolare, Università degli Studi "La Sapienza", Roma. Unità Operativa di Diabetologia, Azienda Ospedaliera "Sant'Andrea", Roma

Ivana Rabbone
Azienda Ospedaliera OIRMS Sant'Anna, Torino

Chiara Rossi
Dipartimento di Farmacologia Clinica e Epidemiologia, Consorzio Mario Negri Sud, Santa Maria Imbaro CH

Elisa Rossi
Consorzio Interuniversitario CINECA, Casalecchio di Reno (BO)

Lucia Sacchetti
Dipartimento di Biochimica e Biotecnologie Mediche, Università degli Studi Federico II e CEINGE Biotecnologie Avanzate, Napoli

Anna Solini
Dipartimento di Medicina Interna, Università degli Studi, Pisa. Unità Operativa di Medicina Interna, Azienda Ospedaliera Pisana, Ospedale "Santa Chiara", Pisa

Marco Songini
SC di Diabetologia, Azienda Ospedaliera "G. Brotzu", Cagliari

Vincenza Spallone
Dipartimento di Medicina Interna, Endocrinologia, Università di Tor Vergata, Roma

Antonia Stazi
Reparto di Epidemiologia Genetica. Centro Nazionale di Epidemiologia, Sorveglianza e Promozione della Salute Istituto Superiore di Sanità, Roma

Nadia Tinto
Dipartimento di Biochimica e Biotecnologie Mediche, Università degli Studi "Federico II" e CEINGE Biotecnologie Avanzate, Napoli

Marinella Tricarico
Dipartimento di Medicina Interna, Università degli Studi, Torino

Olga Vaccaro
Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università degli Studi "Federico II", Napoli

Umberto Valentini
UO di Diabetologia, Spedali Civili, Brescia

Giuseppe Verlato
Dipartimento di Sanità Pubblica e Medicina di Comunità, Sezione di Epidemiologia e Statistica Medica, Università degli Studi, Verona

Simona Zampetti
UOC di Diabetologia Universitaria, Polo Pontino, Dipartimento di Medicina Interna e Specialità Mediche, Università degli Studi "La Sapienza", Roma

Giacomo Zoppini
Dipartimento di Medicina, Sezione di Endocrinologia e Metabolismo, Università degli Studi, Verona

Indice

PRESENTAZIONE III

PREFAZIONE V

AUTORI VII

1. DIABETE MELLITO TIPO 1: VARIABILITÀ GEOGRAFICA E ANDAMENTO TEMPORALE DEL RISCHIO IN ITALIA 1
G. Bruno, C. Giorgetti, F. Carle, V. Cherubini

2. PREVALENZA, MODALITÀ DI IDENTIFICAZIONE E INDICATORI DI PROGRESSIONE A INSULINO-DIPENDENZA DEL LADA NELLA REALTÀ ITALIANA: L'ESPERIENZA DELLO STUDIO NIRAD 11
R. Buzzetti, S. Zampetti, M. Capizzi

3. FATTORI DI RISCHIO DEL DIABETE TIPO 1 IN ITALIA 19
A. Casu, A. Ledda, M. Loddo, M. Songini

4. DIABETE MONOGENICO 31
D. Iafusco, F. Barbetti, L. Sacchetti, N. Tinto, A. Cota, M. Pinelli, F. Acquaviva, S. Cocozza, A. Stazi, L. Nisticò, R. Cotichini, A. Cocca, E. Caredda, F. Prisco

5. OBESITÀ E DIABETE IN ETÀ PEDIATRICA: ENTITÀ DEL FENOMENO IN ITALIA 41
F. Cerutti, F. Cardella, G. D'Annunzio, D. Iafusco, F. Lombardo, F. Prisco, I. Rabbone e il Gruppo di Studio Diabete – Società Italiana di Endocrinologia e Diabetologia

6. MORTALITÀ NEL DIABETE MELLITO TIPO 1 51
G. Bruno, C. Amione, M. Tricarico, R. Gnavi

7. TRAPIANTO DI PANCREAS E TRAPIANTO DI ISOLE: L'ESPERIENZA IN ITALIA 55
P. Marchetti, P. Fornengo

8. PREVALENZA DELLE ALTERAZIONI GLICEMICHE 59
R. Miccoli, M. Comassi, C. Bianchi

9. DIABETE GESTAZIONALE IN ITALIA: ENTITÀ DEL PROBLEMA 69
G. Di Cianni, C. Lencioni, A. Lapolla

10. MORTALITÀ NEL DIABETE MELLITO TIPO 2 79
G. Zoppini, G. Verlato

11. IMPLEMENTAZIONE DELLE LINEE-GUIDA PER LA PREVENZIONE CARDIOVASCOLARE NEI PAZIENTI CON DIABETE MELLITO TIPO 2 IN ITALIA: I DATI DELLO STUDIO MIND.IT 87
O. Vaccaro, L. Franzini per il gruppo di studio MIND.IT della Società Italiana di Diabetologia e dei Centri Partecipanti

12. DIABETE E MALATTIE CARDIOVASCOLARI 95
A. Avogaro

13. NEFROPATIA DIABETICA E DIALISI 103
G. Pugliese, G. Penno, A. Solini

14. RETINOPATIA DIABETICA E ANDAMENTO TEMPORALE DEL RISCHIO IN ITALIA 113
M. Porta

15. NEUROPATIA DIABETICA IN ITALIA 119
V. Spallone

16. RICOVERI PER DIABETE, PIEDE DIABETICO E AMPUTAZIONI IN ITALIA 135
R. Anichini , F. Lombardo, M. Maggini

17. RICOVERI OSPEDALIERI PER COMPLICANZE ACUTE DEL DIABETE IN ITALIA: ANDAMENTO TEMPORALE E VARIABILITÀ REGIONALI 141
G. Bruno, F. Lombardo

18. VARIABILITÀ REGIONALE NELLE PRESCRIZIONI DI FARMACI PER IL DIABETE 147
M. Maggini, R. Da Cas

19. ANDAMENTO TEMPORALE NELL'UTILIZZO DEI FARMACI NELLA POPOLAZIONE CON DIABETE: L'OSSERVATORIO ARNO 153
L. Montesi, E. Rossi, A. Berti, M. De Rosa, G. Marchesini

20. QUALITÀ DELL'ASSISTENZA DIABETOLOGICA DELLE STRUTTURE DIABETOLOGICHE ITALIANE 159
A. Nicolucci, C. Rossi

21. GESTIONE INTEGRATA DEL DIABETE MELLITO TIPO 2: ESEMPI DI APPLICAZIONE IN ITALIA 167
A. Pizzini, U. Valentini

22. COSTI DIRETTI DEL DIABETE IN ITALIA 175
E. Pagano, G. Bruno

23. DISEGUAGLIANZE SOCIALI NEL DIABETE 183
Differenze sociali ed economiche 183
R. Gnavi, R. Picariello
Diabete negli stranieri 187
G. Marchesini, G. Forlani, E. Rossi, D. Bernardi, M. De Rosa

1

Diabete mellito tipo 1: variabilità geografica e andamento temporale del rischio in Italia

G. Bruno, C. Giorgetti, F. Carle, V. Cherubini

Il diabete mellito tipo 1 è una malattia autoimmune secondaria all'azione di determinanti ambientali, tuttora ignoti, in soggetti con suscettibilità genetica alla malattia. L'epidemiologia del diabete di tipo 1 ha suscitato l'interesse dei ricercatori solo a partire dagli anni '80, quando sono state documentate notevoli differenze geografiche nel rischio di malattia a livello mondiale. In questa fase è, infatti, apparsa evidente ai diabetologi la necessità di ottenere dati di incidenza della malattia di elevata qualità, tali da garantirne la confrontabilità in aree geografiche diverse. L'attivazione di registri di popolazione, con la definizione di modalità standardizzate di rilevamento dei casi, ha consentito di rispondere a questa esigenza, rinforzata da una raccomandazione dell'OMS che, nel 1985, indicava nella istituzione di registri di popolazione uno degli obiettivi prioritari della ricerca in ambito diabetologico. Disomogeneità geografiche e variazioni temporali nel rischio depongono, infatti, a favore dell'ipotesi di determinanti ambientali e il monitoraggio nel tempo tramite i registri ne può consentire l'identificazione. Grazie all'azione promovente di due progetti internazionali, DIAMOND e EURODIAB, sono stati attivati anche in Italia diversi registri, che hanno contribuito nel corso degli anni all'ampliamento delle conoscenze sull'epidemiologia del diabete tipo 1 tramite pubblicazioni di livello internazionale[1-3]. La maggior parte dei registri italiani ha reclutato casi incidenti nell'età 0-14, di più facile rilevamento tramite i centri di riferimento pediatrici, mentre alcuni, come il registro della provincia di Torino, hanno mantenuto nel tempo la registrazione anche nell'età 15-29 anni; con una fase pilota estesa fino all'età adulta (30-54 anni)[4-9].

PROGETTO RIDI*

L'interesse di diversi gruppi di ricerca italiani verso l'epidemiologia del diabete tipo 1 ha consentito l'attivazione del Registro Italiano per il Diabete di tipo 1 (RIDI), nato nel 1997 come progetto inter-associativo SID-SIEDP, con l'obiettivo di coordinare i registri di incidenza nell'età 0-14 anni già attivi sul territorio nazionale, nonché di promuovere l'attivazione di registri in aree non ancora sottoposte a osservazione epidemiologica[1-3]. La struttura organizzativa del RIDI prevede, quindi, diversi Registri Locali e un Centro di Coordinamento nazionale. Ogni Registro Locale opera autonomamente, con collaborazioni estese ai pediatri, agli Osservatori Epidemiologici Regionali, ai diabetologi operanti nell'area; tutti i Registri Locali

* Gruppo di Studio RIDI
Coordinatori: V. Cherubini, F. Carle (Ancona).
Componenti del gruppo di Studio RIDI: M. Bechaz (Aosta), G. Bruno, F. Cerutti (Torino); S. Piffer, L. Bianchi (Trento); G. D'Annunzio, R. Lorini (Genova); F. Ramondetti (Pavia); L. Iughetti, B. Predieri (Modena); S. Toni, L. Lenzi (Firenze); A. Iannilli, R. Gesuita, C. Giorgetti, E. Eskrami (Ancona); A. Falorni, G. De Giorgi (Perugia); P. Pozzilli, C. Bizzarri (Roma); E. Altobelli (L'Aquila); S. Tumini (Chieti); F. Prisco, S. Confetto, D. Iafusco (Napoli); M. Bruzzese, F. Mammì (Locri), F. Lombardo (Messina), M. Songini, P. Frongia (Cagliari).

Tab. 1.I Informazioni di base sui registri del diabete mellito tipo 1 che partecipano al RIDI, aggiornati a 1-2-2012.

Registro	Fonti dei dati	Capacità di accertamento stimata (%)	Totale dei casi registrati (N)	Periodo di registrazione
Regione Valle D'Aosta	– Centri di diabetologia – Archivio dei pazienti esenti dal pagamento di siringhe e strisce per monitoraggio glicemia		31	1997-2010
Regione Piemonte	– Centri di diabetologia – Archivio dei pazienti esenti dal pagamento di siringhe e strisce per monitoraggio glicemia	99,0	1123	1984-2004
Provincia di Trento	– Cartelle cliniche – File di pazienti esenti dal pagamento di siringhe e strisce per monitorare glicemia – Associazione di pazienti	99,0	223	1998-2007 2009
Provincia di Pavia	– Cartelle cliniche – Registri di prescrizione dei presidi sanitari	99,0	106	1998-2003
Regione Liguria	– Cartelle cliniche – File di pazienti esenti dal pagamento di siringhe e di strisce per monitorare glicemia	98,1	374	1989-2003 2005-2009
Provincia di Modena	– Cartelle cliniche – File di pazienti esenti dal pagamento di siringhe e strisce per monitorare glicemia	99,9	76	1996-2003
Provincia di Prato-Firenze	– Cartelle cliniche – File di pazienti esenti dal pagamento di siringhe e strisce per monitorare glicemia	98,0	294	1990-2007
Regione Marche	– Cartelle cliniche – File di pazienti esenti dal pagamento di siringhe e strisce per monitorare glicemia	98,5	504	1989-2010
Regione Umbria	– Cartelle cliniche – Prescrizioni di insulina	99,5	152	1990-2001
Regione Lazio	– Cartelle cliniche – File di pazienti esenti dal pagamento di siringhe e strisce per monitorare glicemia	97,8	758	1989-2000
Regione Abruzzo	– Cartelle cliniche – Associazioni di pazienti – File di pazienti esenti dal pagamento di siringhe e strisce per monitorare glicemia	98,1	117	1990-1995
Regione Campania	– Cartelle cliniche – File di pazienti esenti dal pagamento di siringhe e strisce per monitorare glicemia	96,3	1982	1990-2008
Regione Calabria	– Centri di diabetologia – Archivio dei pazienti esenti dal pagamento di siringhe e strisce per monitoraggio glicemia		182	2005-2010
Provincia Messina	– Cartelle cliniche – File di pazienti esenti dal pagamento di siringhe e strisce per monitorare glicemia		45	2005-2008
Regione Sardegna	– Cartelle cliniche – Associazioni di pazienti	87,0	1856	1989-2004

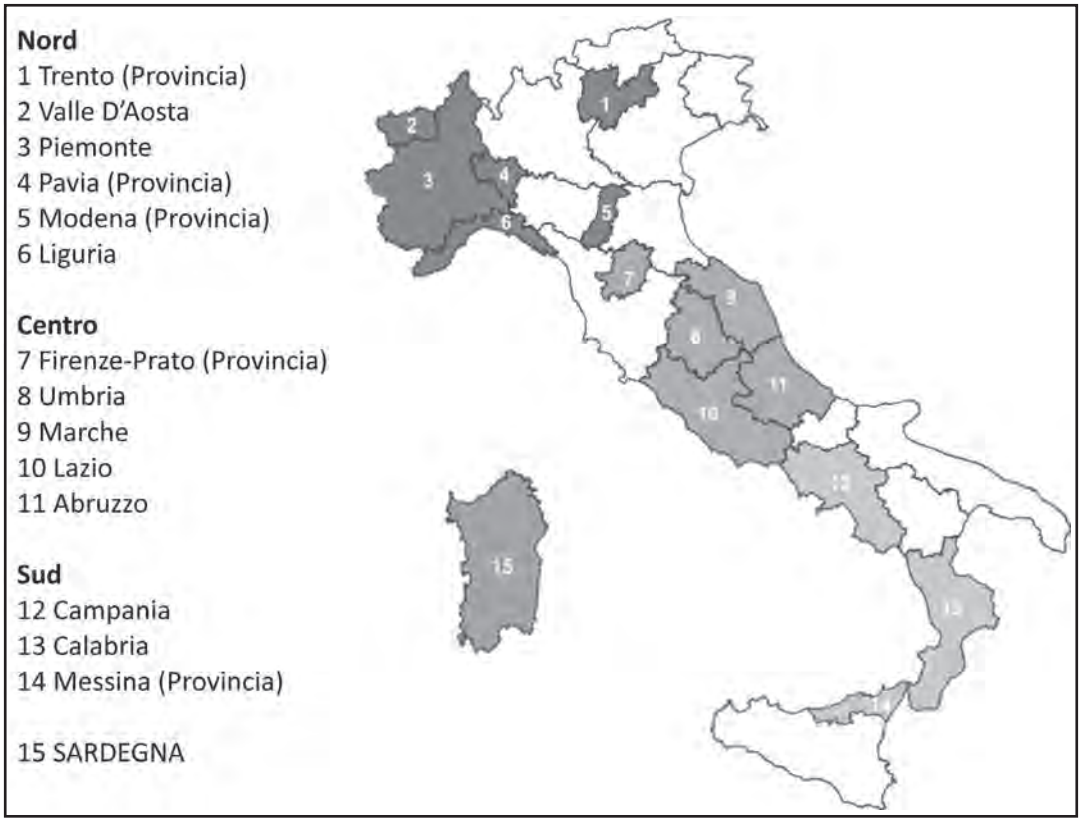


Fig. 1.1 Distribuzione geografica dei registri italiani.

adottano, tuttavia, un protocollo standardizzato per la registrazione dei nuovi casi di diabete, in modo da rendere comparabili i dati rilevati da ogni singolo registro. In particolare, la standardizzazione sia delle modalità di rilevazione dei casi sia del formato di registrazione ha consentito di mantenere aggiornato un database nazionale in grado di analizzare e diffondere i dati sulle variazioni geografiche e temporali dell'incidenza della malattia sul territorio nazionale. La diagnosi di diabete tipo 1 è posta in occasione della data di prima somministrazione di insulina di ogni caso incidente e, come requisiti minimi, sono rilevati la data di nascita, il sesso, la data di diagnosi e il comune di residenza. I dati anonimi raccolti da ogni Registro le sono poi periodicamente inviati al Centro di Coordinamento. Allo stato attuale il RIDI include un totale di 15 Registri Locali: 10 Registri Regionali (Valle d'Aosta, Piemonte, Liguria, Marche, Umbria, Lazio, Abruzzo, Campania, Calabria, Sardegna) e 5 Registri Provinciali (Trento, Pavia, Modena, Firenze, Messina), (Fig. 1.1, Tab. 1.I). A Gennaio 2011, il database nazionale del RIDI, ingloba una popolazione di 8062 casi incidenti nell'età 0-14 anni, con nuova diagnosi tra il 1989 e il 2010, pari al 46,6% del totale della popolazione italiana di età compresa tra 0 e 14 anni (Tab. 1.I). La capacità di accertamento globale stimata è pari al 90,7-99%.

DIFFERENZE GEOGRAFICHE IN ITALIA: LA SARDEGNA

Diversi studi italiani avevano evidenziato differenze geografiche nel rischio di diabete all'interno dell'Italia, in particolare l'eleva-

to rischio della Sardegna[10,11], comparabile a quello dell'area geografica a più elevata incidenza a livello mondiale, la Finlandia. Studi sugli emigranti sardi in Lazio e in Lombardia hanno concordemente posto l'accento sul peso genetico, più che su quello ambientale all'origine di queste differenze[12,13]. Inoltre, uno studio caso-controllo sui figli degli emigranti sardi residenti a Torino ha aggiunto un ulteriore tassello, mostrando come il peso dell'eredità genetica fosse maggiore nei diabetici con esordio nell'età 0-14 rispetto a quelli con esordio nell'età 15-29, a suggerire un'eterogeneità della malattia per età di esordio[14].

Il primo studio collaborativo RIDI, pubblicato nel 2004, ha contribuito ad ampliare le conoscenze sulle differenze geografiche[2]. L'analisi era basata su 3.602 casi di età 0-14 anni, registrati nel periodo 1990-1999 da parte di nove registri locali (provincie di Torino, Pavia e Firenze-Prato; regioni Liguria, Marche, Umbria, Lazio, Campania e Sardegna), pari al 35% dell'intera popolazione a rischio (15.718.296 bambini di età 0-14 anni). Nell'Italia peninsulare il tasso d'incidenza era pari a 8,4/100.000 anni-persona (IC 95% 7,9-8,8), mentre il tasso nelle quattro macro-aree era così distribuito: Nord Italia 11,2 (10,3-12,2); Centro Italia 9,3 (8,8-9,9); Sud Italia 6,2 (5,8-6,7), Sardegna 36,9 (34,7-39,3).

ECCESSO DI RISCHIO NEI MASCHI RISPETTO ALLE FEMMINE

Una successiva elaborazione dei dati RIDI ha esteso l'analisi dei dati di incidenza al periodo 1990-2003 e ampliato la base dati dal 35% al 39,7% della popolazione italiana, con l'inclusione del registro regionale dell'Abruzzo e quelli provinciali di Modena e Trento[15, 20].

In Italia, l'incidenza/100.000 anni-persona è risultata essere aumentata rispetto al precedente studio RIDI. In Italia peninsulare (esclusa quindi la Sardegna), il tasso è risultato pari a 9,53 (IC 95% 9,22-9,84), nei maschi 9,97 (9,54-10,42) e nelle femmine 9,06 (8,64-9,50). Il RR nelle femmine è più basso rispetto a quello registrato nei maschi, anche se in misura meno rilevante rispetto a quanto si osserva in Sardegna: 0,91 (0,85-0,97) *vs* 0,77 (0,70-0,85)[20]. Una possibile ipotesi alla base di quest'osservazione, riportata anche da altri studi, è quella di una differenza tra i due sessi nella funzione delle β-cellule o nella sensibilità all'insulina, con un più veloce tasso di esaurimento delle β-cellule nei maschi rispetto alle femmine.

DIFFERENZE GEOGRAFICHE NORD-CENTRO-SUD ITALIA

Come si evince dalla tabella 1-II, è presente un'ampia variabilità geografica nel rischio di diabete tipo 1 in Italia. Oltre alla Sardegna, infatti, è stata identificata un'altra area ad alta incidenza nel Nord-Est d'Italia, la provincia di Trento, in cui il tasso d'incidenza, pari al 18,67 per 100.000 anni-persona (IC 95% 14,97-23,27) è più simile a quello registrato in nazioni del Centro Europa anziché del Nord Italia.

La bassa copertura del RIDI nel Sud Italia era considerata una delle carenze più rilevanti del registro. Pertanto sono state intraprese iniziative per attivare registri locali che hanno condotto, nel 2005, alla istituzione del registro della Regione Calabria e di quello della Provincia di Messina[16]. L'incidenza nel Sud Italia nell'età 0-14 anni pare essere più elevata di quanto osservato in rilevazioni condotte in anni precedenti, secondo le quali risultavano una incidenza/100.000 anni-persona di 6,4 (IC 95% 5,8-7,0) in Campania e 12,3 (IC 95% 9,1-13,9) nella provincia di Catania[1,16]. I dati preliminari di incidenza nel Sud Italia[15] nel triennio 2005-2007 mostrano come nelle provincie di Catanzaro e Reggio Calabria si siano registrati tassi elevati, rispettivamente 15,9 (IC 95% 10,4-23,0) e 19,6 (IC 95% 14,5-25,6). La provincia di Reggio Calabria ha un tasso d'incidenza sovrapponibile a quello registrato nello stesso periodo nella

Tab. 1.II Tasso di incidenza di diabete 1 per 100.000 anni-persona, età 0-14 anni, studio RIDI[15].

	Casi (N.)	Anni-persona	Incidenza/100.000 anni-persona
Nord Italia	*945*	*8.006.808*	*11,80 (11,07-12,58)*
Torino	419	3.823.910	10,96 (9,96-12,06)
Liguria	280	2.377.687	11,78 (10,47-13,24)
Pavia	93	768.584	12,10 (9,87-14,83)
Modena	74	613.452	12,06 (9,61-15,15)
Trento	79	423.175	18,67 (14,97-23,27)
Centro-Sud Italia	*2728*	*30.550.760*	*8,93 (8,6-9,27)*
Firenze-Prato	214	1.923.090	11,13 (9,73-12,72)
Marche	284	2.696.075	10,53 (9,38-11,83)
Lazio	678	7.522.247	9,01 (8,36-9,72)
Umbria	145	1.255.832	11,55 (9,81-13,59)
Abruzzo	115	1.196.101	9,61 (8,01-11,54)
Campania	1292	15.957.414	8,10 (7,67-8,55)
Isole			
Sardegna	1507	3.688.576	40,86 (38,84-42,97)

provincia di Trento (19,0, IC95% 17,8-20,4) (Tab. 1.III); questi risultati, seppur basati attualmente su un numero limitato di casi e quindi con un ampio intervallo di confidenza, non confermano l'ipotesi di un gradiente decrescente nord-sud di incidenza, formulata in precedenza. Inoltre, i dati preliminari dei nuovi registri devono essere interpretati alla luce dei dati internazionali sulla variabilità di anno in anno dei tassi, per cui la conferma di un'effettiva differenza geografica in aree limitate del territorio nazionale richiede il prolungamento nel tempo della registrazione. Alla luce di questi dati è evidente l'importanza di estendere la copertura del RIDI a tutte le aree italiane, al fine di consentire una stima del rischio di diabete tipo 1 e della sua evoluzione nel tempo quanto più precisa possibile.

INCIDENZA DI DIABETE TIPO 1 NELL'ETÀ POST-PUBERALE E NEGLI ADULTI

La maggior parte dei registri a livello mondiale ha limitato il reclutamento dei casi incidenti a quelli con esordio in età pediatrica, di più facile identificazione tramite i centri pediatrici di riferimento. Dati sull'incidenza del diabete tipo 1 nell'età post-puberale sono estremamente carenti. In Italia, il registro della Provincia di Torino ha prodotti

Tab. 1.III Tasso standardizzato di incidenza di diabete tipo 1 (tassi per 100.000 anni-persona), nel Sud Italia, anni 2005-2007, studio RIDI[16].

	Casi (N.)	Anni-persona	Incidenza/100.000 anni-persona
Sud Italia	*374*	*4.216.608*	*10,9 (9,9-11,9)*
Calabria	137	900.994	15,1 (12,6-17,8)
Campania	302	3.040.079	9,6 (8,5-10,7)
Messina	35	275.535	12,4 (8,6-17,2)

dati di elevata completezza nell'età 0-29 anni in un periodo prolungato di tempo, 1984-2003[4,17]. I dati hanno mostrato come i tassi si mantengano alti fino ad almeno 30 anni di età. Le caratteristiche cliniche dei pazienti all'esordio della malattia sono diverse nei bambini rispetto ai giovani adulti, con una secrezione pancreatica residua meglio conservata in questi ultimi, tale da consentire un esordio meno acuto della malattia e da non richiedere il ricovero ospedaliero all'esordio[7]. La differenza maschio femmina è inoltre più evidente nell'età post-puberale, con una più forte evidenza di eccesso di rischio nei maschi rispetto alle femmine[5-7]. Già dal 1995 uno studio collaborativo dei diabetologi della Provincia di Torino aveva documentato come ben il 50% dei casi incidenti nell'età 30-54 anni e con BMI <25 mg/kg^2 avesse marcatori di autoimmunità beta-insulare, benché solo il 52% di essi fosse insulino-trattato all'esordio, verosimilmente anche perché misclassificato come diabete tipo 2[5]. In una fase pilota di estensione del reclutamento del registro di Torino all'età <49 nel periodo 1999-2001 è stato mostrato come l'incidenza di diabete tipo 1 (definita da terapia insulinica e/o positività di ICA/GADA) sia tutt'altro che irrilevante in questa fascia di età[6] (Tab 1.IV, Fig. 1.2). Gli adulti con diabete autoimmune sono spesso clinicamente classificati come diabetici tipo 2 e trattati con ipoglicemizzanti orali. In realtà, la presenza di marcatori di autoimmunità β-insulare consente di classificarli come diabetici tipo 1, da avviare, quindi, a terapia insulinica il più precocemente possibile al fine di preservarne la secrezione insulinica residua. L'ipotesi di studio, in corso di valutazione, è che l'incidenza di diabete 1 in aree mediterranee come l'Italia, possa essere più alta di quanto previsto, ma ad esordio in età adulta e con una più lenta progressione verso l'insulino-dipendenza.

Tab. I.IV Incidenza/100.000 anni-persona di diabete tipo 1, età 30-49 anni, periodo 1999-2001. La diagnosi e definita da terapia insulinica permanente sin dalla diagnosi e/o presenza di marcatori di autoimmunità β-insulare (Bruno G *et al.* [6]).

Età (anni)	Maschi	Femmine	Totale
0-14	10,7 (9,5–12,0)	9,8 (8,6–11,1)	10,2 (9,4–11,2)
15-29	7,7 (6,9–8,6)	5,3 (4,6–6,1)	6,5 (6,0–7,1)
30-49	9,2 (7,5–11,3)	5,4 (4,1–7,1)	7,3 (6,2–8,6)

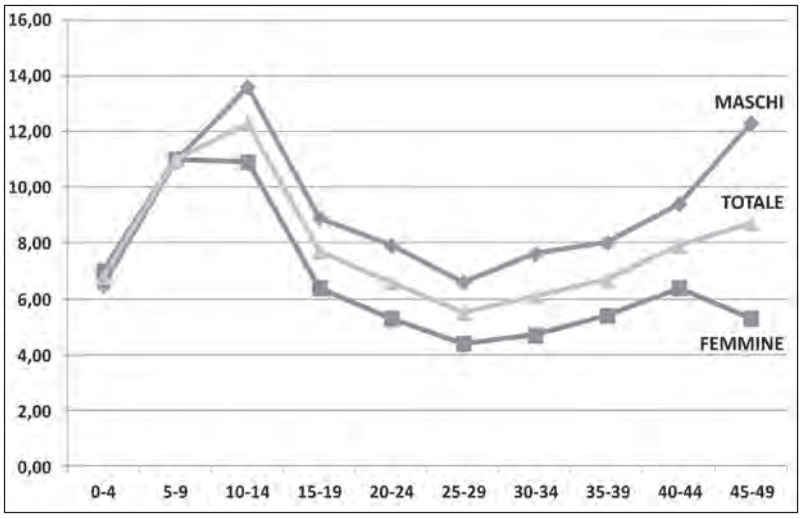


Fig. 1.2 Incidenza/100.000 anni-persona di diabete tipo 1, età 30-49 anni, periodo 1999-2001 (Bruno G *et al.* [6]).

ANDAMENTO TEMPORALE DEL RISCHIO DI DIABETE TIPO 1

Il monitoraggio dell'incidenza da parte dei registri ha consentito di evidenziare un incremento temporale nel rischio pari al 3% per anno in tutte le aree studiate, elemento a favore dell'ipotesi di determinanti ambientali a distribuzione ubiquitaria[18]. Tale osservazione è sicuramente uno dei dati di maggior interesse emersi nell'ambito della ricerca diabetologica, in grado di dare forte sostegno all'ipotesi dell'intervento di determinanti ambientali nell'eziopatogenesi della malattia.

I dati italiani del RIDI indicano un incremento medio annuale nell'incidenza nel periodo 1990-2003 pari a 3,6% (IC 95% 2,6-4,6; p<0,001) nell'Italia Peninsulare e 2,1% (IC 95% 0,9-3,1; p<0,001) in Sardegna (Fig. 1.3). Da sottolineare come l'entità dell'incremento temporale sia simile in tutte le aree mondiali esaminate[18]. Questo dato suggerisce l'ipotesi che fattori ambientali simili possano agire in popolazioni a differente substrato genetico.

Le analisi più sofisticate sul trend temporale sono quelle età-periodo-coorte, che consentono di valutare e scomporre il contributo di incrementi di incidenza limitati ad alcune classi di età, a determinati periodi di calendario o ad alcuni coorti di nascita, al trend complessivo e, quindi, formulare ipotesi sui possibili determinanti della malattia[19]. Secondo alcuni autori, infatti, l'incremento di incidenza sarebbe limitato alle coorti più giovani, secondo altri, invece, l'incremento interesserebbe tutte le classi di età. L'analisi età-periodo-coorte è stata condotta nell'ambito della Provincia di Torino nell'età 0-29 anni, mettendo in evidenza come l'incremento di incidenza fosse di pari entità sia nei bambini sia nei giovani adulti, non in accordo quindi con l'ipotesi di un trend temporale determinato dall'anticipazione nell'età di esordio della malattia (Tab. 1.V)[9]. I risultati, inoltre, non sono stati in grado di attribuire un ruolo prevalente ad alcuna delle singole componenti al trend complessivo. L'analisi è stata successivamente condotta anche sui dati RIDI, consentendo di confermare l'incremento di incidenza in tutte le classi di età nel range 0-14 anni[19]. Anche in questo caso, l'analisi età-periodo coorte ha messo in evidenza un incremento lineare pari al 2,94% per anno, che interessa in pari misura tutte le classi di età ed entrambi i sessi, non attribuibile a un effetto del periodo di calendario o alla coorte di nascita.

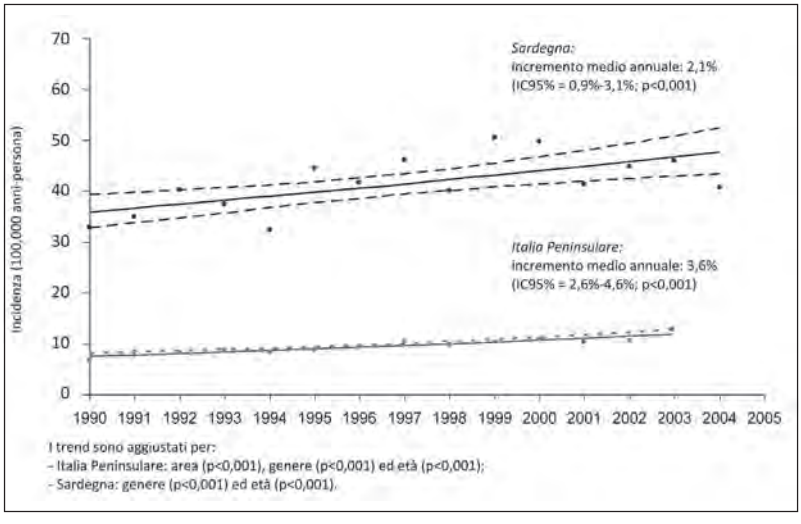


Fig. 1.3 Trend temporali di incidenza e intervalli di confidenza al 95% nell'Italia Peninsulare e in Sardegna, anni 1990-2003 (popolazione 0-14 anni).

Tab. 1.V Tassi di incidenza/100.000 anni-persona nell'età 0-14 e nell'età 15-29 nel Registro della Provincia di Torino, periodo 1984-2003 (Bruno G *et al.* [9]).

Periodo	0-14 anni			15-29 anni		
	N.	Tasso	IRR	N.	Tasso	IRR
1984-89	193	9,4 (8,0-10,6)	1,00	187	6,0 (5,2-7,0)	1,00
1990-94	153	10,8 (9,2-12,7)	1,17 (0,95-1,45)	173	6,9 (6,0-8,0)	1,14 (0,93-1,40)
1995-99	148	11,0 (9,4-13,0)	1,19 (0,96-1,48)	154	7,2 (6,2-8,5)	1,20 (0,97-1,48)
2000-03	200	14,8 (12,9-17,0)	1,60 (1,31-1,95)	136	9,5 (8,0-11,2)	1,57 (1,26-1,96)

IRR = *incidence rate ratio*.

CONCLUSIONI

Per riassumere, dal 1990 al 2003, l'incidenza del diabete tipo 1 in Italia ha mostrato:
- differenze geografiche di oltre 3 volte tra Sardegna e Italia peninsulare e differenze all'interno della stessa Italia peninsulare;
- un tasso di incidenza significativamente più elevato nei maschi, particolarmente tra i bambini sardi;
- un'incidenza più bassa nella fascia d'età 0-4 anni, con picco nell'età puberale, ma persistenza di tassi elevati fino a 50 anni, qualora la diagnosi venga definita non solo da terapia insulinica permanente ma anche dalla presenza di marcatori di autoimmunità β-insulare;
- un trend temporale crescente pari a 3% su tutto il territorio nazionale e in tutte le età nel range 0-29 anni.

Il progetto RIDI consente di realizzare una rete di collaborazione in cui l'interazione tra i vari operatori sanitari in diabetologia e gli Osservatori Epidemiologici e permette di produrre informazioni dettagliate e confrontabili sull'epidemiologia del diabete tipo 1 in Italia. I dati possono essere utilizzati sia come base di ricerca scientifica sia come strumento informativo per migliorare l'organizzazione dell'assistenza.

Le previsioni sull'aumento d'incidenza indicano il raddoppio dei nuovi casi di diabete tipo 1 nel prossimo decennio. È quindi auspicabile che il RIDI prosegua il suo percorso, diventando sempre più uno strumento a disposizione degli operatori, delle società scientifiche e delle organizzazioni amministrative della sanità pubblica. In tal modo sarà possibile ampliare la popolazione sottoposta a controllo epidemiologico e promuovere nuovi progetti di ricerca per migliorare la cura e ottimizzare le risorse a disposizione.

BIBLIOGRAFIA

1. Cherubini V, Chiarelli F, Altobelli E, *et al.* Regional variability in the epidemiology of childhood diabetes in Italy. J Pediatr Endocrinol Metab 1997;10:471-8.
2. Carle F, Gesuita R, Bruno G, *et al.*; RIDI Study Group. Diabetes incidence in 0- to 14-year age-group in Italy: a 10-year prospective study. Diabetes Care 2004;12:2790-6.
3. Cherubini V. RIDI: The Registry of type 1 diabetes in Italy. Diabetes Nutr Metab 2003;16:203-5.
4. Bruno G, Merletti F, Vuolo A, *et al.* Sex differences in the incidence of insulin-dependent diabetes (IDDM) in the age group 15-29: higher risk in males in the Province of Turin (Italy). Diabetes Care 1993;16:133-6.
5. Bruno G, De Salvia A, Arcari R, *et al.*, and Piedmont Study Group for Diabetes Epidemiology. Clinical, immunological and genetic heterogeneity of diabetes in an Italian population-based cohort of lean newly-diagnosed patients aged 30-54 yrs. Diabetes Care 1999;22:50-5.
6. Bruno G, Runzo C, Cavallo-Perin P, *et al.*, and Piedmont Study Group for Diabetes Epidemiology. Incidence of type 1 and type 2 diabetes in adults aged 30-49 years: population-based registry in the Province of Turin, Italy. Diabetes Care 2005;28:2613-9.

7. Bruno G, Cerutti F, Merletti F, *et al.*, and Piedmont Study Group for Diabetes Epidemiology. Residual beta-cell function and male/female ratio are higher in incident young adults than in children: the registry of type 1 diabetes of the Province of Turin, Italy, 1984-2000. Diabetes Care 2005;28:312-7.

8. Bruno G, Merletti F, Biggeri A, *et al.,* and Piedmont Study Group for Diabetes Epidemiology. Increasing trend of type 1 diabetes in children and young adults. Analysis of age, period and birth cohort effect during 1984-96. Diabetologia 2000;44:22-5.

9. Bruno G, Novelli G, Panero F, *et al.*, and Piedmont Study Group for Diabetes Epidemiology. Incidence of type 1 diabetes is increasing both in children and young adults in Northern Italy: 1984-2004 temporal trend. Diabetologia 2009; 52;2531-5.

10. Songini M, Lombardo C. The Sardinian way to type 1 diabetes. J Diabetes Sci Technol 2010;4: 1248-55.

11. Casu A, Pascutto C, Bernardinelli L, *et al*. Type 1 diabetes among sardinian children is increasing: the Sardinian diabetes register for children aged 0-14 years (1989-1999). Diabetes Care 2004;27: 1623-9.

12. Muntoni S, Fonte MT, Stoduto S, *et al*. Incidence of insulin-dependent diabetes mellitus among Sardinian-heritage children born in Lazio region, Italy. Lancet 1997;349:160-2.

13. Calori G, Gallus G, Bognetti E, *et al*. Lombardia: Insulin-dependent diabetes mellitus in Sardinian-heritage children living in Lombardy. Lancet 1998;351:263-4.

14. Bruno G, Pagano G, Faggiano F, *et al*. Effect of Sardinian heritage on risk and age at onset of type 1 diabetes: a demographical case-control study of Sardinian migrants. Int J Epidemiol 2000;29:532-5.

15. Bruno G, Maule M, Merletti F, *et al.,* and RIDI Study Group. Age-period-cohort analysis of 1990-2003 incidence time trends of childhood diabetes in Italy: the RIDI study. Diabetes 2010;59:2281-7.

16. Cherubini V, Iafusco F, Carle F, *et al.* Primi dati sulla epidemiologia del diabete tipo 1 in una vasta area dell'italia meridionale. Atti del XVII Congresso nazionale SIEDP; Napoli, 5-7 Novembre 2009.

17. Arpi ML, Fichera G, Mancuso M, *et al*. A ten-year (1989-1998) perspective study of the incidence of Type 1 diabetes in the district of Catania (Sicily) in a 0-14 year age group. J Endocrinol Investig 2002;225:414-9.

18. Patterson CC, Dahlquist GG, Gyürüs E, *et al*.; EURODIAB Study Group. Incidence trends for childhood type 1 diabetes in Europe during 1989-2003 and predicted new cases 2005-20: a multicentre prospective registration study. Lancet 2009;13:2027-33.

19. Bruno G, Merletti F, Biggeri A, *et al.,* and Piedmont Study Group for Diabetes Epidemiology: Increasing trend of type 1 diabetes in children and young adults. Analysis of age, period and birth cohort effect during 1984-96. Diabetologia 2001;44:22-5.

20. Carle F, Gesuita R, Bruno G, *et al.,* and RIDI Study Group: Incidence of type 1 diabetes mellitus in Italy: an update by RIDI. Atti del 42nd Annual Meeting of the European Diabetes Epidemiology Group of the EASD. Cambridge, UK, 31st March- 3rd April 2007; pag.72.

21. Tenconi MT, Devoti G, Comelli M, *et al.*; Pavia T1DM Registry Group. Major childhood infectious diseases and other determinants associated with type 1 diabetes: a case-control study. Acta Diabetol 2007;44:14-9.

Prevalenza, modalità di identificazione e indicatori di progressione a insulino-dipendenza del LADA nella realtà italiana: l'esperienza dello studio NIRAD

2

R. Buzzetti, S. Zampetti, M. Capizzi

DEFINIZIONE E INQUADRAMENTO NOSOLOGICO

LADA (*Latent Autoimmune Diabetes in Adults*) è il termine più utilizzato in letteratura per definire una patologia caratterizzata dalla presenza di uno o più anticorpi diretti verso la β-cellula, in particolare gli anticorpi anti decarbossilasi dell'acido glutammico (GAD), anti insula pancreatica (ICA) e anti tirosina-fosfatasi (IA-2) in soggetti con prima diagnosi di diabete mellito tipo 2[1].

Dal punto di vista fisiopatologico questa malattia racchiude i meccanismi fondamentali del diabete mellito tipo 1 e del diabete mellito tipo 2, ovvero l'autoimmunità rivolta verso la β-cellula e l'insulino-resistenza. Sotto il profilo patogenetico ancora aperta è la questione se condivida lo stesso percorso ascrivibile al diabete mellito tipo 1, differendone solo per la velocità di progressione oppure se sia contraddistinta da un peculiare background genetico, immunitario e patogenetico.

Nonostante il LADA sia entrato nel 1998 grazie alla OMS[2] nella classificazione del diabete mellito come diabete autoimmune a lenta insorgenza, i vari termini che lo definiscono e che sono riscontrabili in letteratura, testimoniano un iter di inquadramento nosologico non certo semplice. Infatti, questa entità nosologica è stata definita nel corso del tempo in vario modo: diabete tipo 1 a lenta insorgenza[2], diabete 1,5[3] e NIRAD[4] (*Non Insulin Requiring Autoimmune Diabetes*), diabete autoimmune dell'adulto[5]. All'inizio degli anni '90 è stato coniato l'eponimo LADA[1].

Nel 2005 Fourlanos *et al.*[5] hanno definito i criteri di inquadramento nosologico del LADA:

– diabete mellito diagnosticato in età adulta (>35 anni);
– presenza di almeno un anticorpo circolante (GADA, o ICA o IA-2);
– non necessità di trattamento insulinico nei primi sei mesi dalla diagnosi;
– elevata progressione verso l'insulino-dipendenza nei successivi sei anni.

Tutti i parametri citati possono essere analizzati criticamente dato che introducono valori soglia temporali arbitrari o frutto di decisioni cliniche soggettive. Il valore dell'età di insorgenza a 35 anni è stato attribuito arbitrariamente in quanto costituisce l'età oltre la quale si riscontra un rapido incremento dell'incidenza del diabete mellito tipo 2[6]. La percentuale di positività anticorpale in soggetti con diabete mellito tipo 2 alla diagnosi con meno di 35 anni si attesta, infatti, su valori del 25% contro il 10% di quelli sopra tale soglia[7].

Per quanto riguarda i sei mesi di assenza di trattamento insulinico dopo la diagnosi, la lunghezza di questo periodo può essere determinata da fattori che influenzano sia il momento della diagnosi che il passaggio a terapia insulinica: gli individui asintomatici diagnosticati precocemente, con la sempli-

ce valutazione della glicemia, soddisferanno con maggiore probabilità il criterio della indipendenza insulinica per almeno sei mesi dalla diagnosi rispetto a coloro che vengono diagnosticati dopo l'insorgenza dei sintomi. Infine, il momento del passaggio alla terapia insulinica può essere influenzato dal bias terapeutico-decisionale del medico curante più che dal processo di malattia e dalla differente abitudine, nei paesi europei, di dosare o meno gli anticorpi GAD alla diagnosi, fattore che condiziona la successiva scelta terapeutica[8].

PREVALENZA DEL LADA

La complessità nell'inquadramento nosologico e le differenze nelle dimensioni della popolazione in esame possono spiegare le discrepanze nell'attuale prevalenza del diabete autoimmune dell'adulto nei differenti studi a livello internazionale.

Infatti, con l'eccezione di alcuni studi come l'UKPDS[7], lo studio BOTNIA[6], l'ADOPT[9] e il NIRAD, la maggioranza dei lavori si basa su un numero limitato di pazienti.

L'UKPDS, il primo grande studio clinico, è stato effettuato in Inghilterra nel 1997 su 3672 pazienti di età compresa tra 25 e 65 anni sottoposti a screening per GADA e ICA, e ha riportato una prevalenza del 10%. Nel 1999 in Finlandia[6], è stato effettuato il primo ampio studio di registro; 1122 pazienti sono stati reclutati in un range di età più ampio (28-83 anni) che ha incluso anche gli anziani. I soggetti in questo caso sono stati analizzati per IA-2 oltre che GADA e la prevalenza è risultata all'incirca la stessa dell'UKPDS, ovvero 9,3%. Risale al 2004 il primo grande studio trans-oceanico (collaborazione US/EUR) clinico[9] che ha reclutato 3800 pazienti con una età >15 anni. Nonostante l'inclusione degli adolescenti la prevalenza stimata in questo caso è stata pari al 4,2%.

Un discreto numero di ulteriori fattori contribuiscono alle differenze osservate nella prevalenza del LADA. Questi fattori includono la sensibilità e la specificità delle metodiche di dosaggio anticorpali, la scelta di criteri di selezione diversi, basati su *Body Mass Index* (BMI) o livelli di c-peptide, il bacino di reclutamento dello studio (di popolazione, nei centri per la cura del diabete, ecc.).

In Italia la frequenza del LADA in diabetici tipo 2 varia da un minimo del 2% a un massimo dell'11%. Nello studio di popolazione di Cremona[10], sono stati sottoposti a screening per anticorpi anti GAD e IA-2, 2076 soggetti tra pazienti con diabete mellito tipo 2, soggetti con intolleranza ai carboidrati e controlli normo-glicemici. È risultato positivo per GADA il 2,8% dei 143 pazienti con diabete, lo 0,6% dei 153 intolleranti ai carboidrati e l'1% dei 1718 normo-tolleranti.

In uno studio a casistica ambulatoriale, effettuato a Perugia[11] su 600 pazienti diabetici adulti (età ≥25 anni) reclutati in maniera consecutiva e sottoposti a screening per IA-2, GADA e ICA512 Ab, l'11,2% dei pazienti è risultato positivo ai GADA e l'2% agli IA-2. È stata inoltre dimostrata la presenza anche di anticorpi rivolti verso il surrene e la tiroide suggerendo, implicitamente, che il LADA possa avere un background immunologico comune alle poliendocrinopatie.

Più recentemente, una prevalenza dei GADA intermedia rispetto ai precedenti lavori è stata riscontrata in uno studio effettuato nel 2010 su pazienti sardi[12] con diabete mellito tipo 2 reclutati su base ambulatoriale: il 4,9% è risultato positivo ai GADA e tra questi 251 positivi per IA-2 e anti tireoperossidasi (TPO).

La maggior parte degli studi è stata effettuata su soggetti con diagnosi nota di diabete mellito tipo 2, in studi condotti su pazienti seguiti da centri diabetologici. Questi lavori, che hanno fornito stime di prevalenza del LADA intorno al 10%, tendono inevitabilmente a fornire una sovrastima del fenomeno data la maggiore concentrazione di casi clinicamente più complessi e la minore

Fig. 2.1 Distribuzione su territorio dei centri diabetologici coinvolti nello studio NIRAD.

rappresentanza di pazienti con forme lievi di diabete mellito tipo 2 spesso seguiti soltanto dal medico di medicina generale. I risultati di studi di popolazione[10] che includono anche forme lievi di diabete mellito tipo 2 e casi non precedentemente noti di malattia, hanno riportato una prevalenza di LADA non superiore al 3-5% nei pazienti diabetici clinicamente classificati come di tipo 2. La prevalenza stimata del LADA nella popolazione generale è pari approssimativamente a 0,15-0,25%, frequenza non dissimile a quella del tipico diabete mellito tipo 1.

STUDIO NIRAD

Il progetto NIRAD[4], finanziato dalla Società Italiana di Diabetologia e iniziato nel 2001, ha avuto come obiettivo la valutazione della prevalenza, delle caratteristiche fenotipiche e bio-umorali del LADA nella popolazione italiana. Lo studio, che ha coinvolto 83 centri (Fig. 2.1) per la cura del diabete mellito distribuiti su tutto il territorio nazionale, è ancora in corso nella fase di follow-up dei pazienti. I criteri di inclusione dei pazienti nello studio sono stati:

– diagnosi di diabete mellito secondo gli standard dell'*American Diabetes Association*[13];
– non necessità di trattamento insulinico entro sei mesi dalla diagnosi;
– durata della malattia tra i sei mesi e i cinque anni.
– I criteri di esclusione sono stati:
– diabete mellito secondario;
– pregressa terapia insulinica;
– gravidanza in atto;
– presenza di qualsiasi altra malattia severaì

Lo studio NIRAD, è lo studio più esteso sinora effettuato su tutto il territorio Italiano, con 5330 pazienti reclutati. La prevalenza del LADA in tali pazienti, è risultata pari a 4,5%, analoga a quella riscontrata nell'ADOPT Study[9], nonostante un allargamento ulteriore dell'età di reclutamento (l'età infatti nel NIRAD non è compresa nei criteri di inclusione).

Lo studio NIRAD ha messo in evidenza significative differenze bio-umorali e clinico-fenotipiche tra soggetti con LADA e soggetti con diabete mellito tipo 2 classico. In particolare i soggetti LADA hanno mostrato, rispetto ai pazienti con diabete tipo 2, una minore età alla diagnosi (50,3±12,83 *vs* 55,64±10,81; p<0,001), una HbA1c (emoglobina glicata) maggiore (7,5±1,7 *vs* 6,8±1,6; p<0,001) una minore prevalenza di sindrome metabolica (58,6% *vs* 67,6%; p=0,01) e parametri correlati.

L'obiettivo dello studio non è stato solo la verifica di quanto il LADA differisse dalle altre forme di diabete mellito, in particolare il tipo 2, quanto la ricerca di parametri e marcatori che consentissero di comprenderne più in dettaglio i meccanismi patogenetici e quindi di verificarne o ampliarne la definizione nosologica. Questo obiettivo di studio ha condotto alla sottostratificazione del LADA, attraverso marcatori di natura autoimmune e più precisamente anticorpale.

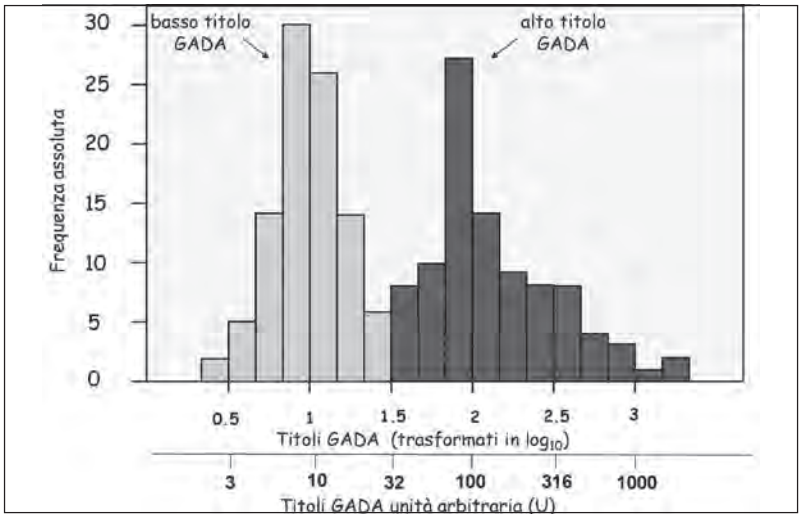


Fig. 2.2 Distribuzione bimodale del titolo GADA in 191 pazienti con LADA.

TAB. 2.I Caratteristiche cliniche dei pazienti con LADA ad alto e basso titolo GADA e con diabete tipo 2.

	Alto titolo GADA	Basso titolo GADA	Diabete tipo 2	p for trend
N. (maschi/femmine)	49/45	50/47	2100/1947	<0,001
Età di diagnosi (anni)	49,1 ± 12,29	51,5 ± 13,13	55,6 ± 10,81	<0,001
HbA1c (%)	7,8 ± 1,7	7,2 ± 1,8	6,8 ± 1,6	<0,001
BMI (kg/m^2)	26,29 ± 5,16	28,43 ± 5,01	29,9 ± 5,4	<0,001
Circonferenza vita (cm)	92,86 ± 12,6	96,37 ± 13,37	101 ± 13,29	<0,001
Glicemia (mg/dl)	170,4 ± 63,4	166 ± 53	149,38 ± 44,47	<0,001
Trigliceridi (mg/dl)	116 ± 106	171 ± 102	161 ± 119	
Colesterolo Hdl (mg/dl)	49,7 ± 14,4	50,5 ± 12,3	47,7 ± 12,5	
Colesterolo totale (mg/dl)	186 ± 44,8	207 ± 47	209 ± 43,3	

I dati sono espressi come medie ± SD.
I trigliceridi sono stati corretti per HbA1c.
Tutti i confronti sono aggiustati per età di reclutamento, durata di malattia, sesso e terapia.

L'analisi della distribuzione del titolo GADA ha mostrato un andamento bimodale (Fig. 2.2) indipendente dalla durata del diabete mellito, ovvero la presenza di due sottopopolazioni di soggetti con LADA, una ad alto titolo e una a basso titolo GADA, distinte in base a un cut-off corrispondente al nadir della distribuzione GADA ed equivalente a 32 unità arbitrarie o 300 unità WHO. Tale distribuzione bimodale è stata recentemente confermata in Italia da uno studio effettuato nella popolazione sarda[12].

L'eterogeneità clinica del NIRAD è stata confermata dalla differente caratterizzazione fenotipica delle due sottopopolazioni GADA, con un alto titolo che si avvicina al fenotipo del diabete tipo 1 e un basso titolo che si avvicina al fenotipo del diabete tipo 2 (Tab. 2.I).

La maggior parte delle differenze risultano statisticamente significative se si prende in considerazione l'alto titolo GADA rispetto al diabete mellito tipo 2. Le distribuzioni dei parametri considerati (es. BMI), sebbene risultino differenti nei valori medi presentano tuttavia un'ampia sovrapposizione (Fig. 2.3). Ciò determina una difficoltà oggettiva nel

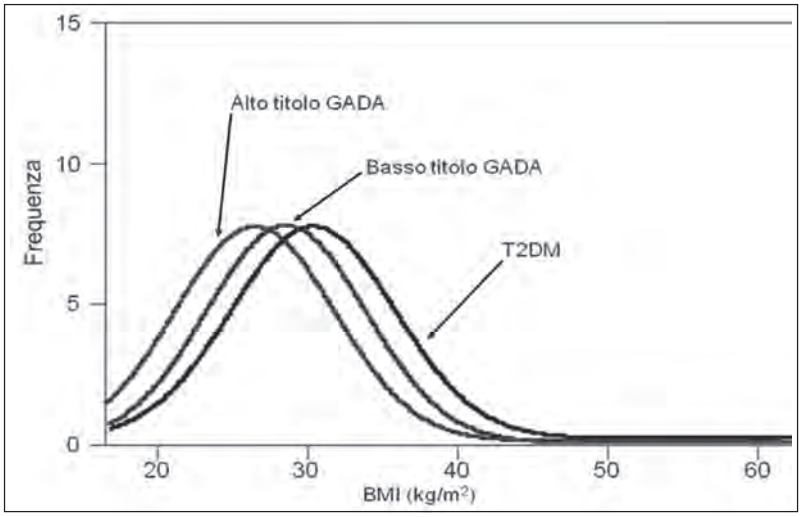


Fig. 2.3 Distribuzione normale del BMI (kg/m^2) in pazienti con alto e basso titolo GADA e in pazienti con diabete mellito tipo 2.

"predire" il LADA in un paziente con diabete mellito tipo 2 in base al fenotipo clinico o bio-umorale prima di effettuare i dosaggio degli anticorpi.

La valutazione, in dettaglio delle due sottopopolazioni di soggetti con alto e basso titolo GADA, ha mostrato una distribuzione significativamente differente delle varianti alleliche di alcuni geni: *Human Leucocyte Antigen* (HLA)[4], *Protein Tyrosine Phospatase Non-receptor type 22* (PTPN22)[14], *Transcription Factor 7-Like 2* (TCFL2)[15], della presenza di nuovi anticorpi recentemente identificati come associati al diabete autoimmune *Zinc Transporter 8* (ZnT8)[16] e del numero di anticorpi, organo e non organo specifici.

In particolare pazienti con alto titolo GADA hanno mostrato frequenze alleliche, ai geni considerati, sovrapponibili a quelle del diabete mellito tipo 1, mentre pazienti con basso titolo GADA hanno mostrato frequenze alleliche, ai geni considerati, simili ai pazienti con diabete mellito tipo 2. La valutazione dei diversi anticorpi, ha messo in evidenza come il LADA sia una patologia caratterizzata dalla presenza di più anticorpi dove la risposta immunitaria sembra estendersi al di là della classica reattività anti-insulare, fatto probabilmente dovuto a un background genetico in parte condiviso con le patologie immunitarie non pancreatiche (esempio HLA DRB1*03).

Tutte le precedenti osservazioni sul titolo portano verso una concezione eterogenea del NIRAD in cui il marcatore anticorpale consente la sottostratificazione della patologia. Il titolo anticorpale GAD non è, tuttavia, il solo marcatore che permetta una sottostratificazione della malattia. Lo studio NIRAD ha infatti rivelato che è possibile suddividere il LADA anche secondo il numero di anticorpi[16]. Infatti, i pazienti LADA positivi a tre anticorpi mostrano caratteristiche fenotipiche più simili al diabete tipo 1 (maggiore HbA1c, minore BMI e prevalenza della sindrome metabolica, maggiore prevalenza degli anticorpi TPO) rispetto ai pazienti LADA con due anticorpi, con un solo anticorpo sino al classico diabete mellito tipo 2. Particolarmente interessante è l'osservazione che anche i pazienti positivi a un solo anticorpo differiscano significativamente per caratteristiche fenotipiche e bio-umorali dai pazienti con diabete tipo 2 classico.

Per quanto riguarda le varianti di epitopi, il progetto NIRAD ha messo in evidenza che, variando i costrutti per la valutazione dell'immuno-reattività verso IA-2, alcuni epitopi mostravano di poter aumentare la

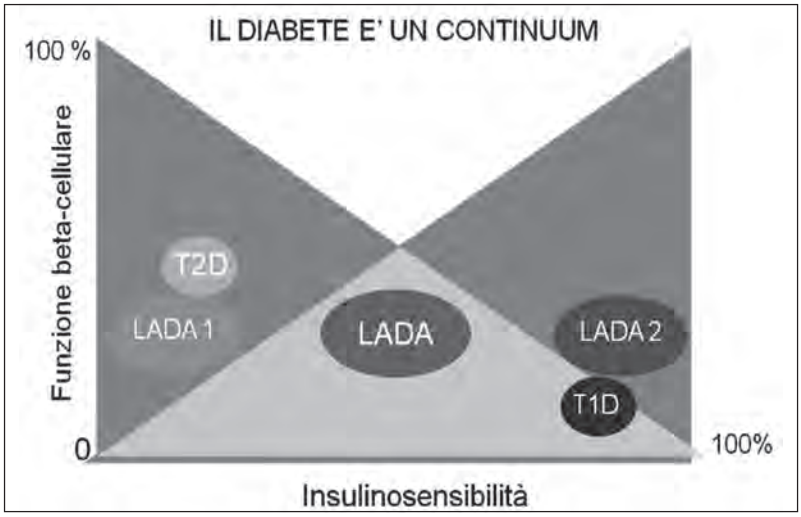


Fig. 2.4 Interazione tra la funzione β-cellulare e l'insulino-sensibilità (LADA = LADA 1 + LADA 2; LADA 1 = pazienti con alto titolo GADA; LADA 2 = pazienti con basso titolo GADA).

frequenza con cui questo anticorpo veniva rilevato in associazione con il LADA. Questa constatazione ha allargato il pattern di anticorpi potenzialmente utili ai fini della diagnosi di LADA[17].

IDENTIFICAZIONE NELLA PRATICA CLINICA

Le sottostratificazioni, sebbene utili per chiarire meglio i meccanismi patogenetici, non devono distogliere l'attenzione dal fatto che il diabete mellito è un continuum, e che ogni tentativo di ricondurre l'ampia variabilità del LADA e più in generale del diabete mellito a unità discrete è sempre riduttivo. Gradi diversi di deficit di insulino-secrezione e insulino-resistenza sono presenti in tutte le forme di diabete (Fig. 2.4).

A prescindere da queste considerazioni nosologiche, rimane il problema dell'identificazione di parametri che consentano al diabetologo di orientarsi nella diagnosi differenziale del LADA rispetto al diabete mellito tipo 2. Attualmente, ancora vengono richiesti gli anticorpi GADA sulla base del peso corporeo, per cui i pazienti normopeso sono spesso sottoposti a valutazione degli anticorpi. Tuttavia, quest'approccio non prende in considerazione gli studi che testimoniano la presenza di soggetti LADA sovrappeso e obesi[9]. Un recente studio prospettico ha proposto un'alternativa clinica al fine di evitare di "non diagnosticare" il 70% dei LADA in seguito all'utilizzo del solo BMI[18]. Gli Autori hanno proposto un questionario a cinque entrate:

– età di insorgenza <50 anni;
– insorgenza caratterizzata da sintomi acuti;
– BMI alla diagnosi <25;
– storia personale e familiare di malattie autoimmuni.

La presenza di almeno due di questi parametri garantirebbe un valore predittivo negativo del 99%, una sensibilità del 90% e una specificità pari al 71%. Tuttavia, tale approccio potrebbe essere inficiato da una non accurata definizione dei sintomi di esordio o dalla lacunosa conoscenza della propria storia familiare o personale.

Uno studio italiano[19] ha proposto un'altra stratificazione clinica con funzione predittiva; da una coorte clinica di 3327 pazienti con diabete mellito tipo 2 e con una età >50 anni sono stati selezionati pazienti che presentavano almeno una delle seguenti caratteristiche:

– glicemia a digiuno ≥15 mmol/l e/o HbA1c ≥10%;

– una riduzione del peso corporeo ≥10% nei precedenti tre mesi;
– BMI <25 kg/m^2.

Sulla base di questi criteri è stato identificata una sottoclasse di 220 pazienti con diabete mellito tipo 2 con età >50 anni dei quali il 31,8% è risultato positivo per GADA o ICA, suggerendo la possibilità di identificare sottopopolazioni di pazienti con diabete mellito tipo 2 da sottoporre a screening anticorpale per la diagnosi di LADA.

Al momento attuale, tuttavia non disponiamo di un "approccio" clinico in grado di predire il LADA nell'ambito del diabete mellito tipo 2 con una sensibilità e una specificità accettabili. L'unica possibilità di diagnosi certa rimane quella legata alla determinazione della presenza di anticorpi.

RISCHIO DI PROGRESSIONE A INSULINOTERAPIA: FASE LONGITUDINALE STUDIO NIRAD

Lo studio UKPDS[7] aveva precedentemente dimostrato che il rischio di progressione alla terapia insulinica, nei soggetti LADA, era subordinato all'età dei pazienti alla diagnosi e al numero di anticorpi. Un'elevata percentuale di pazienti (il 90% se con diagnosi <45 anni e positività per più di un anticorpo) perveniva a un totale esaurimento della funzione β-cellulare entro sei anni dalla diagnosi. Nella popolazione italiana, uno studio effettuato in Sardegna[12] ha valutato il titolo GADA e il numero di anticorpi nel rischio di progressione a insulino-terapia. Quattro anni dopo la diagnosi di diabete mellito l'alto titolo GADA non è risultato associato a una progressione più rapida verso il trattamento insulinico (p=0,104). I pazienti positivi a GADA e anti TPO o IA-2A o tripla positività hanno mostrato, invece, una progressione di malattia significativamente maggiore (p=0,002).

La fase trasversale del progetto NIRAD ha individuato un'eterogeneità clinica per quanto riguarda le caratteristiche genetiche, bio-umorali e cliniche dei pazienti. Un recente braccio dello studio, di carattere longitudinale ha messo in evidenza che[20] i pazienti con alto titolo GADA o positivi per più anticorpi hanno un rischio di progressione a terapia insulinica significativamente maggiore dei pazienti con basso titolo o positivi a un solo anticorpo. Queste osservazioni potrebbero giustificare un diverso trattamento per i diversi pazienti a seconda del loro rischio reale di progressione verso la terapia insulinica. Tuttavia, al momento attuale non vi sono indicazioni e/o linee guida relative alla terapia farmacologica più idonea nei pazienti LADA che vengono, quindi, trattati analogamente ai soggetti con diabete tipo 2. L'unico studio, con sufficiente follow-up sinora effettuato nel LADA, il *Tokyo Study*[21], ha, tuttavia, chiaramente dimostrato, che le solfoniluree accelerano mentre l'insulina rallenta il danno β-cellulare, mediante l'azione opposta esercitata dai due approcci terapeutici sui livelli di esposizione antigenica e sull'attività β-cellulare.

BIBLIOGRAFIA

1. Tuomi T, Groop LC, Zimmet PZ, *et al*. Antibodies to glutamic acid decarboxylase reveal latent autoimmune diabetes mellitus in adults with a non-insulin-dependent onset of disease. Diabetes 1993;42:359-62.
2. Alberti KGMM, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus. Provisional report of a WHO Consultation. Diabetic Medicine 1998;15:539-53.
3. Juneja R, Palmer JP. Type 1 1/2 diabetes: myth or reality? Autoimmunity 1999;29:65-83.
4. Buzzetti R, Petrone A, Capizzi M, *et al*. High Titer of Autoantibodies to GAD Identifies a Specific Phenotype of Adult-Onset Autoimmune Diabetes. Diabetes Care 2007;30:932-8.
5. Fourlanos S, Dotta F, Greenbaum CJ, *et al*. Latent autoimmune diabetes in adults (LADA) should be less latent. Diabetologia 2005;48:2206-12.
6. Tuomi T, Carlsson A, Li H, *et al*. Clinical and genetic characteristics of type 2 diabetes with and without GAD antibodies. Diabetes 1999;48:150-7.

7. Turner R, Stratton I, Horton V, *et al*. UKPDS 25: autoantibodies to islet-cell cytoplasm and glutamic acid decarboxylase for prediction of insulin requirement in type 2 diabetes. UK Prospective Diabetes Study Group. Lancet 1997;350:1288-93.
8. Brophy S, Yderstraede K, Mauricio D, *et al*. Time to insulin initiation cannot be used in defining latent autoimmune diabetes in adults. Diabetes Care 2008;31:439-41.
9. Zinman B, Kahn SE, Haffner SM, *et al*. Phenotypic Characteristics of GAD Antibody-Positive Recently Diagnosed Patients With Type 2 Diabetes in North America and Europe. Diabetes 2004;53:3193-200.
10. Bosi E, Garancini MP, Poggiali F, *et al*. Low prevalence of islet autoimmunity in adult diabetes and low predictive value of islet autoantibodies in the general adult population of northern Italy. Diabetologia 1999;42:840-4.
11. Gambelunghe G, Forini F, Laureti S, *et al*. Increased risk for endocrine autoimmunity in Italian type 2 diabetic patients with GAD65 autoantibodies. Clinical Endocrinology 2000;52:565-73.
12. Maioli M, Pes GM, Delitala G, *et al*. Number of autoantibodies and HLA genotype, more than high titers of glutamic acid decarboxylase autoantibodies, predict insulin dependence in latent autoimmune diabetes of adults. European Journal of Endocrinology / European Federation of Endocrine Societies 2010;163:541-9.
13. American Diabetes Association. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Diabetes Care. 2006;29(suppl 1):S43-8.
14. Petrone A, Suraci C, Capizzi M, *et al*. The Protein Tyrosine Phosphatase Nonreceptor 22 (PTPN22) Is Associated With High GAD Antibody Titer in Latent Autoimmune Diabetes in Adults: Non Insulin Requiring Autoimmune Diabetes (NIRAD) Study 3. Diabetes Care 2008;31:534-8.
15. Zampetti S, Spoletini M, Petrone A, *et al*. Association of TCF7L2 gene variants with low GAD autoantibody titre in LADA subjects (NIRAD Study 5). Diabetic Medicine 2010;27:701-4.
16. Lampasona V, Petrone A, Tiberti C, *et al*. Zinc transporter 8 antibodies complement GAD and IA-2 antibodies in the identification and characterization of adult-onset autoimmune diabetes: Non Insulin Requiring Autoimmune Diabetes (NIRAD) 4. Diabetes Care 2010;33:104-8.
17. Tiberti C, Giordano C, Locatelli M, *et al*. Identification of tyrosine phosphatase 2(256-760) construct as a new, sensitive marker for the detection of islet autoimmunity in type 2 diabetic patients: the non-insulin requiring autoimmune diabetes (NIRAD) study 2. Diabetes 2008;57:1276-83.
18. Fourlanos S, Perry C, Stein MS, *et al*. A clinical screening tool identifies autoimmune diabetes in adults. Diabetes Care 2006;29:970-5.
19. Monge L, Bruno G, Pinach S, *et al*. A clinically orientated approach increases the efficiency of screening for latent autoimmune diabetes in adults (LADA) in a large clinic-based cohort of patients with diabetes onset over 50 years. Diabetic Medicine 2004;21:456-9.
20. Zampetti S, Capizzi M, Spoletini M, *et al*.; NIRAD Study Group. High GADA titer: a marker of insulin dependance in adult onset autoimmune diabetes. J Endocr Invest 2011;34(Suppl 3):90.
21. Maruyama T, Tanaka S, Shimada A, *et al*. Insulin intervention in slowly progressive insulin-dependent (type 1) diabetes mellitus. J Clin Endocrinol Metab 2008;93:2115-21.

3

Fattori di rischio del diabete tipo 1 in Italia

A. Casu, A. Ledda, M. Loddo, M. Songini

Il diabete tipo 1 è una malattia cronica multigenica e multifattoriale determinata dall'attacco autoimmune alle betacellule delle isole di Langerhans.

È stato dimostrato in numerosi studi come l'incidenza del diabete tipo 1 nelle classi di età più giovani sia in continuo aumento[1-3]. Questo aumento relativamente rapido e progressivo ha portato alla conclusione che l'intervento di fattori ambientali potesse essere determinante nell'insorgenza del diabete tipo 1[4].

Numerosi fattori di rischio e fattori ambientali sono stati correlati in studi epidemiologici all'incidenza del diabete tipo 1. Alcuni di questi fattori sono stati verificati in vitro e nei modelli sperimentali animali come per esempio il topo NOD, con tutta una serie di limitazioni legate alle caratteristiche del modello impiegato[5].

La maggior parte dei fattori di rischio individuati sono comunque fattori non modificabili o la cui modifica non rappresenta una strategia fattibile per l'attuazione di possibili strategie preventive.

I fattori di rischio per il diabete tipo 1 individuati in letteratura sono riassunti nella Tabella 3.I.

Gli studi italiani hanno preso in considerazione solo alcuni fattori tra quelli elencati, individuando talora differenze sostanziali rispetto a quanto descritto per altri paesi o individuando caratteristiche peculiari di alcune regioni rispetto ad altre.

La popolazione italiana rappresenta per certi aspetti un ambiente ottimale per lo studio dei fattori di rischio per il diabete tipo 1, potendo confrontare popolazioni con notevole differenza nell'incidenza (Sardegna verso altre regioni italiane) caratterizzate da abitudini alimentari e contesto sociale analoghi, e da condizioni climatiche simili.

FATTORI GENETICI

Gli aspetti più strettamente genetici del diabete tipo 1 verranno trattati in dettaglio in un altro capitolo del presente volume.

Numerosi geni sono stati correlati al diabete tipo 1 in primis i geni del sistema HLA. L'importanza dei fattori genetici è supportata dagli studi epidemiologici condotti sugli emigranti (si veda di seguito).

DISTRIBUZIONE GEOGRAFICA

Nel nostro paese vi è una notevole variabilità di incidenza, questo è probabilmente dovuto all'ampia variabilità genetica e in misura minore a variazioni geografiche. Per chiarire meglio tale fenomeno è stato istituito un registro nazionale (*RIDI - Registry for Insulin dipendent Diabetes mellitus Italy*)[15] che raccoglie i dati locali seguendo le linee guida internazionali i cui dati sono presentati in modo esteso in un altro capitolo del presente volume.

In Italia non è stato individuato un chiaro pattern spaziale tale da giustificare le notevoli differenze di incidenza registrate[15].

Il livello di urbanizzazione è anch'esso un

TAB 3.I Fattori di rischio di diabete tipo 1.

	Fattore	Commento	Studi in Italia	Referenza bibliografica generale	Referenza bibliografica per l'Italia
Fattori genetici	Storia familiare	Conferisce un maggior rischio	No	(6, 7)	
	Etnia	Alto rischio in nordeuropei, mediterranei, afroamericani e ispanici	No	(8)	
	Genetica	Associazione con specifici alleli	Sì	(9-11)	(12-14)
Distribuzione geografica	Distribuzione geografica		Sì	(3)	(15)
	Emigrazione	Non riduce il rischio conferito dalla regione geografica di origine	Sì	(16, 17)	(18-23)
Infezioni	Virus	CMV	Sì	(24-27)	(28)
		Coxsackie	Sì		(29, 30)
		Rosolia	No		
		Altri (EBV, Rotavirus, retrovirus, parotite)	No		(31-33)
	Malaria		Sì		(34)
Fattori alimentari	Vitamina D	Bassi livelli aumentano il rischio	Sì	(4)	(35, 36)
	Latte	Allattamento al seno protettivo. Precoce assunzione di latte vaccino aumenta l'incidenza.	Sì	(4)	(36-40)
	Glutine	Dieta priva di glutine è protettiva	Sì	(4)	(41)
	Nitrati	Dati controversi. Aumento di incidenza in nord Europa non confermata in Italia.	Sì	(42, 43)	(44, 45)
Fattori perinatali	Età materna	>35 anni aumenta il rischio	No	(46, 47)	
	Ittero neonatale		No	(46, 47)	
	Stagionalità alla nascita		Sì	(48-50)	(48, 51)
Fattori immunologici	Malattie autoimmuni	La presenza di una malattia autoimmune aumenta il rischio	Sì		(52, 76)
	Anticorpi anti insula	Aumentato rischio nei soggetti con multipli anticorpi anti insula	Sì	(53)	(54)
Altro	Occhi azzurri e fototipo chiaro	Aumenta il rischio	Sì		(55)

fattore associato a elevata incidenza di diabete come dimostrato dallo studio condotto in Marche, Umbria, Abruzzo e Campania[56]. In queste regioni, il tasso di incidenza di diabete aumenta in modo significativo con il tasso di urbanizzazione. I più alti tassi di incidenza standardizzata si registrano nelle aree urbane, mentre il rischio è minore nelle aree rurali[56].

EMIGRANTI

In particolare, nel nostro Paese, sono stati studiati gli emigrati sardi trasferiti nell'Italia continentale o in altre regioni europee, un modello che vede una popolazione caratterizzata da un alto rischio di malattia trasferirsi in un'area a basso rischio allo scopo di valutare il peso relativo della componente genetica e di quella ambientale.

Due studi hanno preso in considerazione la popolazione giovane adulta: quello degli emigrati sardi nella provincia di Pavia[22,23] e quello degli emigrati sardi nella provincia di Torino[57], in particolare in questo ultimo caso sono stati presi in considerazione i soggetti nati da sardi emigrati. Sebbene i due studi presentino un impianto metodologico differente e per tale motivo i risultati non possono essere confrontati direttamente, entrambi hanno evidenziato alcuni effetti particolari dovuti alla migrazione nella popolazione adulta, che non sono sempre sovrapponibili a quelli dei bambini.

Nella provincia di Pavia è stata indagata la presenza del diabete tipo 1 in circa il 53% dei sardi residenti nella provincia (2252) di età compresa tra 26 e 57 anni, mediante la somministrazione di un questionario e con interviste ai pazienti e ai medici curanti. La prevalenza di diabete tipo 1 standardizzata sulla popolazione italiana è risultata del 2,63/1000. Tale prevalenza appare superiore a quella riscontrata nelle ricerche condotte nella popolazione generale in altre aree dell'Italia settentrionale, e confermerebbe l'importante ruolo della suscettibilità genetica nell'insorgenza della malattia, come dimostrato anche da analoghe analisi nei bambini. L'analisi dell'età di insorgenza in relazione all'età dell'emigrazione indicherebbe un periodo più lungo di latenza nei soggetti emigrati in età più giovane, come se, nei suscettibili, l'emigrazione costituisse un fattore protettivo[22, 23].

Risultati simili sono emersi dallo studio caso-controllo effettuato nella provincia di Torino dove i nati da emigrati sardi che vivono in quella provincia mantengono per almeno una generazione un aumentato rischio di sviluppare la malattia, simile a quella della popolazione sarda residente, soprattutto se entrambi i genitori sono di origine sarda. Il rischio di sviluppare la malattia nei nati da genitori entrambi sardi risulta circa doppio rispetto ai nati da un solo genitore sardo, a supporto di un forte effetto della componente genetica apparentemente "dose dipendente". Tuttavia, anche in questo caso il rischio di malattia è maggiore per coloro che la sviluppano precocemente (OR 3,2) rispetto a coloro che la sviluppano oltre i 15 anni d'età (OR 1,95), suggerendo l'ipotesi di una dipendenza dell'età di insorgenza dalla suscettibilità genetica. Gli autori ipotizzano che i bambini con un'elevata suscettibilità genetica al diabete tipo 1 sviluppino il diabete precocemente indipendentemente dalle influenze ambientali, mentre l'insorgenza della malattia nei soggetti a più basso rischio genetico potrebbe essere espressione di una relativa lunga esposizione a fattori ambientali, che si riducono nel luogo di emigrazione[57].

È da notare tuttavia che il rischio fornito dall'avere entrambi i genitori sardi è minore in quei soggetti che sviluppano il diabete dopo i 15 anni di età, a indicare una modulazione della suscettibilità genetica esercitata dall'ambiente. Esistono quindi alcuni effetti particolari dovuti alla migrazione nella popolazione adulta, che non sono sempre sovrapponibili a quelli dei bambini.

Per quanto riguarda gli studi condotti nei bambini, lo studio dei bambini sardi di età compresa tra 0 e 14 anni emigrati in Lazio[21] ha mostrato come l'incidenza standardizzata nei bambini con entrambi i genitori sardi che sono nati in Lazio sia 33.8 per 100,000 all'anno (95% CI 7,0-99,0). Questa incidenza è simile a quella registrata in Sardegna nello stesso periodo ma 4 volte superiore a quella del Lazio (7,9, 7,1-8,8).

È stato inoltre condotto uno studio in Germania[19] che ha mostrato che i bambini italiani residenti in Germania sviluppano il diabete con la stessa frequenza dei bambini italiani in Italia (10,8 *vs* 8,4/100.000 per anno), che è inferiore all'incidenza di diabete nei bambini tedeschi. La prevalenza del diabete tipo 1 nei bambini sardi è più alta di quella dei bambini tedeschi (0,11%, 95% CI 0,11–0,12) indipendentemente da dove i bambini sardi vivono.

Studiando il fenomeno con migrazioni in senso opposto, seppur con piccoli numeri, è stata rilevata una minore prevalenza di diabete tra la popolazione, immigrata in Sardegna negli anni trenta, di origine veneta (caratterizzata da bassa incidenza) rispetto a quella di origine esclusivamente sarda nel comune di Arborea dove non è stato registrato alcun caso nella popolazione 0-29 anni rispetto agli 8,5 casi attesi (p=0,0005)[20].

■ INFEZIONI

▶ Malaria

Nell'isola non sembrerebbe sussista alcuna relazione tra le aree con elevata prevalenza di diabete tipo 1 e le aree con elevata morbilità malarica. In uno studio sul rapporto malaria, favismo e diabete tipo 1 si è arrivati alla conclusione che né l'alta malaricità né l'elevata diffusione del favismo rendono conto dell'alto rischio di diabete tipo 1 nella popolazione sarda[34]. Risultati contrastanti sono stati ottenuti per quanto riguarda la correlazione con la prevalenza di carenza G6PD[39].

▶ Elminti

I dati raccolti dimostravano che, negli anni in cui si è osservato un aumento dell'incidenza di diabete tipo 1, si accompagnava una progressiva riduzione delle malattie da ossiuri (elminti intestinali) nella popolazione scolare sarda[58].

▶ Virus

Diversi studi hanno correlato il tasso di crescita del diabete mellito di tipo 1 nei bambini con la crescente incidenza di infezioni virali.

Uno studio condotto da un gruppo di ricercatori dell'Università dell'Insubria di Varese, ha coinvolto 112 bambini evidenziando che l'83% di essi presentava i segni di una pregressa infezione da enterovirus. Una percentuale che scendeva ad appena il 7% nel gruppo di controllo. Secondo Antonio Toniolo l'infezione da enterovirus potrebbe essere connessa a uno stadio precoce del diabete e quindi il genoma di enterovirus potrebbe essere un significativo biomarker di uno stadio precoce della malattia[28,30-33,59,60].

Altri dati si concentrano sulla valutazione di alcune malattie infettive come determinanti di rischio di diabete tipo 1.

Si è visto che il rischio di diabete per i bambini esposti a una sola infezione (morbillo, parotite, rosolia, pertosse e varicella) non è statisticamente significativo. Al contrario, più alto è il numero di infezioni contratte, maggiore è il rischio di diabete per cui le infezioni contratte possono essere considerate potenziali fattori di accelerazione della manifestazione clinica di diabete tipo 1. Una diminuzione significativa del rischio di diabete tipo 1 è stata invece notata in caso di vaccinazioni contro la pertosse[30].

Inoltre, si è pensato che anche il Coxsackie virus B possa svolgere un ruolo di primo piano tra le cause ambientali di diabete insulino-dipendente. I risultati dimostrano che le infezioni da Coxsackie virus B sono

frequentemente associate con reazioni immuni da GAD. Tuttavia è stato visto che tali reazioni sono transitorie, e il diabete di tipo 1 ha bisogno per manifestarsi di meccanismi aggiuntivi[30]. Particelle enterovirali sono state rilevate all'interno delle betacellule del pancreas di un soggetto diabetico[29].

Un altro studio si è proposto di verificare se infezioni da citomegalovirus (CMV) possano essere correlate alla produzione di anticorpi anti-cellule insulari (ICA) e/o sviluppo di diabete tipo 1[28].

I dati raccolti sostengono l'ipotesi che una infezione cronica da CMV può essere associata alla produzione di ICA, mentre altri fattori sembrano essere necessari per il completo sviluppo del diabete tipo 1[28].

FATTORI ALIMENTARI

La maggior parte degli studi ecologici sui fattori di rischio per il diabete tipo 1 sono stati condotti in Sardegna, allo scopo di cercare una spiegazione alla elevata incidenza della regione.

In Sardegna tra i fattori ecologici correlati con il diabete nessuno è stato riconosciuto come causa effettiva dello sviluppo del diabete nella popolazione sarda. Per quanto riguarda il consumo di nitrati, sono stati presentati dati contrastanti in paesi per lo più nordeuropei[42,43].

In Sardegna, l'unica regione italiana dove il consumo di nitrati è stato studiato, non sono state trovate correlazioni significative tra il contenuto di nitrati nell'acqua potabile, nell'acqua minerale imbottigliata e l'incidenza di diabete[44].

Un altro studio che ha analizzato solo il contenuto di nitrati nelle acque potabili ha mostrato un trend inverso tra concentrazione di nitrati e incidenza del diabete[45].

Per quanto riguarda il consumo di latte vaccino, fattore alimentare correlato con l'incidenza del diabete il cui ruolo è supportato anche da numerosi studi in vitro, in Sardegna è stata riscontrata una correlazione positiva tra l'incidenza di diabete tipo 1 e l'allattamento al seno, al contrario di quanto riscontrato in tutti gli altri paesi del mondo[38]. Non è stata invece rilevata correlazione tra l'incidenza del diabete tipo 1 e i livelli di assunzione di caseine del tipo A1 e B ritenute diabetogene. Dati contrastanti sono emersi invece per quanto riguarda il consumo di latte poiché la Sardegna ha il maggior consumo di latte tra le regioni italiane oltre che la maggiore incidenza di diabete, ma se si riporta l'incidenza sarda in un grafico in relazione con l'assunzione pro capite di latte, la Sardegna si posiziona molto lontano dalla retta di regressione[37].

Il ruolo della vitamina D nella patogenesi del diabete è stato ipotizzato sulla base di studi epidemiologici e da diversi studi condotti in Finlandia in cui il supplemento di vitamina D3 alla nascita sembrerebbe proteggere nei confronti dello sviluppo del diabete tipo 1. Inoltre la 1,25 diidrossi-vitamina D3 può agire come immunomodulatore. Uno studio condotto nel Lazio nei soggetti neodiagnosticati ha mostrato che i livelli di vitamina 25 OH D e 1,25 OH D erano significativamente inferiori nei pazienti rispetto ai controlli ($p<0,01$ and $p<0,03$, rispettivamente). Non è stata rilevata alcuna correlazione con l'età, il sesso o la stagionalità all'esordio. Questi risultati suggeriscono un ruolo della vitamina D anche in popolazioni del sud Europa e non solo in quelle del nord Europa caratterizzate da bassa esposizione alla luce solare[35].

Considerando il ruolo del glutine si è visto che una dieta priva di glutine non influenza l'autoimmunità umorale, ma può avere un effetto benefico sulla preservazione della funzione delle beta cellule nei soggetti a rischio di diabete tipo 1[41].

FATTORI PERINATALI

La stagionalità alla nascita dei bambini affetti da diabete, secondo quanto riportato in alcune regioni della Gran Bretagna, potrebbe essere in parte spiegata da una ridotta

produzione di vitamina D. Questo potrebbe essere correlato con l'esposizione al sole, per cui uno studio ha valutato la stagionalità alla nascita in 2 aree caratterizzate da elevata incidenza di diabete ma differente esposizione al sole: la Finlandia e la Sardegna. Questo studio non ha individuato stagionalità alla nascita né in Finlandia né in Sardegna[61].

La stagionalità alla nascita è stata analizzata in un altro studio indipendente che ha invece mostrato una significativa associazione tra mese di nascita e incidenza di diabete tipo 1. È stata analizzata una coorte di 1118 bambini di età 0-14 anni e 810 adolescenti e giovani adulti di età 15-29 anni che hanno sviluppato il diabete tipo 1 tra il 1989 e il 1998. La stagionalità del mese di nascita è stata confrontata con quella della popolazione generale. I pazienti con diabete tipo 1 di entrambi i gruppi di età avevano una stagionalità alla nascita statisticamente differente rispetto a quella della popolazione generale, con un tasso di nascita più elevato in estate, ipotizzando che un'infezione perinatale nei mesi invernali condizioni l'aumento del rischio[48,51].

■ FATTORI IMMUNOLOGICI

Il principale fattore di rischio per lo sviluppo del diabete tipo 1 è rappresentato dalla presenza di uno o più autoanticorpi anti insula pancratica. In tutte le popolazioni il rischio è tanto più elevato quante più sono le positività autoanticorpali anti insula rilevate – fino a 68% a 5 anni in familiari di primo grado con 2-3 autoanticorpi anti isola pancreatica - e aumenta ulteriormente se associato ad alleli HLA di elevato rischio[53,62].

Gli autoanticorpi anti isola pancreatica come fattore di rischio per lo sviluppo del diabete tipo 1 sono stati studiati anche in diverse popolazioni italiane:

– bambini in età scolare in Sardegna e in altre regioni italiane;
– bambini ad alto rischio genetico;
– bambini con iperglicemia isolata;
– soggetti con altre malattie autoimmuni (celiachia, tiroidite autoimmune o positività autoanticorpali contro la tiroide, altre malattie autoimmuni organo-specifiche);
– diabete gestazionale;
– diabete tipo 2 in cui sono stati considerati predittori dell'insulino-dipendenza (NIRAD, LADA).

▶ Bambini in età scolare in Sardegna e in altre regioni italiane

Nello *Schoolchildren Study* (S.S.) sono stati arruolati 8448 bambini in età scolare e provenienti da 26 paesi sardi. Questo studio prospettico prevedeva una prima intervista e il dosaggio dei markes genetici e sierologici nei bambini con successivo follow-up. I dati del follow-up dopo un periodo di 10 anni hanno mostrato che la miglior performance è risultata la combinazione dei markes sierologici ICA e IA-2A con un PPV del 51,3%[54].

▶ Bambini ad alto rischio genetico

◆ Prevefin

Si tratta del primo studio condotto sulla popolazione generale finalizzato all'identificazione dei neonati a rischio di diabete tipo 1 e comprende un programma di prevenzione primaria basato sulla modificazione della dieta nel primo anno di vita[63].

In una prima fase è stato esaminato il sangue del cordone ombelicale in 9409 neonati di origine Caucasica, provenienti da 11 punti nascita dell'Italia continentale. Sono risultati ad alto rischio genetico per diabete di tipo 1 73 neonati (0,77%).

La prevalenza dei neonati ad alto rischio è dunque risultata minore rispetto ai dati della letteratura internazionale nella popolazione generale (1,5-2 per cento) e rispetto a quelli del Nord Europa. La seconda fase dello studio ha riguardato la prevenzione mirata per i neonati risultati a rischio. Poiché nell'eziopatogenesi del diabete di tipo 1 è stato ipotizzato che l'esposizione al latte vaccino e la carenza di vitamina D possano avere un

ruolo rilevante nell'induzione del processo autoimmune, lo studio PREVEFIN si è proposto di valutare l'impatto di questi due potenziali fattori eziopatogenetici attraverso un programma di prevenzione primaria, che aveva come obiettivo la riduzione dell'incidenza degli auto-anticorpi anti-b cellula pancreatica in neonati ad alto rischio genetico[63].

▶ Bambini con iperglicemia isolate

Lo studio è stato condotto a Genova su un gruppo di bambini di età 1-18 anni con iperglicemia isolata (>5,6 mmol/l in 2 occasioni) senza storia familiare di diabete tipo 1, non obesi che non assumevano farmaci potenzialmente iperglicemizzanti. Il 10% dei soggetti era positivo per ICA, 4,6% per IAA, 4,9% per GADA, 3,9% per IA-2 Ab. La *First Phase Insulin Response* era inferiore al primo percentile in 25,6% dei soggetti. Dopo un follow-up mediano di 42 mesi (1-84 mesi) 2,1% dei soggetti è diventato insulino-dipendente. Tutti i soggetti erano positivi per autoanticorpi a dimostrazione della predittività degli autoanticorpi nello sviluppo di diabete tipo 1 conclamato in particolare se associata ad alterazioni del metabolismo glucidico[64].

▶ Soggetti con altre malattie autoimmuni

La presenza di altre malattie autoimmuni (celiachia, tiroidite autoimmune o positività autoanticorpali contro la tiroide, altre malattie autoimuni organo-specifiche) si associa a un'aumentata frequenza di markers di autoimmunità anti insula pancreatica e di diabete tipo 1 conclamato, anche se questa affermazione non è vera in assoluto. Inoltre, la maggior parte degli studi italiani si sono concentrati sullo sviluppo di altre malattie autoimmuni in soggetti già affetti da diabete tipo 1[76].

Degli studi che hanno investigato invece il rischio di sviluppare diabete tipo 1 in presenza di un'altra malattia autoimmune possiamo citare quello di Betterle[52]. Si tratta di uno studio prospettico di 11 anni condotto in 226 pazienti con autoimmunità organo-specifiche del nord Italia e sud dell'Inghilterra. Di questi 128 erano positivi per ICA. Durante il follow-up 35 soggetti, di cui 33 ICA positivi, hanno sviluppato il diabete tipo 1. Il rischio aumentava all'aumentare del numero di specificità anticorpali con un incidenza di 0,7% all'anno nei soggetti con i soli ICA e un'incidenza annua di 13% nei soggetti con ICA, GADA e IA-2.

La prevalenza degli autoanticorpi anti insula (GAD e IA2) è stata anche analizzata in 236 bambini e adolescenti sardi con tiroidite autoimmune alla diagnosi e a 1 anno di follow-up[65]. La prevalenza di GAD e/o IA2 era dell'8% nei soggetti con tiroidite autoimmune e del 4.1% nei soggetti di controllo. Questa differenza era da ascriversi principalmente alla positività degli IA2. Sette dei 10 bambini positivi per anticorpi anti insula lo erano ancora a 1 anno di follow-up. A 2 anni di follow-up 2 soggetti positivi per anticorpi anti insula hanno sviluppato diabete tipo 1. Anche in questo caso si deduce dai dati presentati come la presenza di una malattia autoimmune organo-specifica rappresenti un fattore di rischio per lo sviluppo di autoimmunità anti insula pancreatica e di diabete tipo 1.

Al contrario, uno studio condotto in 188 bambini e giovani affetti da celiachia ha mostrato una bassa prevalenza di anticorpi anti insula (3,8%) e di diabete tipo 1 tale da non supportare uno screening precoce in questa categoria di pazienti[66].

Allo stesso modo, la prevalenza di anticorpi anti insula pancreatica in soggetti affetti da artrite reumatoide giovanile è stata bassa: 3% di positività per soli GADA nonostante il 20% dei soggetti avesse un aplotipo HLA di suscettibilità per il diabete[67].

▶ Diabete gestazionale

Mentre il diabete gestazionale configura generalmente una forma particolare di dia-

bete tipo 2 ed è caratterizzato da una bassa prevalenza di anticorpi anti insula pancreatica, in popolazioni ad alto rischi come quella sarda, la positività di anticorpi anti insula pancreatica in corso di diabete gestazionale può essere più elevata dell'atteso. In questo caso, lo screening al momento della gravidanza rappresenta un'occasione di diagnosi precoce di diabete tipo 1 che merita particolare attenzione.

Un recente studio condotto in Sardegna ha infatti dimostrato una elevata prevalenza di anticorpi anti insula pancreatica nelle donne con diabete gestazionale. Il 38,8% delle donne erano positive per almeno un autoanticorpo anti insula, con IA2 positivo nel 29% delle donne con diabete gestazionale rispetto al 7,1% dei controlli[68].

Al contrario, nell'Italia continentale, la frequenza di autoanticorpi anti isola pancreatica in 70 donne con diabete gestazionale è stata del 2.8% (2 soggetti). Nessuna paziente era positiva per IA2. Nel *post-partum* l'8,6% delle donne era positiva per anticorpi anti insula pancreatica. Lo sviluppo di successivo diabete non appariva correlato con la positività anticorpale[69].

▶ Diabete LADA

Quando misurati nella popolazione adulta, il valore degli autoanticorpi come fattore di rischio per il diabete tipo 1 si riduce in parte. La maggior parte degli studi in questo settore in Italia sono stati condotti nella popolazione affetta da diabete tipo 2 e considerati come predittore dello sviluppo di insulino-dipendenza.

In un primo studio condotto a Milano (70) la prevalenza dei GAD era del 2,8% nei soggetti con diabete pre-esistente, dell'1% in soggetti con ridotta tolleranza ai carboidrati e dell'1% in soggetti con normale tolleranza ai carboidrati. Le differenze non erano statisticamente significative. Positività per IA2 è stata rilevata in soli 4 soggetti con normale tolleranza ai carboidrati due dei quali erano anche positivi per GAD. Dopo 8 anni di follow-up nessuno dei soggetti positivi non diabetici ha sviluppato diabete conclamato. Questo studio dimostrava come in nord Italia la prevalenza di diabete autoimmune nella popolazione generale adulta era dello 0,19% (95% CI 0,05-0,5) e che il diabete autoimmune rappresenta solo una minoranza dei casi di diabete nell'adulto. Inoltre, la presenza di autoanticorpi anti insula non è un fattore di rischio per lo sviluppo di diabete dopo 8 anni di follow-up.

Lo studio del LADA in Sardegna[71] ha prodotto alcuni interessanti risultati. Lo screening di 5568 soggetti affetti da diabete tipo 2 ha identificato 276 LADA (positivi per GADA). Quattro anni dopo la diagnosi, la presenza di un alto titolo di anticorpi anti GAD non era associato a una rapida progressione verso insulino-dipendenza, come invece individuato da uno studio di Buzzetti *et al.*[72] nella popolazione italiana. La progressione verso l'insulino-dipendenza era accelerata in presenza di IA2 o di anticorpi anti tireoperossidasi in presenza di HLA DRB1-DQB1, genotipo ad alto rischio per lo sviluppo di diabete tipo 1.

Sempre in Sardegna, lo studio di 252 famiglie multiplex affette da diabete tipo 2 ha mostrato una prevalenza dell'8,8% di anticorpi anti GAD nei soggetti trattati con insulina, del 2,5% nei soggetti non trattati, e dell'1,2% nei fratelli non diabetici rispetto allo 0,5% dei controlli. La prevalenza di IA2 era del 6,6% nei soggetti trattati con insulina, del 2,1% nei soggetti non insulino-trattati, e del 2,5% nei fratelli non diabetici rispetto allo 1,5% dei controlli[73].

In Italia, di 4250 pazienti affetti da diabete tipo 2, il 4,5% erano positivi per GAD o IA2. Il loro fenotipo clinico è differente rispetto al fenotipo del diabete tipo 2, presentando valori di glicemia a digiuno e A1c più alti, BMI inferiore e bassa prevalenza delle componenti della sindrome metabolica,

maggiore frequenza di anticorpi anti TPO. L'analisi del titolo dei GAD (< o > di 32 *arbitrary units*) ha mostrato che i soggetti con alto titolo erano più frequentemente insulino-dipendenti e mostravano più markers di autoimmunità e di aplotipi di rischio per diabete tipo 1[72].

Per quanto riguarda gli studi relativi ai fattori di rischio per insulino-dipendenza e diabete tipo 1 nell'adulto, in Italia sono stati studiati nel dettaglio varie specificità autoanticorpali. In soggetti diabetici con positività per GAD o IA2, la prevalenza di ZnT8As-COOH era del 18,6% rispetto a 1,4% in soggetti con diabete tipo 2 senza altri autoanticorpi. L'uso dei GADA, IA2Ab e ZNT8Ab in combinazione ha consentito di effettuare una stratificazione del fenotipo clinico dei LADA. I soggetti con positività per i 3 autoanticorpi avevano caratteristiche di deficit insulinico più severo e BMI inferiore con una progressiva attenuazione in soggetti con soli 2 o 1 autoanticorpo. Questa nuova specificità anticorpale (ZNT8Ab) quindi aggiunge un elemento importante nella classificazione del rischio di insulino-dipendenza e del diabete tipo 1.

Sempre relativamente alle specificità anticorpali, i soggetti sardi affetti da diabete tipo 2 positivi per anticorpi contro la porzione centrale e C-terminale della GAD presentano delle caratteristiche cliniche più simili al diabete tipo 1, come per esempio un più basso BMI. Le specificità degli epitopi della GAD rappresenterebbero quindi fattori di rischio differenti per lo sviluppo di diabete tipo 1 nei LADA[75].

In conclusione, nei soggetti adulti con diabete tipo 2, sembrerebbe che la presenza di più specificità autoanticorpali anti insula (e anche verso altri organi), la presenza di elevati titoli di GAD, di anticorpi anti ZnT8 o di anticorpi contro la porzione centrale e C-terminale della GAD siano associati a un più alto rischio di insulino-dipendenza e diabete tipo 1[74].

ALTRO

Effetto della temperatura, delle precipitazioni

In Sardegna non è stata individuata alcuna correlazione con questi fattori. Ad esempio, la provincia di Sassari che ha relativamente la più bassa incidenza della malattia ha anche la più bassa temperatura media e il più alto tasso di precipitazione[39].

In Lazio, gli occhi celesti e la carnagione chiara sono significativamente più comuni nei soggetti affetti da diabete tipo 1 rispetto ai controlli (21% *vs* 9%, p=0,002; 50% *vs* 35%, p<0,001, rispettivamente). In Sardegna, la frequenza degli occhi celesti nei soggetti affetti da diabete tipo 1 è 2 volte quella dei controlli (5,8% *vs* 2,6%) e significativamente più elevata dell'atteso sulla base della frequenza nella popolazione generale[55].

L'analisi eseguita con regressione logistica ha mostrato che solo gli occhi celesti sono un fattore predittivo indipendente per il diabete tipo 1 [OR per gli occhi celesti=2,2 (1,1-4,4 C.I.), p=0,019)][55].

CONCLUSIONI

Numerosi sono stati finora i fattori ambientali studiati nel mondo e in particolare in Italia allo scopo di individuare possibili spiegazioni all'ampia variazione di incidenza sul territorio nazionale. I risultati ottenuti non sono sempre stati concordi con quanto individuato in altri paesi e in popolazioni differenti e non ha consentito di individuare chiari pattern di rischio se non quelli, ben noti, dei markers immunologici e genetici.

BIBLIOGRAFIA

1. Casu A, Pascutto C, Bernardinelli L, *et al.* Bayesian approach to study the temporal trend and the geographical variation in the risk of type 1 diabetes. The Sardinian Conscript Type 1 Diabetes Registry. Pediatr Diabetes 2004;5:32-8.
2. Harjutsalo V, Sjoberg L, Tuomilehto J. Time trends in the incidence of type 1 diabetes in Finnish children: a cohort study. Lancet 2008;371: 1777-82.

3. Patterson CC, Dahlquist GG, Gyurus E, *et al.* Incidence trends for childhood type 1 diabetes in Europe during 1989-2003 and predicted new cases 2005-20: a multicentre prospective registration study. Lancet 2009;373:2027-33.
4. Akerblom HK, Knip M. Putative environmental factors in Type 1 diabetes. Diabetes Metab Rev 1998;14:31-67.
5. Mathews CE. Utility of murine models for the study of spontaneous autoimmune type 1 diabetes. Pediatr Diabetes 2005;6:165-77.
6. Bingley PJ, Bonifacio E, Shattock M, *et al.* Can islet cell antibodies predict IDDM in the general population? Diabetes Care 1993;16:45-50.
7. Bingley PJ, Williams AJ, Gale EA. Optimized autoantibody-based risk assessment in family members. Implications for future intervention trials. Diabetes Care 1999;22:1796-801.
8. Libman IM, LaPorte RE, Becker D, *et al.* Was there an epidemic of diabetes in nonwhite adolescents in Allegheny County, Pennsylvania? Diabetes Care 1998;21:1278-81.
9. Concannon P, Rich SS, Nepom GT. Genetics of type 1A diabetes. N Engl J Med 2009;360:1646-54.
10. Morel PA, Dorman JS, Todd JA, *et al.* Aspartic acid at position 57 of the HLA-DQ beta chain protects against type I diabetes: a family study. Proc Natl Acad Sci USA 1988;85:8111-5.
11. Morran MP, Omenn GS, Pietropaolo M. Immunology and genetics of type 1 diabetes. Mt Sinai J Med 2008;75:314-27.
12. Cucca F, Dudbridge F, Loddo M, *et al.* The HLA-DPB1--associated component of the IDDM1 and its relationship to the major loci HLA-DQB1, -DQA1, and -DRB1. Diabetes 2001;50:1200-5.
13. Cucca F, Lampis R, Congia M, *et al.* A correlation between the relative predisposition of MHC class II alleles to type 1 diabetes and the structure of their proteins. Hum Mol Genet 2001;10:2025-37.
14. Cucca F, Muntoni F, Lampis R, *et al.* Combinations of specific DRB1, DQA1, DQB1 haplotypes are associated with insulin-dependent diabetes mellitus in Sardinia. Hum Immunol 1993;37:85-94.
15. Carle F, Gesuita R, Bruno G, *et al.* Diabetes incidence in 0- to 14-year age-group in Italy: a 10-year prospective study. Diabetes Care 2004;27:2790-6.
16. Bodansky HJ, Staines A, Stephenson C, *et al.* Evidence for an environmental effect in the aetiology of insulin dependent diabetes in a transmigratory population. Bmj 1992;304:1020-2.
17. Patrick SL, Kadohiro JK, Waxman SH, *et al.* IDDM incidence in a multiracial population. The Hawaii IDDM Registry, 1980-1990. Diabetes Care 1997;20:983-7.
18. Calori G, Gallus G, Bognetti E, *et al.* Insulin-dependent diabetes mellitus in Sardinian-heritage children living in Lombardy. Lancet 1998;351:263-4.
19. Ehehalt S, Popovic P, Muntoni S, *et al.* Incidence of diabetes mellitus among children of Italian migrants substantiates the role of genetic factors in the pathogenesis of type 1 diabetes. Eur J Pediatr 2009;168:613-7.
20. Frongia O, Pascutto C, Sechi GM, *et al.* Genetic and environmental factors for type 1 diabetes: data from the province of Oristano, Sardinia, Italy. Diabetes Care 2001;24:1846-7.
21. Muntoni S, Fonte MT, Stoduto S, *et al.* Incidence of insulin-dependent diabetes mellitus among Sardinian-heritage children born in Lazio region, Italy. Lancet 1997;349:160-2.
22. Tenconi M, Devoti G, Nasetti G, *et al.* Diabete mellito tipo 1 nei sardi emigrati in provincia di Pavia. Il Diabete 1999;11:102-3.
23. Tenconi M, Devoti G, Rizzo M, *et al.* Type 1 diabetes risck and autoantibody positivity in Sardinian migrants in the province of Pavia. North American Journal of Medical Science 2009;1:48-53.
24. Notkins AL. On the track of viruses. Nature 1984;311:209-10.
25. von Herrath M. Can we learn from viruses how to prevent type 1 diabetes?: the role of viral infections in the pathogenesis of type 1 diabetes and the development of novel combination therapies. Diabetes 2009;58:2-11.
26. Yoon JW, Morishima T, McClintock PR, *et al.* Virus-induced diabetes mellitus: mengovirus infects pancreatic beta cells in strains of mice resistant to the diabetogenic effect of encephalomyocarditis virus. J Virol 1984;50:684-90.
27. Hyoty H, Taylor KW: The role of viruses in human diabetes. Diabetologia 2002;45:1353-61.
28. Nicoletti F, Scalia G, Lunetta M, *et al.* Correlation between islet cell antibodies and anti-cytomegalovirus IgM and IgG antibodies in healthy first-degree relatives of type 1 (insulin-dependent) diabetic patients. Clin Immunol Immunopathol 1990;55:139-47.
29. Dotta F, Censini S, van Halteren AG, *et al.* Coxsackie B4 virus infection of beta cells and natural killer cell insulitis in recent-onset type 1 diabetic patients. Proc Natl Acad Sci USA 2007;104:5115-20.

30. Cainelli F, Manzaroli D, Renzini C, *et al.* Coxsackie B virus-induced autoimmunity to GAD does not lead to type 1 diabetes. Diabetes Care 2000;23:1021-2.
31. Toniolo A, Conaldi PG, Garzelli C, *et al.* Role of antecedent mumps and reovirus infections on the development of type 1 (insulin-dependent) diabetes. Eur J Epidemiol 1985;1:172-9.
32. Toniolo A, Onodera T, Jordan G, *et al.* Virus-induced diabetes mellitus. Glucose abnormalities produced in mice by the six members of the Coxsackie B virus group. Diabetes 1982;31:496-9.
33. Toniolo A, Onodera T, Yoon JW, *et al.* Induction of diabetes by cumulative environmental insults from viruses and chemicals. Nature 1980;288:383-5.
34. Bernardinelli L, Pascutto C, Montomoli C, *et al.* Bayesian Analysis of Ecological Data for Studying the Association between Insulin-dependent Diabetes Mellitus and Malaria. In: Barnett V SA, Turkaman F editors. Statistics for the Environment 4: Statistical Aspects of Health and the Environment. Ed., Wiley; 1999. p.29-47.
35. Pozzilli P, Manfrini S, Crino A, *et al.* Low levels of 25-hydroxyvitamin D3 and 1,25-dihydroxyvitamin D3 in patients with newly diagnosed type 1 diabetes. Horm Metab Res 2005;37:680-3.
36. Lorini R, Minicucci L, Napoli F, *et al.* HLA screening for type 1 diabetes at birth in the general population in Italy and implementation of a primary prevention trial with vitamin D and cow's milk Hydrolysate (The PREVEFIN trial). Diabetes 2004;53:1232.
37. Fava D, Leslie RD, Pozzilli P. Relationship between dairy product consumption and incidence of IDDM in childhood in Italy. Diabetes Care 1994;17:1488-90.
38. Meloni T, Marinaro AM, Mannazzu MC, *et al.* IDDM and early infant feeding. Sardinian case-control study. Diabetes Care 1997;20:340-2.
39. Songini M, Lombardo C. The Sardinian way to type 1 diabetes. J Diabetes Sci Technol 20120;4:1248-55.
40. Muntoni S, Loddo S, Stabilini M, *et al.* Cow's milk consumption and IDDM incidence in Sardinia. Diabetes Care 1994;17:346-7.
41. Pastore MR, Bazzigaluppi E, Belloni C, *et al.* Six months of gluten-free diet do not influence autoantibody titers, but improve insulin secretion in subjects at high risk for type 1 diabetes. J Clin Endocrinol Metab 2003;88:162-5.
42. Kostraba JN, Gay EC, Rewers M, *et al.* Nitrate levels in community drinking waters and risk of IDDM. An ecological analysis. Diabetes Care 1992;15:1505-8.
43. Parslow RC, McKinney PA, Law GR, *et al.* Incidence of childhood diabetes mellitus in Yorkshire, northern England, is associated with nitrate in drinking water: an ecological analysis. Diabetologia 1997;40:550-6.
44. Casu A, Carlini M, Contu A, *et al.* Type 1 diabetes in sardinia is not linked to nitrate levels in drinking water. Diabetes Care 2000;23:1043-4.
45. Muntoni S, Cocco P, Muntoni S, *et al.* Nitrate in community water supplies and risk of childhood type 1 diabetes in Sardinia, Italy. Eur J Epidemiol 2006;21:245-7.
46. Dahlquist G, Kallen B. Maternal-child blood group incompatibility and other perinatal events increase the risk for early-onset type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus. Diabetologia 1992;35:671-5.
47. McKinney PA, Parslow R, Gurney K, *et al.* Antenatal risk factors for childhood diabetes mellitus; a case-control study of medical record data in Yorkshire, UK. Diabetologia 1997;40:933-9.
48. Laron Z, Lewy H, Wilderman I, *et al.* Seasonality of month of birth of children and adolescents with type 1 diabetes mellitus in homogenous and heterogeneous populations. Isr Med Assoc J 7:381-384, 2005
49. Laron Z, Shamis I, Nitzan-Kaluski D, *et al.* Month of birth and subsequent development of type I diabetes (IDDM). J Pediatr Endocrinol Metab 1999;12:397-402.
50. McKinney PA. Seasonality of birth in patients with childhood Type I diabetes in 19 European regions. Diabetologia 2001;44(Suppl 3):B67-74.
51. Songini M, Casu A, Ashkenazi I, *et al.* Seasonality of birth in children (0-14 years) and young adults (0-29 years) with type 1 diabetes mellitus in Sardinia differs from that in the general population. The Sardinian Collaborative Group for Epidemiology of IDDM. J Pediatr Endocrinol Metab 2001;14:781-3.
52. Betterle C, Spadaccino AC, Presotto F, *et al.* The number of markers of pancreatic autoimmunity is proportional to the risk for type 1 diabetes mellitus in Italian and English patients with organ-specific autoimmune diseases. Ann N Y Acad Sci 2002;958:276-80.
53. Verge CF, Gianani R, Kawasaki E, *et al.* Prediction of type I diabetes in first-degree relatives using a combination of insulin, GAD, and ICA512bdc/IA-2 autoantibodies. Diabetes 1996;45:926-33.

54. Loviselli A, Velluzzi F, Secci G, *et al*. Prediction of Type 1 diabetes in Sardinian Schoolchildren using islet cell autoantibodies. Submitted for pubblication

55. Di Stasio E, Maggi D, Berardesca E, *et al*. Blue eyes as a risk factor for type 1 diabetes. Diabetes Metab Res Rev 2001;27:609-13.

56. Cherubini V, Carle F, Gesuita R, *et al*. Large incidence variation of Type I diabetes in central-southern Italy 1990-1995: lower risk in rural areas. Diabetologia 1999;42:789-92.

57. Bruno G, Merletti F, Pagano G. Incidence of insulin-dependent diabetes among Sardinian migrants to northern Italy. Lancet 1996;347:193.

58. Palmas C, Gabriele F, Conchedda M, *et al*. Causality or coincidence: may the slow disappearance of helminths be responsible for the imbalances in immune control mechanisms? J Helminthol 2003;77:147-53.

59. Altobelli E, Petrocelli R, Verrotti A, *et al*. Infections and risk of type I diabetes in childhood: a population-based case-control study. Eur J Epidemiol 2003;18:425-30.

60. Ramondetti F, Sacco S, Comelli M, *et al*. Type 1 diabetes and childhood viral infections among the Italian Insulin-dependent Diabetes Registry (RIDI) population in 1996-2001. Submitted for pubblication.

61. Muntoni S, Karvonen M, Muntoni S, *et al*. Seasonality of birth in patients with type 1 diabetes. Lancet 2002;359:1246; author reply 1247-8.

62. Pietropaolo M, Becker DJ, LaPorte RE, *et al*. Progression to insulin-requiring diabetes in seronegative prediabetic subjects: the role of two HLA-DQ high-risk haplotypes. Diabetologia 2002;45:66-76.

63. Lorini R, Minicucci L, Napoli F, *et al*. Screening for type 1 diabetes genetic risk in newborns of continental Italy. Primary prevention (Prevefin Italy)--preliminary data. Acta Biomed 2005;76(Suppl 3):31-5.

64. Lorini R, Alibrandi A, Vitali L, *et al*. Risk of type 1 diabetes development in children with incidental hyperglycemia: A multicenter Italian study. Diabetes Care 2001;24:1210-6.

65. Pilia S, Casini MR, Cambuli VM, *et al*. Prevalence of Type 1 diabetes autoantibodies (GAD and IA2) in Sardinian children and adolescents with autoimmune thyroiditis. Diabet Med 2011;28:896-9.

66. d'Annunzio G, Giannattasio A, Poggi E, *et al*. Beta-cell autoimmunity in pediatric celiac disease: the case for routine screening? Diabetes Care 2009;32:254-6.

67. Alpigiani MG, Cerboni M, Bertini I, *et al*. Endocrine autoimmunity in young patients with juvenile chronic arthritis. Clin Exp Rheumatol 2002;20:565-8.

68. Murgia C, Orru M, Portoghese E, *et al*. Autoimmunity in gestational diabetes mellitus in Sardinia: a preliminary case-control report. Reprod Biol Endocrinol 2008;6:24.

69. Lapolla A, Fedele D, Pedini B, *et al*. Low frequency of autoantibodies to islet cell, glutamic acid decarboxylase, and second-islet antigen in patients with gestational diabetes mellitus: a follow-up study. Ann N Y Acad Sci 2002;958:263-6.

70. Bosi EP, Garancini MP, Poggiali F, *et al*. Low prevalence of islet autoimmunity in adult diabetes and low predictive value of islet autoantibodies in the general adult population of northern Italy. Diabetologia 1999;42:840-4.

71. Maioli M, Pes GM, Delitala G, *et al*. Number of autoantibodies and HLA genotype, more than high titers of glutamic acid decarboxylase autoantibodies, predict insulin dependence in latent autoimmune diabetes of adults. Eur J Endocrinol 2010;163:541-9.

72. Buzzetti R, Di Pietro S, Giaccari A, *et al*. High titer of autoantibodies to GAD identifies a specific phenotype of adult-onset autoimmune diabetes. Diabetes Care 2007;30:932-8.

73. Maioli M, Tonolo G, Bekris L, *et al*. GAD65 and IA-2 autoantibodies are common in a subset of siblings of Sardinian Type 2 diabetes families. Diabetes Res Clin Pract 2002;56:41-7.

74. Lampasona V, Petrone A, Tiberti C, *et al*. Zinc transporter 8 antibodies complement GAD and IA-2 antibodies in the identification and characterization of adult-onset autoimmune diabetes: Non Insulin Requiring Autoimmune Diabetes (NIRAD) 4. Diabetes Care 2010;33:104-8.

75. Maioli M, Alejandro E, Tonolo G, *et al*. Epitope-restricted 65-kilodalton glutamic acid decarboxylase autoantibodies among new-onset Sardinian type 2 diabetes patients define phenotypes of autoimmune diabetes. J Clin Endocrinol Metab 2004;89:5675-82.

76. Dorman JS, Steenkiste AR, Burke JP, *et al*. Type 1 diabetes and multiple sclerosis: together at last. Diabetes Care 2003;26:3192-3.

4

Diabete monogenico

D. Iafusco, F. Barbetti, L. Sacchetti, N. Tinto, A. Cota, M. Pinelli, F. Acquaviva, S. Cocozza, A. Stazi, L. Nisticò, R. Cotichini, A. Cocca, E. Caredda, F. Prisco

PATOGENESI E CLASSIFICAZIONE

Il muro concettuale secondo il quale il diabete insorto in età pediatrica dovesse essere, obbligatoriamente, classificato come "diabete mellito tipo 1", a "patogenesi autoimmune", "insulino-dipendente" e il diabete insorto, invece, in età adulta dovesse essere, per forza, "diabete tipo 2", "non autoimmune", "non insulinodipendente", è definitivamente crollato con la scoperta di forme di diabete non autoimmune a insorgenza in età infanto-giovanile.

Molte di queste forme sono dovute a mutazioni di un singolo gene implicato nel meccanismo di secrezione dell'insulina da parte delle β-cellule pancreatiche. Ciò ha comportato che, pur riconoscendo che il diabete mellito tipo 1, autoimmune, costituisce l'entità nosologica più frequente in età pediatrica, è diventato indispensabile, per una corretta classificazione del diabete, dover praticare il dosaggio dei markers autoimmuni del diabete in tutti i pazienti pediatrici neo-diagnosticati. Tali markers, ICA (*Islet Cell Antibodies*), GAD (anticorpi anti-glucosaminidasi), IA2 (anticorpi anti tirosinchinasi), IAA (anticorpi anti insulina) e i recentissimi ZnT8 (anticorpi diretti contro un trasportatore dello Zinco espresso esclusivamente nelle isole pancreatiche), consentono di discriminare le forme di diabete autoimmune con una sensibilità fino al 98,2%[1].

Nei pazienti in cui tali markers risultino negativi, almeno un 3% dei pazienti in età pediatrica, è necessario approfondire la diagnosi, cercandola, ove opportuno, nell'ambito di forme ereditarie dovute a mutazioni monogeniche. Per poter comprendere il meccanismo patogenetico di tali mutazioni, dobbiamo far riferimento al funzionamento dei meccanismi di secrezione insulinica delle beta cellule pancreatiche (Fig. 4.1).

Il glucosio penetra in una beta cellula, in proporzione ai livelli glicemici, attraverso il trasportatore specifico detto GLUT-2. La molecola di glucosio viene, quindi, processata dall'enzima glucochinasi (GCK) che lo trasforma in glucosio-6 fosfato, la prima tappa della glicolisi. La formazione di ATP a livello mitocondriale determina la chiusura di specifici canali del potassio ATP-dipendenti (K_{ATP}) con accumulo di potassio all'interno della beta cellula e depolarizzazione della membrana cellulare e apertura dei canali del calcio che rispondono ai cambiamento del potenziale di membrana (*voltage-gated*). L'entrata del calcio nella cellula attiva il meccanismo di esocitosi dell'insulina e la sua dismissione in circolo. La quantità di insulina che viene secreta dalla beta cellula è proporzionale all'entrata di glucosio nella stessa[2].

Le mutazioni in geni implicati nella secrezione insulinica o in geni codificanti per fattori di trascrizione nucleari della beta cellula, determinano le principali forme di diabete non autoimmune insulinopenico dell'età evolutiva

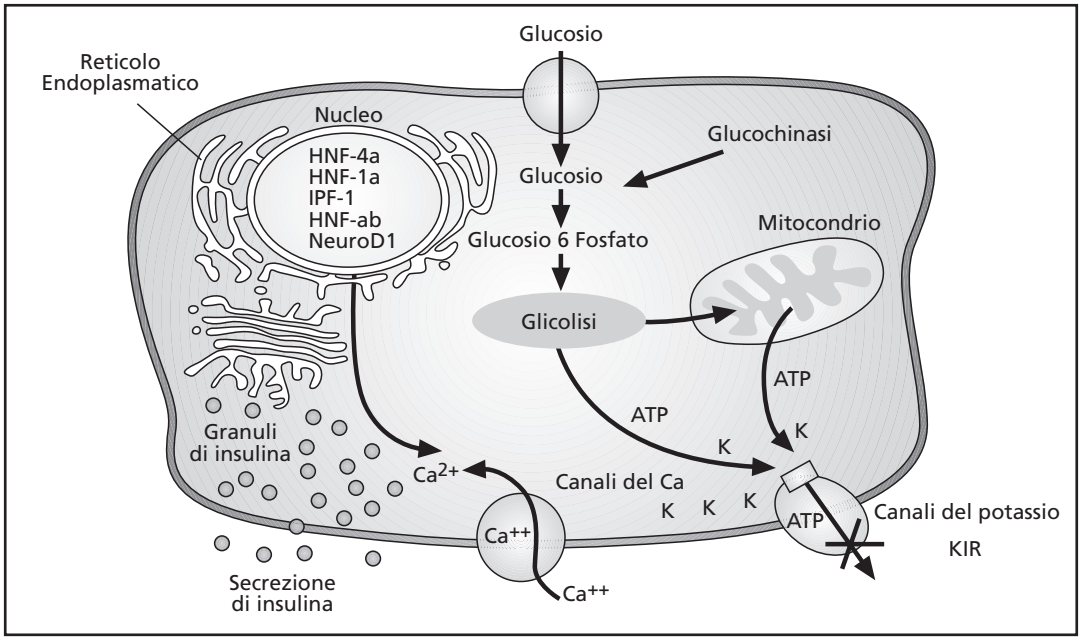


Fig. 4.1 Meccanismo di secrezione dell'insulina da parte delle beta cellule pancreatiche (modificata da: Fajans *et al.*[2]).

■ DIABETE MONOGENICO

▶ Diabete MODY e diabete neonatale

La sigla MODY (*Maturity Onset Diabetes in Young*) coniata per la prima volta da Tattersall e Fajans negli anni '70, indicava la possibilità di avere il "diabete della maturità" anche prima dei 25 anni[3]. È una sigla che appare oggi fuorviante in considerazione del fatto che la patogenesi di queste forme è stata definitivamente chiarita con la scoperta dei vari difetti genetici. Sempre nella definizione originaria si parlava comunque di una trasmissione di tipo autosomico dominante, confermata appieno per tutte le forme MODY a oggi note. I vari sottotipi MODY hanno frequenza variabile e fenotipi clinici differenti. Alcune forme sono più comuni come il GCK-MODY2 e l'HNF1α-MODY3, altre meno come l'HNF4α-MODY1 e l'HNF1β-MODY5, altre ancora sono estremamente rare, tali da poter quasi essere considerate *malattie private* (uno o pochi *pedigree* descritti).

Oltre a queste forme di diabete monogenico, che per praticità continueremo a chiamare MODY in questo articolo, sono state individuate e caratterizzate altre forme di diabete ereditario. Fra questi meritano una particolare attenzione il diabete "KIR6.2" dovuto a mutazioni della subunità formante il poro del canale del potassio ATP-sensibile, il diabete "SUR-1" (recettore delle sulfaniluree) determinato da mutazioni nella subunità regolatoria del medesimo canale e il diabete "INS" dovuto alla mutazione del gene stesso dell'insulina. Queste ultime forme, classicamente insorgono entro i primi 9 mesi di vita, e spesso in età propriamente neonatale, ma sono stati descritti casi nel bambino e nell'adolescente.

Considerate nel loro insieme, queste forme di diabete monogenico rappresenterebbero circa l'1% di tutti i casi di diabete. Probabilmente, tuttavia, queste frequenze sono

sottostimate, con prevalenze riscontrate in aumento con l'incremento della possibilità di approfondimento diagnostico[4].

▶ MODY-2

La forma di diabete monogenico più frequente in Italia è il CGK-MODY2 causato da mutazioni in eterozigosi del gene della glucochinasi (*CGK*). La maggior parte delle mutazioni sono di tipo puntiforme, ma sono state descritte anche micro-delezioni o inserzioni, e determinano una perdita di funzione del prodotto proteico. L'effetto finale è quello di un "*sensore*" della glicemia della β-cellula tarato su livelli leggermente più elevati del normale. Ciò comporta una lieve iperglicemia a digiuno (>100 mg/dl) e post-prandiale (>140 mg/dl, raramente >200), una modica elevazione dei livelli di emoglobina glicosilata (>6%, >42 mmoli/moli, raramente superiore a 7%), e una scarsissima tendenza alla evolutività, una minima incidenza di complicanze micro-vascolari e la rara necessità di trattamento[5].

L'effetto pratico di questa condizione è che i pazienti con GCK-MODY-2 possono essere assistiti suggerendo una terapia dietetica e la sospensione della eventuale terapia con insulina o con ipoglicemizzanti orali, intrapresa prima della diagnosi genetica, senza uno scadimento del controllo metabolico (dati di letteratura ed esperienza personale).

La conferma diagnostica del GCK-MODY2 si ottiene mediante il sequenziamento del gene *GCK* e il riscontro di mutazioni che alterano la funzione della proteina. Questa procedura che assicura la certezza della diagnosi è però onerosa in termini di risorse umane ed economiche e andrebbe riservata ai soli pazienti che hanno caratteristiche cliniche ben definite[6]. Alcuni degli autori hanno approntato un questionario online (http://www.geneticamedica.unina.it/diabsun/index.html) che permette di candidare al test molecolare, con una buona affidabilità, i pazienti che hanno maggiore probabilità di essere carrier di mutazioni patologiche (specificità >95% nell'esperienza degli autori, dati in corso di pubblicazione).

▶ MODY-3

Secondo per frequenza nella casistica pediatrica in Italia, il HNF1α-MODY-3 è dovuto a mutazioni in eterozigosi del fattore di trascrizione nucleare HNF-1α. Tali mutazioni determinano, probabilmente, l'alterazione dell'architettura cellulare delle insule pancreatiche che, col tempo, esita in un ridotto numero di beta cellule e, frequentemente, anche in una riduzione delle dimensioni del pancreas esocrino con problemi digestivi associati[7].

L'alterata funzionalità delle β-cellule che consegue alle mutazioni in *HNF1α* determina iperglicemia che compare, in genere, in pubertà e nel giovane adulto. Si osserva una rapida progressione di tale iperglicemia con tendenza alla chetoacidosi e con la possibilità, molto simile al diabete tipo 1, di complicanze micro-vascolari.

La terapia di prima scelta è l'insulina anche se è stata ampiamente dimostrata la spiccata sensibilità alle sulfaniluree con un netto miglioramento del controllo glicemico da parte dei pazienti HNF1α-MODY3.

È quindi importante e necessario far praticare la tipizzazione del HNF1α-MODY-3 a tutti i pazienti che presentino un diabete *ereditario*, senza markers autoimmuni del diabete, insorto in pubertà o nel giovane adulto e che pratichino o meno terapia insulinica.

Nel caso in cui l'indagine molecolare dovesse confermare il sospetto diagnostico si può tentare di *svezzare* il paziente dalla terapia insulinica sostituendola con ipoglicemizzanti orali.

Pearson 10 anni fa si chiese quale classe di ipoglicemizzanti orali fosse la più indicata in tali forme morbose: i farmaci segregoghi o quelli sensibilizzanti l'insulina; in altri termini: le sulfaniluree o le biguanidi (metformina). Il razionale dell'utilizzo di quest'ulti-

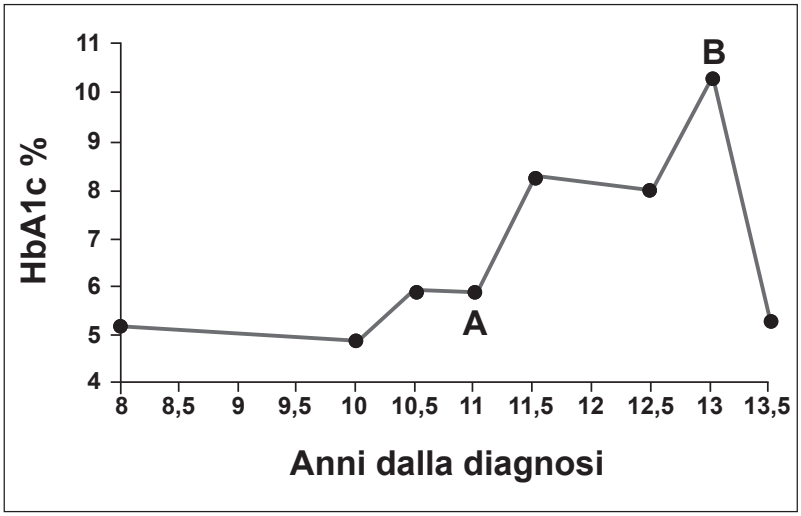


Fig. 4.2 L'esperienza di Pearson che ha dimostrato la superiorità terapeutica delle sulfaniluree rispetto alla metformina nei pazienti con mutazione HNF1 α-MODY3: *A)* inizio della terapia con metformina e fine della terapia con sulfaniluree; *B)* fine della terapia con metformina e inizio della terapia con sulfaniluree.

ma molecola era che aumentando, appunto, la sensibilità insulinica si potesse rendere sufficiente la residua secrezione insulinica per mantenere l'omeostasi glicemica. In realtà nella Figura 4.2, tratta dal lavoro originale di Pearson, si nota come la terapia di scelta è la sulfanilurea. Questa conclusione è stata confermata dallo stesso Pearson su una larga casistica di pazienti con HNF1α-MODY3.

▶ MODY-5

Il HNF1β-MODY5 è causato dalla mutazione del fattore di trascrizione nucleare *HNF1β* che si trova lungo la stessa via metabolica dell'*HNF1α*, a valle di quest'ultimo e determina una sintomatologia diabetologica simile al HNF1α-MODY3. La caratteristica peculiare dei pazienti con HNF1β-MODY5 è la associazione del diabete con malformazioni renali (cisti renali), ma anche, e frequentemente, con più complesse malformazioni genito-urinarie (ad esempio utero didelfo). È stata riportata anche l'associazione con insufficienza renale cronica. Recentemente è stato anche descritto il caso di un paziente portatore di una mutazione mai descritta prima nel gene *HNF1β* con diabete, calcificazioni pancreatiche e insufficienza renale (cisti bilaterali) ed epatica[8].

▶ MODY-1

Il HNF4α-MODY1 per il momento è un vero e proprio rompicapo patogenetico. Alla nascita, infatti, il bambino con il HNF4α-MODY1 (mutazione *HNF4α*) può essere iperinsulinemico e nascere macrosoma con gravi ipoglicemie neonatali, talvolta, addirittura, mortali[9], ma più frequentemente modeste e transitorie. Successivamente subentra verosimilmente una progressiva apoptosi beta cellulare con progressiva insulinopenia che, dopo la pubertà, esita in diabete.

È interessante notare quindi come nella stessa famiglia ci possano essere, contemporaneamente, casi di iperinsulinismo e casi di diabete mellito[10]. L'iperinsulinismo neonatale non sembra essere un fenotipo esclusivo del HNF4α-MODY1ma, recentemente, è stato descritto anche il caso di un uomo di 40 anni con HNF1α-MODY3 che era nato macrosoma (4,750 kg e 59 cm) e aveva presentato almeno un episodio di ipoglicemia grave da piccolo prima dell'insorgenza del diabete avvenuta all'età di 19 anni[11].

■ DIABETE NEONATALE/INFANTILE

Nell'ambito delle forme di diabete che riconoscono una eziologia su base genetica

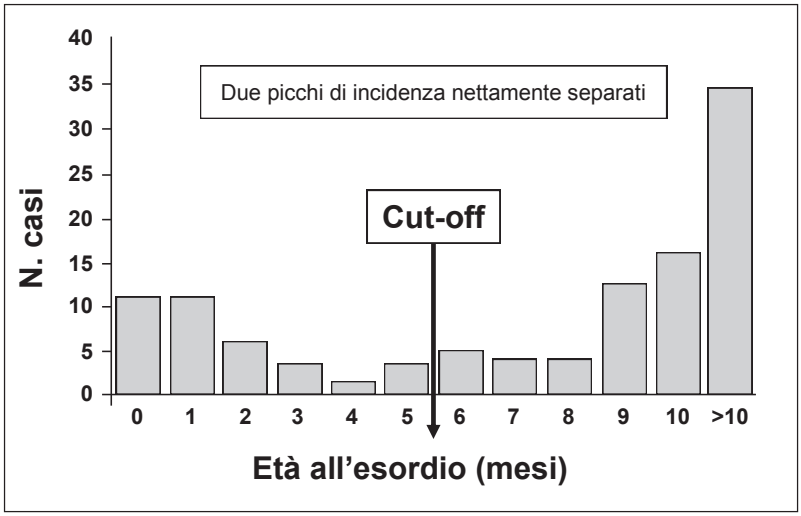


Fig. 4.3 Distribuzione per mese di diagnosi dei casi di diabete mellito italiani con esordio nel primo anno di vita.[13]

una particolare attenzione va posta all'età di insorgenza.

Il Gruppo di Studio sul Diabete della Società Italiana di Endocrinologia e Diabetologia Pediatrica (SIEDP) ha dimostrato, per la prima volta, che il diabete che insorge prima dei sei mesi di vita ha poche probabilità di essere autoimmune. Sembra infatti opinione condivisa che per avere la distruzione autoimmune delle β-cellule pancreatiche, infatti, occorra del tempo e che, quindi, la comparsa del diabete in epoca neonatale o entro i primi mesi di vita non possa essere compatibile con l'eziologia autoimmune.

Analizzando tutti i casi di diabete insorto, in Italia, entro il primo anno di vita e focalizzandosi sul mese di esordio della malattia diabetica, si notano chiaramente due picchi distinti d'insorgenza intervallati da un *nadir* di incidenza intorno ai 6 mesi circa[12] (Fig. 4.3).

La patogenesi dei casi di diabete insorti prima dei sei mesi di vita è stata, a poco a poco, chiarita e attribuita a precise mutazioni monogeniche[13]. Nella maggior parte dei casi, specifiche mutazioni dominanti, ovvero il cui effetto si manifesta anche in eterozigosi, molto spesso spontanee, danno luogo al diabete neonatale in forma isolata o in associazione a difetti in altri sistemi/apparati (vedi oltre). In rari casi, quasi invariabilmente sindromici, si hanno mutazioni di tipo recessivo.

Mutazioni attivanti in eterozigosi del gene *KCNJ11* (che codifica per KIR6.2) o del gene *ABCC8* (che codifica per SUR-1) alterano la capacità del canale K_{ATP} di rispondere ai cambiamenti del rapporto ATP/ADP intracellulare derivante dalla glicolisi. In particolare si osserva l'incapacità della β-cellula di chiudere i canali del potassio con la conseguente impossibilità a secernere insulina in risposta all'aumento della glicemia. Il risultato è la comparsa, entro i sei-nove mesi di vita, di un diabete neonatale (diabetes of infancy), che può essere sia permanente che transitorio. Le sulfaniluree a elevato dosaggio sono in grado di riattivare il meccanismo di secrezione dell'insulina "*risensibilizzando*" le β-cellule all'iperglicemia. A tal proposito, l'esperienza fatta dallo Gruppo di Studio per il Diabete a Insorgenza Precoce della Società Italiana di Diabetologia ed Endocrinologia pediatrica è stata una delle più stimolanti e affascinanti degli ultimi anni[14,15].

Poiché i canali del potassio non sono solo nella β-cellula pancreatica ma si ritrovano anche nel muscolo scheletrico, nei neuroni GABAergici del sistema nervoso centrale, dove prevengono le convulsioni, e nelle giun-

zioni neuromuscolari dove contribuiscono a mantenere il tono neuromuscolare, le mutazioni in *KCNJ11* (KIR6.2) possono essere responsabili della cosiddetta sindrome DEND la quale prevede la comparsa di convulsioni in genere all'età di 1 anno e ipotonia generalizzata con ritardata acquisizione delle tappe dello sviluppo neuromuscolare.

La sulfanilurea glibenclamide agisce sia sulle beta cellule ripristinando l'euglicemia che sul sistema nervoso periferico e sulle giunzioni neuromuscolari ripristinando il tono muscolare.

Pertanto, i dati conclusivi sull'utilizzo delle sulfanilureee prodotti da questo gruppo di studio suggeriscono che i bambini con mutazione *KCNJ11* (KIR6.2) o *ABCC8* possono essere *svezzati* dalla terapia insulinica e trattati con Glibenclamide.

Non sappiamo, ovviamente, se questi pazienti potranno, in futuro, andare incontro a un "fallimento secondario" della terapia con ipoglicemizzanti orali con necessità di ripresa della terapia insulinica come accade nel diabete tipo 2 dell'adulto, ma una recente rivalutazione dei casi italiani fatta dopo circa 60 mesi di terapia ha dimostrato che nessun paziente è, finora, ricaduto[16].

D'altro canto la risposta alla glibenclamide può essere condizionata dalla età in cui si instaura il trattamento come dimostrato dal differente effetto che si è avuto in membri della stessa famiglia con la medesima mutazione[17].

Il diabete INS è dovuto a mutazioni dominanti, con "guadagno di funzione", nel gene codificante l'insulina. Le mutazioni eterozigoti *INS* che conducono specificamente al diabete neonatale/infantile causano l'apoptosi della beta cellula come conseguenza di un difettoso "ripiegamento" della molecola dell'insulina, che rimane intrappolata nel reticolo endoplasmatico innescando i segnali pro-apoptotici. Questo fenomeno si esplica nel corso del tempo per cui il paziente non presenta un diabete congenito, ma diventa diabetico nel corso dei primi 3-6 mesi di vita. Questo andamento è testimoniato dalla progressiva diminuzione del C-peptide che si osserva in questi pazienti e dall'instaurarsi di una progressiva insulino-dipendenza[18]. L'età di insorgenza di questa forma di insulino-dipendenza è variabile, verificandosi classicamente entro i 6 mesi di vita ma anche, meno frequentemente, dopo i 6 mesi e al più tardi entro il secondo anno di età[19]. Esistono tuttavia rari casi di mutazioni *INS* recessive con "perdita di funzione". In questi casi la β-cellula è vitale, ma non viene prodotta insulina biologicamente attiva. Queste mutazioni hanno, come conseguenza, l'insorgenza del diabete nei primissimi giorni di vita.

Non deve destare stupore che le mutazioni in eterozigosi del gene della glucochinasi, responsabili del GCK-MODY2, avendo penetranza completa e determinando una moderata iperglicemia fin dalla nascita, possano, in taluni casi, "mimare" un diabete neonatale; noi stessi abbiamo segnalato casi con questo andamento. Differentemente mutazioni nel gene *GCK* in omozigosi determinano una incapacità assoluta della beta cellula a rispondere all'iperglicemia e si traducono con una rara (a oggi solo 12 casi descritti) e aggressiva forma di diabete neonatale permanente, da noi descritta nel 2001[20].

Mutazioni nel gene *IPF-1* causano una forma di diabete, IPF-1-MODY4, caratterizzata dalla iperglicemia più o meno marcata a insorgenza tardiva (tarda adolescenza/età adulta). Quando presente in omozigosi, vera o doppia-eterozigosi, il quadro clinico è determinato dalla agenesia pancreatica con diabete neonatale.

Un ultimo accenno va fatto, infine, ai rari casi di diabete neonatale-infantile sindromici, tutti dovuti a mutazioni recessive, quali quelli dovuti a mutazioni nel gene *EIF2AK3* (*Eukariotic Translation Initiation Factor 2 alfa kinase 3*) che è alla base della sindrome di Wolcott-Rallison, nella quale si ha una accelerata apoptosi delle beta cellule pancrea-

tiche; a mutazioni in *GLIS3* (*Kruppel-like Zinc finger transcription factor GLI-Similar 3*) che associa il diabete neonatale al glaucoma congenito, il rene cistico, l'ipotiroidismo e la fibrosi epatica; a mutazioni in *PTF-1 alfa* che si associano a ipoplasia pancreatica e cerebellare; a mutazioni *NEUROG3* con diabete early onset e diarrea congenita malassorbitiva secondaria a disgenesia delle cellule enteroendocrine[21]; a mutazioni *NEUROD-1* (*Neurogenic Differentiation-1*) un fattore di trascrizione sia del gene dell'insulina che di alcuni mediatori del sistema nervoso centrale e che determina diabete a insorgenza precoce con ipoplasia cerebellare grave. La lista di queste forme si allunga continuamente e sono stati riportati ulteriori geni, qui da noi non trattati.

Infine, vanno menzionati, benché estremamente rari il MODY-7 dovuto a mutazione del Kruppel Like Factor e il MODY-8 nel quale è stata riportata la mutazione del fattore di secrezione dellalipasi-acidi biliari dipendente.

CONSULENZA GENETICA

Come ogni altra malattia genetica anche queste forme di diabete necessitano di una valutazione familiare che prevede la compilazione di un albero genealogico e una consulenza genetica. La consulenza genetica in queste condizioni presenta caratteristiche peculiari, poi solitamente la mutazione è svelata in un paziente in giovane età, con eventuali fratelli potenziali carrier e con genitori in età fertile.

La maggior parte delle forme di diabete monogenico (come i MODY) sono autosomiche dominanti e ogni individuo affetto ha il 50% di probabilità di trasmettere la malattia a ogni figlio, indipendentemete dal sesso. Questo significa che, se è posta la diagnosi in età infantile, bisogna ricercare la mutazione nei genitori, e comunicare loro che, in ogni successiva gravidanza, c'è un rischio del 50% di avere un figlio con la malattia. Inoltre, va ricordato che l'incrocio tra due malati di diabete monogenico, carriers del gene mutato, comporta un rischio del 50% di far nascere figli con la stessa malattia (eterozigoti) e del 25% di far nascere figli con quadri clinici molto più gravi (omozigoti). In questi casi è indispensabile una consulenza genetica, preconcezionale o, quantomeno, prenatale.

Un discorso a parte meritano le forme più gravi e, fortunatamente, più rare di diabete genetico (come ad esempio nelle mutazioni dei geni EIF2AK3, GLIS3, NEUROG3, ecc.). Spesso, in questi casi, il diabete è uno degli elementi nell'ambito di uno spettro sindromico, caratterizzato da compromissione di molti organi con quadri clinici invalidanti. Queste sono invariabilmente autosomiche recessive, sono più frequenti nei figli di genitori consanguinei, e hanno un rischio di ripresentarsi in ogni successiva gravidanza del 25%.

Infine, negli ultimi anni, sta emergendo la necessità di fornire un'assistenza ostetrica specifica nel caso di madri con diabete gestazione portatrici di mutazione di alcuni dei geni citati. Per esempio, nel caso di madri con diabete gestazionale e carriers di mutazioni GCK (MODY2) se si applica uno stretto controllo glicemico si potrebbe avere una maggiore probabilità di indurre una microsomia, in questo caso iatrogena, del nascituro.

CONCLUSIONI

Nei casi di diabete a insorgenza in età pediatrica e senza markers autoimmuni di diabete abbiamo il dovere di tentare di approfondire la patogenesi con una stretta collaborazione con i Genetisti alla ricerca di forme di diabete monogenico. La diagnosi corretta di queste forme, infatti, non costituisce un mero esercizio intellettuale, fine a se stesso, ma è la premessa per instaurare una corretta terapia. Le peculiarità cliniche che devono far sospettare un diabete monogenico sono le seguenti:

Tab. 4.I Quadro sinottico delle forme di diabete monogenico.

Gene	Malattia (OMIM)	Frequenza rispetto alle forme monogeniche	Età di esordio del diabete	Clinica	Terapia
GCK	MODY2 (125851)	Alta	Qualsiasi età	Lieve iperglicemia non progressiva, no complicanze microvascolari	Nessuna dietetica e sorveglianza
HNF1A	MODY3 (600496)	Alta	Qualsiasi età	Iperglicemia progressiva, tendenza alla chetoacidosi e possibilità di complicanze microvascolari.	SUL
HNF4A	MODY1 (125850)	Moderata	Qualsiasi età	Iperglicemia ingravescente, possibile	
Ipoglicemia alla nascita con macrosomia.	SUL				
PDX1	MODY4 (606392)	Bassa	Giovane adulta	Iperglicemia lieve in eterozigosi, diabete neonatale da agenesia pancreatica in omozigosi	Dieta, Ipoglicemizzanti orali, Insulina
HNF1B	MODY5 (137920)	Moderata	Giovane adulta	Come MODY3 ma con malformazioni congenite renali (cisti o insufficienza renale), calcificazioni pancreatiche)	SUL
KCNJ11 (Kir6.2)	PNDM (606176), TNDM	Moderata (tra neonatali)	Primo anno	Diabete neonatale, talvolta sintomatologia neurologica (ritardo, epilessia)	SUL alte dosi
ABCC8 (SUR1)	PNDM (606176), TNDM	Alta (tra neonatali)	Primo mese	Diabete, talvolta ritardo dello sviluppo?	SUL alte dosi
INS	PNDM (606176), MODY10 (613370)	Rara	Primi mesi	Diabete	Insulina
EIF2AK3	Sindrome di Wolcott-Rallison (226980)	Rara	Primo anno	Diabete giovanile, dysplasia epifisaria, coinvolgimento renale, insufficienza epatica e ritardo di sviluppo	Insulina
GLIS3	PNDM con ipotiroidismo (610199)	Raro	Congenito	Diabete neonatale, glaucoma congenito, rene cistico, ipotiroidismo, fibrosi epatica	Insulina
PTF1A	PNDM con agenesia cerebellare (609069)	Raro	Congenito	Diabete congenito, ipoplasia pancreatica e cerebellare	Insulina
NEUROG3	Diabete giovanile con malassorbimento (610370)	Raro	Primi anni	Diabete, malassorbimento	Insulina
NEUROD1	MODY6 (606394)	Bassa	Giovane adulta	Diabete	Insulina
KLF11	MODY7 (610508)	Raro	Giovane adulta	Iperglicemia a digiuno, diabete	Dieta, Ipoglicemizzanti orali, Insulina
CEL	MODY8 (609812)	Raro	Giovane adulta	Diabete, disfunzione pancreas esocrino	Dieta, Ipoglicemizzanti orali, Insulina
PAX4	MODY9 (612225)	Raro	Giovane adulta	Diabete	Dieta, Ipoglicemizzanti orali

– *ereditarietà*: in generale è necessario ricercare tutti i sintomi di diabete nella famiglia: iperglicemie, diabete gestazionale, presenza di individui nati macro o microsomici, sintomi di iperglicemia e di ipoglicemia, ecc. L'orientamento verso l'una piuttosto che l'altra forma di diabete monogenico deve poi essere guidato dalla clinica. Per esempio:
  - nelle forme di diabete insulino-trattate con assenza del periodo di luna di miele o, al contrario, con una luna di miele particolarmente prolungata e con un basso fabbisogno insulinico, rapido incremento del peso, tendenza alle ipoglicemie, diabete associato a mal digestione è ragionevole sospettare un MODY-3;
  - la presenza di malformazioni renali (cisti) nel paziente o nei familiari deve indirizzare verso il MODY-5;
  - la macrosomia e l'iperinsulinismo alla nascita che esitino in diabete nell'adolescente o nel giovane adulto potrebbe essere l'indicazione per cercare un MODY-1, così come la ricorrenza di crisi ipoglicemiche;
  - famiglie nelle quali nascono macrosomi i figli di padre diabetico devono indurre alla considerazione del MODY-1;
  - diabete neonatale transitorio o permanente (KIR, SUR, INS);
  - forme di diabete a impronta sindromica (EIF2AK3, NEUROG-3, PTF-1alfa, GLIS3 e molti altri).

Nella tabella 4.I abbiamo riportato il quadro sinottico delle principali forme di diabete monogenico.

BIBLIOGRAFIA

1. Wenzlau JM, Juhl K, Yu L, *et al*. The cation efflux transorter ZnT8 (Sic30A8) is a major autoantigen in humal type 1 diabetes. PNAS 2007;104:17040-5.
2. Fajans SS, Bell GI, Polonsky KS. Molecular mechanisms and clinical pathophysiology of maturity onset of diabetes of the young. New Engl J Med 2001;345:971:80.
3. Massa O, Iafusco D, D'Amato E, *et al.* Early Onset Diabetes Study Group of the Italian Society of Pediatric Endocrinology and Diabetology. KCNJ11 activating mutations in Italian patients with permanent neonatal diabetes. Hum Mutat 2005;25:22-7.
4. Fajans SS, Bell GI. MODY: history, genetics, pathophysiology, and clinical decision making. Diabetes Care 2011;34:1878-84.
5. Steck AK, Winter WE. Review on monogenic diabetesì Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes 2011;18:252-8.
6. Lorini R, Klersy C, d'Annunzio G, *et al.*; Italian Society of Pediatric Endocrinology and Diabetology (ISPED) Study Group. Maturity-onset diabetes of the young in children with incidental hyperglycemia: a multicenter Italian study of 172 families. Diabetes Care 2009;32:1864-6.
7. Ellard S, Bellanè-Chantelot C, Hattersley AT. Best practice guidelines for the molecular genetic diagnosis of maturity-onmset diabetes of the young. Diabetologia 2011;51:546-53.
8. Vesterhus M, Haldorsen IS, Raeder H, *et al*. Reduced pancreatic volume in hepatocyte nuclear factor 1A-maturity-onset diabetes of the young. J Clin Endocrinol Metab 2008;93:3505-9.
9. Banin P, Giovannini M, Raimondi F, *et al*. A novel hepatocyte nuclear factor-1β (mody 5) gene mutation in a romanian boy with pancreatic calcifications, renal and hepatic dysfunction. Georgian Med News 2011;193:55-60.
10. Pearson ER, Roj SFM, Steele AM, *et al*. Macrosomia and Hyperinsulinaemic Hypoglycaemia in patients with heterozigous mutations in HNF4alfa gene. PloS Medicine 2007;4:e118.
11. Colombo C, Geraci C, Suprani T, *et al.* Macrosomia, transient neonatal hypoglycemia and monogenic diabetes in a family with heterozygous mutation R154X of HNF4A gene. J Endocrinol Invest 2011;34:252-3.
12. Dusatkova P, Pruhova S, Sumník Z, *et al*. HNF1A mutation presenting with fetal macrosomia and hypoglycemia in childhood prior to onset of overt diabetes. J Pediatr Endocrinol Metab 2011;24:377-9.
13. Iafusco D, Stazi MA, Cotichini R, *et al.*; Early Onset Diabetes Study Group of the Italian Society of Paediatric Endocrinology and Diabetology. Permanent diabetes mellitus in the first year of life. Diabetologia 2002;45:798-804.
14. Russo L, Iafusco D, Brescianini S, *et al.* ISPED Early Diabetes Study Group. Permanent diabetes during the first year of life: multiple gene screen-

ing in 54 patients. Diabetologia 2011;54:1693-701.

15. Tonini G, Bizzarri C, Bonfanti R, *et al.* Early-Onset Diabetes Study Group of the Italian Society of Paediatric Endocrinology and Diabetology. Sulfonylurea treatment outweighs insulin therapy in short-term metabolic control of patients with permanent neonatal diabetes mellitus due to activating mutations of the KCNJ11 (KIR6.2) gene. Diabetologia 2006;49:2210-3.
16. Iafusco D, Bizzarri C, Cadario F, *et al*. No beta cell desensitisation after a median of 68 months on glibenclamide therapy in patients with KCNJ11-associated permanent neonatal diabetes. Diabetologia 2011;54:2736-8.
17. Russo C, Salina A, Aloi C, *et al*. Mother and daughter carrying the same KCNJ11 mutation but with a different response to switching from insulin to sulfonylurea. Diabetes Res Clin Pract 2011;94:e50-2.
18. Colombo C, Porzio O, Liu M, *et al*. Early Onset Diabetes Study Group of the Italian Society of Pediatric Endocrinology and Diabetes (SIEDP). Seven mutations in the human insulin gene linked to permanent neonatal/infancy-onset diabetes mellitus. J Clin Invest 2008;118:2148-56.
19. Bonfanti R, Colombo C, Nocerino V, *et al*. Insulin gene mutations as cause of diabetes in children negative for five type 1 diabetes autoantibodies. Diabetes Care 2009;32:123-5.
20. Prisco F, Iafusco D, Franzese A, *et al*. MODY 2 presenting as neonatal hyperglycaemia: a need to reshape the definition of "neonatal diabetes"? Diabetologia 2000;43:1331-2.
21. Nocerino V, Colombo C, Bonfanti R, *et al*. Mutations in IAPP and NEUROG3 genes are not a common cause of permanent neonatal/infancy/childhood-onset diabetes. Diabet Med 2009; 26:660-1.

5

Obesità e diabete in età pediatrica: entità del fenomeno in Italia

F. Cerutti, F. Cardella, G. D'annunzio, D. Iafusco, F. Lombardo, F. Prisco, I. Rabbone e il Gruppo di Studio Diabete – Società Italiana di Endocrinologia e Diabetologia

In questi decenni l'obesità ha registrato in età evolutiva un incremento superiore a quello dell'adulto: secondo lo studio americano NHANES la prevalenza di eccesso ponderale grave (BMI>30) nell'adulto è stata due volte e nel bambino addirittura tre volte superiore a quanto atteso[1,2]. Un aumento del trend secolare di prevalenza è stato osservato anche in paesi in via di sviluppo soprattutto in quelli che hanno assunto stili di vita di tipo "occidentale"[3]. L'Italia in un'analisi comparativa della letteratura è risultata la nazione europea con il più alto tasso di prevalenza di eccesso ponderale infanto-giovanile[4].

L'interesse nei confronti dell'epidemiologia dell'obesità ad esordio nel bambino e nell'adolescente deriva dalla sua dimostrata tendenza a persistere nella vita adulta e dalla correlazione con danno a carico di vari organi e apparati, causa di elevato rischio di mortalità prematura. La mancanza di criteri unanimemente accettati per la definizione del sovrappeso e dell'obesità ha reso difficile il confronto non solo tra studi compiuti in diverse aree geografiche del mondo ma anche all'interno della stessa nazione. Di conseguenza non è stato possibile stabilire con sicurezza valori di cut-off che permettano di individuare i bambini e adolescenti a rischio di sviluppo di complicazioni e di definire il trend della prevalenza dell'obesità nella popolazione pediatrica. Partendo da questi presupposti, la *International Obesity Task Force* (IOTF) ha proposto di utilizzare carte dei centili di crescita specifiche per la singola nazione per ricavare i cut-off di BMI che nel bambino al pari dell'adulto identificano il sovrappeso (25 kg/m^2) e l'obesità (30 kg/m^2)[5].

Studi compiuti in Italia negli anni tra 80-90 utilizzando come indicatore di obesità l'eccesso ponderale superiore al 120% rispetto al valore normale per la statura del probando, hanno evidenziato un tasso di prevalenza variabile tra l'8,9% in Veneto e il 25,2% in Puglia. Nella provincia di Verona l'utilizzo di valori di cut-off proposti dall'IOTF ha registrato nel periodo 1986-1999 un incremento tendenziale di sovrappeso del 4,9% e di obesità del 2,6% nelle femmine e del 5,5% e 2,5% nei maschi[6]. A livello nazionale l'indagine "*Okkio alla salute*", coordinata nel 2008 dal Centro per l'Epidemiologia Sorveglianza e Promozione della Salute del Ministero della Sanità ha valutato la prevalenza di sovrappeso/obesità e le abitudini alimentari di 45.590 scolari della 3ª classe elementare (8-9 anni) residenti in 18 delle 21 Regioni e province autonome. Lo studio è stato ampliato nel 2010 coinvolgendo altri 42.000 bambini della stessa fascia di età. La prevalenza di sovrappeso è risultata pari al 23,6% e quella di obesità al 12,3% con una diffusione maggiore nei maschi rispetto alle femmine: 13,3% contro 11,3%. I tassi di prevalenza più elevati erano appannaggio delle regioni meridionali, con punte del 21%, in Campania, 17% in Sicilia e 16% in e Molise e Calabria, suggerendo l'esistenza di un trend nord-sud di diffusione dell'obesità (Tab. 5.I). La prevalenza media del sovrappeso in Italia era di circa il 24%

Tab. 5.I Prevalenza di obesità in scolari della 3ª classe elementare in 18 regioni italiane.

Regione	(%)
Friuli Venezia Giulia	4
Valle d'Aosta	6
Sardegna	7
Toscana	7
Liguria	7
Veneto	7
Piemonte	8
Emilia Romagna	9
Marche	10
Umbria	11
Basilicata	13
Abruzzo	13
Lazio	13
Puglia	14
Calabria	16
Molise	16
Sicilia	17
Campania	21
ITALIA	*12*

senza differenze significative nelle diverse regioni. Il basso livello di scolarità e l'assenza di impiego lavorativo della madre insieme alle ore trascorse davanti a Tv o videogiochi erano altri fattori di rischio per la sviluppo dell'eccesso ponderale. Rapportando i dati di prevalenza emersi dallo studio al numero dei bambini che frequentano le classi elementari, si è calcolato che nella fascia di età 6-11 anni 383.000 alunni siano obesi; tra di loro circa 100.000 sarebbero a rischio di sviluppare ipertensione e ipercolesterolemia, 125.000 steatosi epatica non alcolica, 150.000 iperinsulinismo/insulino-resistenza[7].

La situazione nella fascia di età adolescenziale (11-15 anni) è stata presa in esame dallo studio internazionale *Health Behaviour in School-aged Children* (HBSC) a cui l'Italia ha partecipato negli anni 2005/2006. La prevalenza dell'obesità è risultata pressoché sovrapponibile nelle tre fasce di età: (3,6% a 11 anni, 2,7% a 13 anni e 2,7% a 15 anni), mentre quella del sovrappeso si riduce dal 22,4 al 20% nei maschi e dal 13,9 all'8,3% nelle femmine nel passaggio tra pre-pubertà e pubertà completa[8].

Sebbene l'indagine "*Okkio alla salute*" e l'HBSC non siano assimilabili per le differenze di metodologia adottate, da entrambe sembra emergere che la prevalenza di sovrappeso tende a ridursi con il progredire dell'età in una discreta percentuale di bambini. Questo fatto potrebbe essere dovuto alle modificazioni ormonali della pubertà che determinano un aumento della massa muscolare metabolicamente attiva, alla adozione di stili di vita più dinamici e forse anche a interventi mirati al miglioramento dell'educazione alimentare. Diverso è il destino dei bambini e adolescenti con obesità grave che tende quasi invariabilmente a persistere e a determinare precoce comparsa di complicanze. L'insulino-resistenza che si accentua in pubertà e che è strettamente correlata all'entità dell'eccesso ponderale, gioca a questo proposito un ruolo patogenetico primario insieme alla predisposizione genetica e a determinanti ambientali[9-12].

Il frequente riscontro di uno o più dei fattori di rischio per la malattia cardio-vascolare ha portato a suggerire che la sindrome metabolica (MetS) sia presente anche nei bambini e adolescenti obesi[13]. Per la sua definizione si è cercato di adattare al bambino i criteri dell'adulto e in letteratura sono riportate più di 40 differenti tipologie di classificazione; ne sono derivati tassi di prevalenza ampiamente variabili tra 0,02-4% nella popolazione pediatrica generale e tra il 12-80% in quella con eccesso ponderale[14]. In Italia, come riportato nella tabella 5.II, la prevalenza di MetS è risultata compresa tra 11 e 20,2% a seconda dei criteri di definizione adottati e della età dei bambini obesi valutati[15-21]. Nel 2007 la *International Diabetes Federation* (IDF)

Tab. 5.II Prevalenza di sindrome metabolica in bambini e adolescenti obesi in Italia.

Autore	Anno	Popolazione studiata (N.)	Età (anni)	Prevalenza di sindrome metabolica (%)
Invitti C.	2006	588	6-16	23,3
Di Bonito P.	2010	725	6-15	11-24
La Fortona C.L.	2010	394	17-18	23,3
D'Adamo E.	2010	89	8-12	13,5
Calcaterra V.	2011	120	6-16	12,6
Pacifico L.	2011	304	11	12-30
Brufani C.	2011	439	11-14	17

Tabella 5.III Criteri IDF 2007 per la definizione della sindrome metabolica in età pediatrica.

Età 6-10 anni	Obesità, con WC ≥90° percentile La MetS non può essere diagnosticata, ma ulteriori accertamenti dovrebbero essere effettuati se esiste una familiarità positiva per sindrome metabolica, diabete mellito di tipo 2, dislipidemia, patologie cardiovascolari, ipertensione arteriosa e/o obesità È comunque fortemente consigliato un programma di riduzione del peso corporeo in quei bambini che, seppure di età <10 anni, presentino obesità addominale
Età 10-16 anni	Obesità, con WC ≥90° percentile (o cut-off dell'adulto se più basso) e almeno due tra i seguenti: trigliceridi ≥1,7 mmol/l (≥150 mg/dl) HDL-colesterolo <1,03 mmol/l (<40 mg/dl) ipertensione arteriosa sistolica ≥130 /diastolica ≥85 mmHg glicemia ≥5,6 mmol/l (100 mg/dl) o diabete mellito di tipo 2 noto (consigliato test di tolleranza orale al glucosio, OGTT)
Età ≥16 anni	Usare i criteri IDF in vigore per l'adulto

ha proposto criteri differenziati per fasce di età (Tab. 5.III) e ha identificato nel valore di circonferenza della vita >95° centile per età e sesso il parametro essenziale per porre diagnosi di MetS[22]. In un'indagine condotta in Italia meridionale su 1629 studenti di età compresa tra 7-14 anni e ampio range di BMI la prevalenza di MetS è risultata pari a 0,005 significativamente correlata con l'eccesso ponderale e la familiarità per diabete[23]. Uno studio collaborativo tra l'Italia e la Germania ha rilevato in adolescenti gravemente obesi significative differenze nella prevalenza di MetS (rispettivamente 23,3% contro 40,4%) verosimilmente dovute a fattori socio-culturali e nutrizionali[18].

La classificazione IDF è stata sottoposta a critiche poiché, accanto a un parametro (la circonferenza vita) correlato a centili per età e sesso, ne utilizza altri (trigliceridi, colesterolo, glicemia, pressione arteriosa) il cui valore limite è scelto in modo arbitrario senza tener conto della specificità pediatrica. È stato pertanto proposto di integrare altri parametri nella definizione di MetS del bambino e adolescente obeso. Tra questi notevole interesse viene attribuito al riscontro di steatosi epatica non-alcoolica (NAFLD), passibile di evolvere nel tempo in fibrosi, che ha un prevalenza stimata tra il 13-20% nei bambini e il 40-80% negli adolescenti con grave eccesso ponderale ed è direttamente correlata all'entità del grasso viscerale[24-25]. In uno studio condotto in 83 bambini obesi l'inserimento di NAFLD tra i criteri diagnostici determina un incremento del tasso di MetS da 13,5% a 20,2%[26].

Il diabete mellito tipo 2 (T2DM) costi-

Tab. 5.IV Prevalenza di diabete mellito di tipo 2 (T2DM) e alterata tolleranza glucidica (ATG) in bambini e adolescenti obesi in Italia.

Autore	Anno	Popolazione (N. di soggetti)	Età (in anni)	Prevalenza di T2DM (%)	Prevalenza di ATG (%)
Invitti C.	2003	710	6-18	0,1	4,5
Valerio G.	2006	100	8-14	0	4
Grandone A.	2008	323	8-14	0	5
Cambuli V.M.	2009	535	8-14	0,56	3,8
Brufani C.	2010	510	3-18	0,4	11,2
Maffeis C.	2010	563	4-17	0,1	6,9
D'Adamo E.	2010	89	8-12	0	4,5

tuisce oggi la più preoccupante complicazione dell'obesità ad esordio in età pediatrica; inizialmente riscontrata in adolescenti obesi appartenenti a minoranze etniche (indiani-americani, ispano-americani, afro-americani), negli ultimi decenni la malattia sembra essere in lento e costante aumento anche nella popolazione giovanile asiatica e caucasica[27,28]. Negli adolescenti giapponesi la malattia è diventata la forma più frequente di diabete mellito con un aumento di incidenza da 0,2 al 7,3 per 100.000 bambini nel periodo 1976-1995[29]; in alcune aree degli Stati Uniti rappresenta dall'8 al 45% delle nuove diagnosi di diabete in bambini e adolescenti[30]. La diffusione in Europa di T2DM in età giovanile sembra meno rilevante: indagini condotte in centri selezionati hanno dimostrato un tasso di prevalenza di 1,1% tra i bambini di età compresa tra 1 e 16 anni ricoverati per diabete in Francia[31] e di 1,22% tra i bambini e adolescenti con grave obesità seguiti presso il Children's Hospital di Berlino[32]. Studi basati su registri di popolazione negli anni 1999 e il 2000 riportano una incidenza dello 0.25/100.000 in bambini <15 anni in Austria[33], e di 0,21/100.000 in Inghilterra[34]: la maggioranza dei pazienti peraltro appartenevano a minoranze etniche di immigrati dall'Asia e dall'Africa suggerendo che i bambini obesi di discendenza europea siano relativamente protetti dal rischio di diabete tipo 2. In Italia la prevalenza di T2DM tra gli adolescenti obesi è stata stimata tra lo 0,14 e lo 0,56% in studi condotti su casistiche selezionate (Tab. 5.IV)[17, 35-40]. Nel 2005 il Gruppo di Studio Diabete della Società Italiana di Endocrinologia e Diabetologia ha promosso una raccolta dei dati clinici di adolescenti con T2DM diagnosticato a partire dal 2004; criteri di inclusione erano la negatività degli autoanticorpi e aplotipi specifici per T1DM e delle indagini genetiche per diabete monogenico (MODY). Al 31/12/2011 sono stati censiti 138 pazienti, le cui caratteristiche cliniche sono riportate nella tabella 5.V.

La familiarità per diabete mellito e/o patologia cardio-vascolare, la prevalenza del sesso femminile, l'esordio durante la pubertà, l'eccesso ponderale con valore di circonferenza vita superiore al 85° centile per età e sesso e la positività per parametri clinico-laboratoristici di insulino-resistenza erano i dati salienti della casistica. Utilizzando i criteri IDF 2007, inoltre, la quasi totalità degli adolescenti censiti era classificabile come affetto da MetS. Alla diagnosi la sintomatologia è stata caratterizzata da modesta o assente poliuria e polidipsia, mentre il calo ponderale era spesso mascherato o sottovalutato a causa della preesistenza di obesità; la glicemia variava da valori prossimi alla normalità sino a superiori a 300 mg/dl, la glicosuria

Tab. 5.V Caratteristiche e metaboliche cliniche dei 138 adolescenti obesi con T2DM diagnosticati in Italia dal Gruppo di Studio Diabetologia SIEDP.

Caratteristiche esaminate	Prevalenza e range
Età alla diagnosi (anni)	12,4 ± 2,8 - Media 13 anni
Sesso	F 61%, M 39%
BMI (range)	22,7-40 Media 30,6 ± 7,69
BMI >95° centile	95%
Familiarità positiva per almeno 3 fattori di rischio (DM, obesità, ipertensione arteriosa, dislipidemia, malattia cardio-vascolare)	37%
Positività per autoanticorpi specifici per T1DM	0%
HOMA-IR (range)	3,77-31,7
HOMA-IR >4	95%
Acidosi metabolica all'esordio	25%
HbA1c all'esordio (range)	5,3-14%
HbA1c >6,5%	68%
C-peptide a digiuno (range)	1,5-12,3 ng/ml Media 3,6 ± 2,17
C-peptide a digiuno >1,5 ng/ml	100%
Ipercolesterolemia totale	21%
Ipertrigliceridemia	33%
Ipertensione arteriosa sistolica	60%
Ipertensione arteriosa diastolica	45%
Acanthosis nigricans	40%
Steatosi epatica	45%
Complicanza renale	2,17%

era nella maggior parte dei casi disgiunta da chetonuria, rara ma possibile la chetoacidosi[41]. Tre dei 138 adolescenti obesi con T2DM presentavano già all'esordio microalbuminuria persistente, dato che si accorda con segnalazioni di letteratura di un elevato rischio per comparsa precoce di complicanze vascolari in giovani pazienti[42-44]. Un difetto della funzionalità del sistema nervoso autonomico e tendenza al rimodellamento concentrico cardiaco associato a insulino-resistenza e anomalie di secrezione insulinica è stato osservato in adolescenti obese con T2DM di recente diagnosi paragonate a coetanee normopeso e obese senza familiarità per diabete[45]. Nella casistica del Gruppo di Studio sul Diabete della SIEDP è interessante notare come il grado di obesità non sembri predittivo di complicanza metabolica: i soggetti che sviluppano T2DM più precocemente non sono quelli con eccesso ponderale più elevato ma coloro che hanno una probabile predisposizione genetica ad anomalie della glicoregolazione. Suddividendo, infatti, i pazienti con diabete tipo 2 in terzili per grado di BMI, si nota come l'età di esordio del diabete sia assolutamente identica nei tre terzili, mentre i pazienti con familiarità di diabete e più di due parenti di prima (genitori) e seconda (nonni) generazione affetti sviluppano il diabete tipo 2 a un'età più precoce (Iafusco D e Miraglia del Giudice E, dati non pubblicati).

Sebbene l'incidenza di T2DM ad esordio in età pediatrica non sia l'evento epidemico

prospettato in alcuni articoli, è possibile che la reale entità del fenomeno sia sottostimata. La malattia infatti è scarsamente sintomatica anche per periodi prolungati di tempo, sono possibili errori di classificazione e molti dei pazienti non sono adeguatamente censiti poiché l'adolescenza è una fase di passaggio di competenza tra il pediatra e l'internista. La necessità di mantenere comunque una attenta sorveglianza su questo problema deriva da ripetute segnalazioni secondo le quali anche in Italia (Tab. 5.IV) un rilevante numero di bambini e adolescenti obesi presentano alterata tolleranza glicidica (ATG). Quest'ultima si associa a fattori di rischio cardiovascolare, tende a persistere nel 50% e evolvere in T2DM nel 24% dei casi[36-40]. Il follow-up dei soggetti obesi con ATG potrebbe essere utile per individuare quali siano i soggetti più esposti al rischio e quali gli interventi preventivi attuabili. L'*American Diabetes Association* e l'*American Academy of Pediatrics* hanno o proposto di attuare uno screening metabolico selettivo in soggetti con peso superiore all'85° centile per età e sesso e che abbiano almeno 2 degli altri fattori di rischio (storia familiare nei parenti di 1° e 2° grado, appartenenza a razza o etnia con alta prevalenza di malattia, segni di insulino-resistenza o condizioni a essa associata come AN, PCOS, ipertensione)[46,47]. Un studio condotto in 1479 bambini di età compresa tra 5-15 anni ha dimostrato che la circonferenza vita superiore al 90° centile di popolazione e soprattutto un rapporto circonferenza vita/statura espressa in centimetri (W/Hr) maggiore di 0,5 sono in grado di identificare i soggetti a elevato rischio metabolico e cardio-vascolare; il W/Hr ha il vantaggio di non richiedere il ricorso a tavole di centili specifiche per popolazione[48].

Negli adolescenti obesi il test di screening metabolico più semplice ed economico è ovviamente la glicemia a digiuno, la cui determinazione va attuata a partire dall'età di 10 anni o all'inizio di pubertà e ripetuta in seguito ogni 2 anni. Il cut-off per la glicemia a digiuno è attualmente fissato a 100 mg/dl sia nel bambino che nell'adulto, ma alcuni dati suggeriscono la necessità di una revisione di questo valore almeno in età pediatrica[49]. In due studi italiani la glicemia a digiuno inferiore a 86 mg/dl ha dimostrato un valore predittivo negativo per la presenza di ATG in un bambino o adolescente obeso[23,39]. Una più approfondita valutazione dell'insulino-resistenza e della funzionalità beta-cellulare del bambino obeso implica il ricorso a modelli "omeostatici" della sensibilità insulinica[50,51]. Tra questi l'HOMA-IR è il parametro più utilizzato in letteratura, ma fornisce una valutazione "statica" dell'insulino-resistenza e presuppone la acquisizione dei valori di normalità specifici per la popolazione che per l'Italia sono disponibili da tempo[52]. Quando si vogliano valutare le anomalie della dinamica di secrezione insulinica anche nel bambino è necessario ricorrere a test da carico orale o endovenoso di glucosio con determinazione degli indici specifici riassunti nella tabella 5-VI[53-55].

La diagnosi di ATG rende necessari periodici controlli clinici-laboratoristici e un intervento terapeutico mirato a migliorare le abitudini alimentari e l'attività fisica spesso carente nel bambino/adolescente obeso. Il ricorso a metformina, unico farmaco prescrivibile in età pediatrica, è previsto solo quando venga diagnosticato T2DM e le modificazioni dello stile di vita siano risultate inefficaci. La sua utilità in adolescenti con ATG e quadri di insulino-resistenza rimane ancora da definire[56-60].

■ CONCLUSIONI

Sino ad alcuni anni fa il T2DM era considerata una patologia esclusiva dell'adulto, ma la diffusione epidemica dell'obesità ne ha determinato la comparsa anche nella popolazione europea seppure in un numero per ora limitato di adolescenti. L'insulino-resistenza e il difetto di secrezione beta-cellulare sono i fattori che correlano l'obesità al T2DM e

Tab. 5.VI Metodi di valutazione dell'insulino-resistenza in età pediatrica.

Metodo	Calcolo
F.I.G.R.	Insulinemia (pmol/L) / glicemia (mmol/L)
HOMA-IR	ID (μU/mL) x GD (mmol/L) / 22,5
QUICKI	1 / (log ID + log GD)
WBISI	10000 / √ (GD mg/dL x IDmU/mL) x (GM x IM)
ISI	[1,9/6 x peso corporeo (kg) x GD mmol/L + 520 – 1,9/18 x peso corporeo x area glicemica (mmol/L) sotto la curva – glucosio urinario (mmol/1,8)] / [area insulinemica sotto la curva (pmol/ora. Litro) x peso corporeo]

ID = insulinemia a digiuno; GD = glicemia a digiuno; GM = glicemia media in corso di OGTT; IM = insulinemia media in corso di OGTT

nella loro genesi sono coinvolti fattori genetici e ambientali. Soprattutto nei bambini con grave eccesso ponderale a inizio nei primi anni di vita è frequente il riscontro di componenti della sindrome metabolica, che identifica soggetti a rischio di esordio precoce di malattia cardiovascolare. L'utilizzo dei criteri di classificazione della MetS in età pediatrica, messa a punto dall'I.D.F. nel 2007 può fornire l'opportunità di valutare la sua diffusione e di elaborare strategie di prevenzione.

Se nell'adulto esistono chiare evidenze della possibilità di contenere l'evoluzione verso T2DM e MetS ricorrendo a modificazioni dello stile di vita e a terapia farmacologia, in età pediatrica la prevenzione primaria dovrebbe basarsi soprattutto sulla riduzione drastica della diffusione del sovrappeso/obesità. A questo fine sono necessari interventi che vedano coinvolti la famiglia, gli operatori sanitari, la scuola e i responsabili della sanità. Alle Società Scientifiche spetta il compito di sviluppare adeguati sistemi di rilevazione epidemiologica, di standardizzare i criteri di classificazione e i metodi di diagnosi, valutare il costo e l'impatto emozionale degli interventi, garantire la sicurezza ed efficacia di eventuali farmaci da utilizzare in età pediatrica.

BIBLIOGRAFIA

1. Dietz WH. Overweight in childhood and adolescence. N Engl J Med 2004;350:855-7.
2. Carroll MD, Curtin LR, Flegal KM. Prevalence of overweight and obesity among US children, adolescents and adults, 1999-2002. JAMA 2004;291:2847-50.
3. Alberti G, Zimmet P, Shaw J, *et al*., for the Consensus Workshop Group: Type 2 diabetes in the young: The evolving epidemic. The International Diabetes Federation Consesus Workshop. Diabetes Care 2004;27:1798-811.
4. Pigeot I, Barba G, Chadjigeorgiou C, *et al*. Prevalence and determinants of childhood overweight and obesity in European countries: pooled analysis of the existing surveys within the IDEFICS Consortium. Int J Obes 2009;33:1103-10.
5. Cole TJ, Bellizzi MC, Flegal KM, *et al*. Establishing a standard definition for child overweight and obesity; international survey. BMJ 2000;320:1240-3.
6. Luciano A, Corciulo N. Epidemiologia. In: Lughetti L, Bernasconi S, editors. L'obesità in età evolutiva. Milano: McGraw-Hill Companies Publishing Group Italia; 2005. p.37-42.
7. Binkin N, Fontana G, Lamberti A, *et al*. A national survey of the prevalence of childhood overweight and obesity in Italy. Obes Rev 2010;11:2-10.
8. Haug E, Rasmussen M, Samdal O, *et al*., and the HBSC Obesity Writing Group: Overweight in school-aged children and its relationship with demographic and lifestyle factors: results from the WHO-Collaborative Health Behaviour in School-aged Children (HBSC) Study. Int J Public Health 2009;54:S167-79.
9. Moran A, Jacobs Jr DR, Steinberger J, *et al*. Insulin resistance during puberty: results from clamp studies in 357 children. Diabetes 1999;48:2039-44.

10. Weiss R, Dziura J, Bugert TS, Taksali SE, Tamborlane WV, Caprio S: Ethnic differences in beta cell adaptation to insulin resistance in obese children and adolescents. Diabetologia 2006;49:571-9.
11. Chiarelli F, Marcovecchio ML. Insulin resistance and obesity in childhood. Eur J Endocrinol 2008;159:S67-74.
12. Maffeis C, Manfredi R, Trombetti M, *et al*. Insulin sensitività is correlated with subcutaneous but not visceral body fat in overweight and obese prepubertal children. J Clin Endocrinol Metab 2008;93:2122-8.
13. Jessup A, Harrell JS. The metabolic syndrome: Look for it in children and adolescents, too!" Clin Diab 2005;23:26-32.
14. Johnson WD, Kroon JJ, Greenway FL, *et al*. Prevalence of risk factors for metabolic syndrome in adolescents: National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES), 2001-2006. Arch Pediatr Adolesc Med 2009;163:371-7.
15. Invitti C, Maffeis C, Gilardini L, *et al*. Metabolic syndrome in obese Caucasianchildren: prevalence using WHO-derived criteria and association with nontraditional cardiovascular risk factors. Int J Obes 2006;30:627-33.
16. Di Bonito P, Forziato C, Sanguigno E, *et al*. Prevalence of the metabolic syndrome using ATP-derived definitions and its relation to insulin-resistance in a cohort of Italian outpatient children. J Endocrinol Invest 2010;33:806-9.
17. D'Adamo E, Marcovecchio ML, Giannini C, *et al*. The possible role of liver steatosis in defining metabolic syndrome in prepubertal children. Metabolism 2010;59:671-6.
18. Lafortuna CL, Adorni F, Agosti F, De Col A, Sievert K, Siegfried W, Sartorio A. Prevalence of the metabolic syndrome among extremely obese adolescents in Italy and Germany. Diabetes Res Clin Pract 2010;88:14-21.
19. Calcaterra V, Muratori T, Klersy C, *et al.* Early-onset metabolic syndrome in prepubertal obese children and the possible role of alanine aminotransferase as marker of metabolic syndrome. Ann Nutr Metab 2011;58:307-14.
20. Pacifico L, Anania C, Osborn JF, *et al.* Low 25(OH)D3 levels are associated with total adiposity, metabolic syndrome, and hypertension in Caucasian children and adolescents. Eur J Endocrinol 2011;165:603-11.
21. Brufani C, Fintini D, Giordano U, *et al.* Metabolic syndrome in Italian obese children and adolescents: Stronger association with central depot than with insulin sensitivity and birth weight. Int J Hypertens 2011;22:257-68.
22. Zimmet P, Alberti KG, Kaufman F, *et al.*; IDF Consensus Groupì The metabolic syndrome in children and adolescents. Lancet 2007;69:2059-61.
23. Noto D, Niglio T, Cefalu AB, *et al.* Obesity and the metabolic syndrome in a student cohort from Southern Italy. Nutr Metab Cardiovasc Dis 2009;19:620-5.
24. Schwimmer JB, Pardee PE, Lavine JE, Blumkin AK, Cook SìCardiovascular risk factors and the metabolic syndrome in pediatric nonalcoholic fatty liver disease. Circulation 2008;118:277-83.
25. Pacifico L, Nobili V, Anania C, *et al.* Pediatric nonalcoholic fatty liver disease, metabolic syndrome and cardiovascular risk. World J Gastroenterol 2011;14:3082-92.
26. Alisi Aì Cianfarani S, Manco M, *et al.* Non-alcoholic fatty liver disease and metabolic syndrome in adolescents: pathogenetic role of genetic background and intrauterine environment. Ann Med 2012;44:29-40.
27. American Diabetes Association: Type 2 diabetes in children and adolescents. Pediatrics 2000;105:671-80.
28. Tandy A, Levitsky LL. Type 2 diabetes: an epidemic disease in childhood. Curr Opinion in Pediatr 2003;15:411-5.
29. Kitagawa T, Owada M, Urakami T, *et al.* Increased incidence of non-insulin dependent diabetes mellitus among Japanese school children correlates with an increased intake of animal protein and fat. Clin Pediatr 1998;37:111-6.
30. Fagot-Campagna A. Emergence of type 2 diabetes mellitus in children: epidemiological evidence. J Pediatr Endocrinol Metab 2000;13(Suppl 6):1395-402.
31. Ortega-Ridriguez E, Levy-Marchal C, Tubiana N, *et al.* Emergence of type 2 diabetes in an hospital based cohort of children with diabtes mellitus. Diab Metabol 2001;27:574-8.
32. Wiegand S, Maikowski U, Blankenstein O, *et al.* Type 2 diabetes and impaired glucose tolerance in European children and adolescents with obesity – a problem that is no lomger restrictes to minority groups. Eur J Endocrinol 2004;151:199-206.
33. Schoeber R, Nachbauer E, Waldhor T. Type 2 diabetes mellitus is rare but not absent in children under 15 years of age in Austria. Eur J Pediatr 2003;162:850-2.
34. Ehtisham S, Hattersley AT, Dunger DB, *et al.* First UK survey of paediatric type 2 diabetes and MODY. Arch Dis Child 2004;89:526-9.

35. Invitti C, Gilardini L, Pontiggia B, *et al.* Period prevalence of abnormal glucose tolerance and cardiovascular risk factors among obese children attending an obesity centre in Italy. Nutr Metab Cardiovasc Dis 2006;16:256-62.

36. Valerio G, Licenziati MR, Iannuzzi A, *et al.* Insulin resistance and impaired glucose tolerance in obese children and adolescents from Southern Italy. Nutr Metab Cardiovasc Dis 2006;16:279-84.

37. Grandone A, Amato A, Luongo C, *et al.* High-normal fasting glucose levels are associated with increased prevalence of impaired glucose tolerance in obese children. J Endocrinol Invest 2008;31:1098-102.

38. Cambuli VM, Incani M, Pilia S, *et al.* Oral glucose tolerance test in Italian overweight/obese children and adolescents results in a very high prevalence of impaired fasting glycaemia, but not of diabetes. Diabetes Metab Res Rev 2009;25:528-34.

39. Brufani C, Ciampalini P, Grossi A, *et al.* Glucose tolerance status in 510 children and adolescents attending an obesity clinic in Central Italy. Pediatr Diabetes 2010;11:47-54.

40. Maffeis C, Pinelli L, Brambilla P, *et al.* Fasting plasma glucose (FPG) and the risk of impaired glucose tolerance in obese children and adolescents. Obesity 2010;18:1437-42.

41. Iafusco D, Cerutti F, Cardella F, *et al.* Il registro per il diabete tipo 2 (T"DM) in età pediatrica: risultati preliminari. S.I.E.D.P. News 2005;8(Suppl 1):142.

42. Hillier TA, Pedula KL. Complications in Young Adults With Early-Onset Type 2 Diabetes: Losing the relative protection of youth. Diabetes Care 2003;26:2999-3005.

43. Eppens MC, Craig ME, Cusumano J, *et al.* Prevalence of diabetes complications in adolescents with type 2 compared with type 1 diabetes. Diabetes Care 2006;29:1300-6.

44. Pinhas-Hamiel O, Zeitler P. Acute and chronic complications of type 2 diabetes mellitus in children and adolescents. Lancet 369:1823–1831; 2007.

45. Cerutti F, Rabbia F, Rabbone I, *et al.* Impairment of cardiovascular autonomic pattern in obese adolescents with type 2 diabetes mellitus. J Endocrinol Invest 2010;20:266-75.

46. American Diabetes Association: Type 2 diabetes in children and adolescents. Pediatrics 2000; 105:671-80.

47. Rosenbloom ZT. Type 2 diabetes in the young. The evolving epidemic. Diabetes Care 2004;27: 998-1010.

48. Maffeis C, Banzato C, Talamini G; Obesity Study Group of the Italian Society of Pediatric Endocrinology and Diabetology. Waist-to-height ratio, a useful index to identify high metabolic risk in overweight children. J Pediatr 2008;152:207-13.

49. Gallardo TV, Avila AA, Unuane MN, *et al.* fasting glucose versus glucose tolerance test for detecting glucose intolerance in obese children. Rev Med Chil 2006;134:1142-52.

50. Matsuda M, DeFronzo AA. Insulin sensitivity indices obtained from oral glucose tolerance testing: comparison with euglycemic insulin clamp. Diabetes Care 1999;22:1462-70.

51. Soonthornpun S, Setasuban W, Thamprasit A, *et al.* A novel insulin sensitivity index derived from oral glucose tolerance test. J Clin Endocrinol Metab 2003;88:1019-23.

52. Guzzaloni G, Grugni G, Mazzilli G, *et al.* Comparison between β-cell function and insulin resistance indexes in prepubertal and pubertal obese children. Metabolism 2002;51:1011-6.

53. Yeckel CW, Taksali SE, Dziura J, *et al.* The normal glucose tolerance continuum in obese youth: evidence for impairment in β-cell function independent of insulin resistance. J Clin Endocrinol Metab 2005;90:747-54.

54. Pacini G. The hyperbolic equilibrium between insulin sensitivity and secretion. Nutr Metab Cardiovasc Dis 2006;16:22-7.

55. D'Adamo E, Caprio S. Type 2 diabetes in youth: epidemiology and pathophysiology. Diabetes Care 2011;34(Suppl 2):S161-5.

56. Srinivasan S, Ambler GR, Baur LA, *et al.* Randomized, controlled trial of metformin for obesity and insulin resistance in children and adolescents: improvement in body composition and fasting insulin. J Clin Endocrinol Metab 2006;91:2074-80.

57. Burgert TS, Duran EJ, Goldberg-Gell R, *et al.* Short-term metabolic and cardiovascular effects of metformin in markedly obese adolescents with normal glucose tolerance. Pediatr Diabetes 2008;9:567-76.

58. Love-Osborne K, Sheeder J, Zeitler P. Addition of metformin to a lifestyle modification program in adolescents with insulin resistance. J Pediatr 2008;152:817-22.

59. Park MH, Kinra S, Ward KJ, *et al.* Metformin for obesity in children and a.dolescents: a systematic review. Diabetes Care 2009;32:1743-5.

60. Wald AB, Uli NK. Pharmacotherapy in pediatric obesity: Current agents and future directions. Rev Endocr Metab Disord 2010;10:205-14.

6

Mortalità nel diabete mellito tipo 1

G. Bruno, C. Amione, M. Tricarico, R. Gnavi

Il diabete mellito tipo 1 è in progressivo aumento a livello mondiale e rappresenta una delle principali malattie croniche dell'età giovanile. Diversi studi hanno segnalato come la comparsa della malattia in giovane età incrementi il rischio di mortalità precoce rispetto alle persone non diabetiche di pari età e sesso[1-8]. Mentre la mortalità a lungo termine è attribuibile a complicanze renali e cardiovascolari, la mortalità precoce è generalmente secondaria a complicanze acute correlate a difficoltà gestionali e, quindi, indicatore di inadeguata qualità dell'assistenza[9]. Dati internazionali segnalano come ci sia ancora un eccesso di mortalità rispetto ai non diabetici di pari età e sesso, sia a breve sia a lungo termine. L'eccesso è espresso come rapporto standardizzato di mortalità (SMR), cioè il rapporto tra morti osservate e morti attese, calcolate applicando alla popolazione studiata i tassi di mortalità età e sesso-specifici della popolazione di riferimento. L'SMR elimina le distorsioni dovute a differenze di età e sesso delle diverse popolazioni e permette di effettuare confronti sia tra le popolazioni sia in tempi diversi.

DATI INTERNAZIONALI

Il dato più solido in termini numerici è quello fornito dalla Finlandia, dove un recente e ampio studio ha analizzato la mortalità nei diabetici tipo 1 con diagnosi in età <30 anni nel periodo 1970-1999, reclutati dal registro nazionale (n=17.306, 10.492 con esordio nell'età 0-14 e 6814 nell'età 15-29 anni, per un totale di 370.773 anni-persona di follow-up)[10]. La mortalità è risultata essere circa tre volte superiore rispetto alla popolazione non diabetica di pari età e sesso. Infatti, l'SMR è pari a 3,6 (IC 95 % 3,3-3,9) nei diabetici con esordio di malattia nell'età 0-14 anni e 2.8 (IC 95% 2,6-3,0) in quelli con esordio nell'età 15-29 anni.

L'andamento nel tempo del rischio cumulativo di morte entro i 20 anni dalla diagnosi di diabete è migliorato solo nei diabetici con esordio entro i 14 anni, mentre in quelli con esordio nell'età 15-29 anni è addirittura in aumento. Infatti, nei primi si è registrata una riduzione del rischio cumulativo per periodo di esordio (1970-74, 1975-79, 1980-84 e 1985-89): 4,7%, 4,3%, 3,6%, 2,7%, mentre nei diabetici con esordio nell'età 15-29 anni il rischio cumulativo è aumentato nel tempo: 4,4%, 5,9%, 6,5% e 7,9%.

Negativo è anche il dato relativo alla mortalità per complicanze acute del diabete, con un aumento non statisticamente significativo nei diabetici con esordio in età 0-14, da 2,1 a 4,1/10.000 anni-persona; nella coorte con esordio nel periodo più recente (1985-89) le complicanze acute hanno rappresentato il 29% delle cause di morte. Ancora più preoccupante è l'andamento nei diabetici con esordio nell'età 15-29 anni, nei quali l'incremento è statisticamente significativo, da 0.5 a 5,0/10,000 anni-persona. La mortalità per complicanze croniche si è ridotta nel tempo nei diabetici con diagnosi nell'età 0-14 anni, da 10/10.000 nel periodo 1970-74 a 2,2/10.000 anni-persona nel periodo 1985-

89, mentre nei diabetici con esordio nell'età 15-29 anni è rimasta sostanzialmente stabile (da 13,8 a 10,0/10.000 anni-persona).

Questi dati mostrano come anche in una nazione dove l'incidenza di diabete tipo 1 è molto alta e l'attenzione alla qualità della cura e al monitoraggio dei dati epidemiologici sia ben consolidato, i diabetici tipo 1 presentino ancora un eccesso di rischio associato alla malattia. Questo dato è particolarmente evidente nei diabetici con esordio della malattia in età giovanile, a suggerire una maggior complessità di gestione rispetto ai bambini.

DATI NAZIONALI

Gli studi epidemiologici volti a valutare la mortalità nel diabete mellito tipo 1 in Italia sono limitati. La difficoltà è data dalla relativamente bassa incidenza della malattia in Italia (7-10/100,000 anni-persona) e quindi dalla limitata numerosità dei casi su cui basare le analisi. La presenza di registri di incidenza del diabete tipo 1 è sicuramente una condizione favorente. Recentemente abbiamo stimato la mortalità nella coorte incidente di diabetici tipo 1 del registro di popolazione della Provincia di Torino[11] (Tab. 6.I). Lo studio è stato condotto utilizzando due coorti:

– la coorte ospedaliera dei bambini di età 0-14 anni incidenti nel periodo 1974-1983, del Servizio di Diabetologia dell'Ospedale Regina Margherita (n=157, completezza del 95%);
– la coorte di popolazione dei casi incidenti nell'età 0-29 anni, nel periodo 1984-2000 (n=1056, completezza 99% nell'età 0-14 anni; 97% nell'età 15-29 anni).

La base dello studio è quindi costituita da 1213 casi incidenti nel periodo 1974-2000 (677 di età 0-14 anni e 536 di età 15-29 anni all'esordio). Il follow-up dello stato in vita è stato aggiornato al 31 dicembre 2003, tramite i comuni di residenza, le schede di dimissione ospedaliera e le autopsie (solo 3 pazienti sono risultati persi al follow-up). Durante un follow-up medio di 15,8 anni (range 1,96-29,9) si sono verificati 19 decessi rispetto ai 9,54 attesi nella popolazione non diabetica di pari età, con un tasso di mortalità di 1,19/1000 anni-persona (IC 95% 0,76-1,87). L'SMR rispetto alla popolazione italiana - considerando età, sesso e periodo di calendario - è risultato essere pari 1,96 (1,25-3,08), simile nei soggetti con esordio in età infantile (SMR 1,84) e adulta (SMR 2,06). Tra le cause di decesso potenzialmente prevenibili sono da segnalare 2 casi di insufficienza renale terminale, 3 chetoacidosi, 1 coma ipoglicemico, 1 arresto cardio-respiratorio (ipoglicemia?). In conclusione, lo studio, seppur basato su un numero limitato di casi e una durata di malattia relativamente breve, dimostra come la mortalità nei diabetici tipo 1 sia maggiore rispetto a quella della popolazione generale di pari età e sesso e di entità comparabile a quella registrata nei paesi Nord-Europei. Il monitoraggio di questi eventi, tuttavia, - in larga parte prevenibili e indicatori della qualità della cura erogata - deve essere considerato un obiettivo prioritario della ricerca diabetologica.

Un altro dato italiano deriva nuovamente dall'area di Torino[12]; in questo caso, però, la popolazione in studio è costituita da casi prevalenti, identificati tramite l'archivio delle esenzioni per patologia e priva, quindi, dell'informazione relativa alla durata di malattia. Sono stati analizzati i residenti nella città di Torino, iscritti al registro nel periodo 1991-99, di età superiore a 20 anni e con età all'esordio <35 anni. La limitazione relativa all'età è legata al fatto che i dati riportati sono estratti da uno studio il cui principale obiettivo era la valutazione delle differenze di mortalità per titolo di studio, per cui era necessario adottare un livello di età che consentisse a tutti di raggiungere almeno un titolo di scuola media superiore. La limitazione alla sola città di Torino, invece, è legata alla possibilità di appaiare i dati dell'archivio regionale dei diabetici all'archivio dello Studio Longi-

Tab. 6.I Mortalità nel registro di diabete tipo 1 della Provincia di Torino (Bruno G. *et al.*[11])

	Casi incidenti n.	Morti osservate n.	Morti attese n.	SMR (IC 95%)	Mortalità/1000 anni-persona
Sesso					
– Maschi	688	13	7.59	1.71 (0.99-2.95)	0.82 (0.41-1.64)
– Femmine	522	6	2.09	2.86 (1.29-6.37)	1.77 (0.98-3.20)
Età all'esordio (anni)					
– 0-4	156	1	0.82	1.21 (0.17-8.61)	0.42 (0.06-2.97)
– 5-9	240	5	1.35	3.71 (1.54-8.91)	1.48 (0.62-3.55)
– 10-14	281	2	2.18	0.91 (0.23-3.66)	0.50 (0.13-2.01)
– 15-19	185	4	1.70	2.35 (0.88-6.27)	1.70 (0.64-4.53)
– 20-24	186	3	1.76	1.70 (0.55-5.28)	1.44 (0.47-4.48)
– 25-29	162	4	1.87	2.14 (0.80-5.71)	2.42 (0.84-5.98)
– 0-14	677	8	4.36	1.84 (0.92-3.67)	1.84 (0.92-3.67)
– 15-29	533	11	5.33	2.06 (1.14-3.73)	2.06 (1.14-3.73)
Anno di esordio					
– 1974-1983	157	6	2.16	2.77 (1.25-6.17)	1.55 (0.70-3.40)
– 1984-1991	495	12	5.42	2.22 (1.26-3.90)	1.54 (0.87-2.71)
– 1992-2000	558	1	2.10	0.48 (0.07-3.38)	0.23 (0.03-1.65)
Durata (anni)					
– <5	121	3	0.18	16.71 (5.39-51.82)	6.29(2.03-19.51)
– 5-9	311	4	1.07	3.75 (1.40-9.98)	1.69 (0.63-4.50)
– 10-14	320	4	2.47	1.62 (0.61-4.31)	1.01 (0.38-2.67)
– 15-29	458	8	5.97	1.34 (0.67-2.68)	0.88 (0.44-1.75)

tudinale Torinese, un database dinamico della popolazione residente in Torino, il cui fulcro è costituito dall'anagrafe comunale e che include anche il registro delle cause di morte, non disponibile invece per l'intera regione. In questo modo è stato possibile portare a termine un follow-up di mortalità per tutti i pazienti diabetici iscritti all'archivio delle esenzioni e confrontare i risultati con quelli della popolazione generale non diabetica. L'informazione sulla causa di morte è quella riportata come causa principale sui certificati ISTAT, classificata sulla base dell'ICD9 in neoplasie (140-239), diabete (250), malattie dell'apparato circolatorio (390-459), ulteriormente suddivise in malattie coronariche (410-414) e vasculopatie cerebrali (430-438), malattie dell'apparato respiratorio (460-519), cause accidentali (E800-E999). Gli SMR sono stati calcolati utilizzando i tassi di mortalità età ed area di nascita-specifici della popolazione non diabetica delle singole cause di morte considerate. Anche in questo studio è emerso un eccesso di mortalità nei diabetici rispetto ai non diabetici, che è raddoppiato nei maschi e addirittura triplicato nelle femmine (Tab. 6.II). Le malattie cardiovascolari rappresentano la principale causa di morte.

BIBLIOGRAFIA

1. Laron-Kenet T, Shamis I, Weitzman S, *et al*. Mortality of patients with childhood onset (0-17 years) Type I diabetes in Israel: a population-based study. Diabetologia 2001;44(Suppl 3):B81-6.
2. Dahlquist G, Kallen B. Mortality in childhood-onset type 1 diabetes: a population-based study. Diabetes Care 2005;28:2384-7.
3. Podar T, Solntsev A, Reunanen A, *et al*. Mortality in patients with childhood-onset type 1 diabetes in Finland, Estonia, and Lithuania: follow-up of nationwide cohorts. Diabetes Care 2000;23:290-4.
4. Sartor G, Dahlquist G. Short-term mortality in childhood onset insulin-dependent diabetes mel-

Tab. 6.II Numero di decessi, Rapporti Standardizzati di Mortalità (SMR) e Intervalli Confidenza al 95% in pazienti con diabete tipo 1 confrontati con la popolazione non diabetica per sesso e causa di morte; Torino; 1991-1999 (Gnavi R. *et al*.[12]).

	Popolazione con diabete tipo 1		
	N. di decessi	**SMR**	**IC 95%**
Uomini			
Tutte le cause	76	1,98	(156 - 247)
Tumori	11	0,74	(37 - 133)
Malattie app. circolatorio	23	1,97	(125 - 296)
malattia coronarica	6	2,15	(78 - 468)
vasculopatia cerebrale	7	2,54	(102 - 523)
Diabete	24		
Malattie app. respiratorio	1	0.55	(1 - 309)
Cause accidentali	2	70	(8 - 253)
Donne			
Tutte le cause	65	336	(259 - 428)
Tumori	7	88	(35 - 180)
Malattie app. circolatorio	22	370	(232 - 560)
Malattia coronarica	9	1167	(533 - 2.216)
Vasculopatia cerebrale	2	97	(11 - 351)
Diabete	22	9646	(6043 - 14.605)
Malattie app. respiratorio	4	523	(141 - 1339)
Cause accidentali	1	93	(1 - 517)

litus: a high frequency of unexpected deaths in bed. Diabet Med 1995;12:607-11.

5. Nishimura R, LaPorte RE, Dorman JS, *et al*. Mortality trends in type 1 diabetes. The Allegheny County (Pennsylvania) Registry 1965-1999. Diabetes Care 2001;24:801-2.
6. DiLiberti JH, Lorenz RA. Long-term trends in childhood diabetes mortality: 1968-1998. Diabetes Care 2001;24:1348-52.
7. Skrivarhaug T, Bangstad HJ, Stene LC, *et al*. Long-term mortality in a nationwide cohort of childhood-onset type 1 diabetic patients in Norway. Diabetologia 2006;49:298-305.
8. Soedamah-Muthu SS, Fuller JH, Mulnier HE, *et al*. All-cause mortality rates in patients with type 1 diabetes mellitus compared with a non-diabetic population from the UK general practice research database, 1992-1999. Diabetologia 2006;49:660-6.
9. Henriksen OM, Roder ME, Prahl JB, *et al*. Diabetic ketoacidosis in Denmark Incidence and mortality estimated from public health registries. Diabetes Res Clin Pract 2007;76:51-6.
10. Harjutsalo V, Forsblom C, Groop P-H. Time trends in mortality in patients with type 1 diabetes: nationwide population based cohort study. BMJ 2011;343:d5364 doi: 10.1136/bmj.d5364.
11. Bruno G, Cerutti F, Merletti F, *et al*.; Piedmont Study Group for Diabetes Epidemiology. Short-term mortality risk in children and young adults with type 1 diabetes: the population-based Registry of the Province of Torino, Italy. Nutr Metab Cardiovas 2009;19:340-4.
12. Gnavi R, Petrelli A, Demaria M, *et al*. Mortality and educational level among diabetic and non-diabetic population in the Turin Longitudinal Study: a 9-year follow-up. Int J Epidemiol 2004;33:864-71.

7

Trapianto di pancreas e trapianto di isole: l'esperienza in Italia

P. Marchetti, P. Fornengo

TRAPIANTO DI PANCREAS

Il trapianto di pancreas è la procedura chirurgica che consente di impiantare il pancreas ottenuto da un donatore di organi in un paziente diabetico. Sono possibili diverse opzioni: il trapianto combinato di pancreas e rene (con il rene che può provenire da donatore cadavere o da donatore vivente), quello di pancreas dopo rene, e il trapianto di pancreas isolato.

La Società Italiana di Diabetologia (SID) e l'Associazione Medici Diabetologi (AMD) hanno recentemente definito le indicazioni al trapianto di pancreas nelle sue varie modalità[1]. Il trapianto di pancreas e rene è consigliabile, dopo esclusione della presenza di controindicazioni, nei pazienti diabetici di tipo 1 e insufficienza renale cronica (in fase di trattamento dialitico o in fase predialitica); tale trapianto ha effetti positivi sulla spettanza di vita dei pazienti e può contribuire a rallentare la progressione delle complicanze vascolari croniche del diabete. Il trapianto di pancreas dopo rene può essere preso in considerazione nei pazienti diabetici di tipo 1 portatori di trapianto di rene funzionante, in presenza delle indicazioni previste per il trapianto di pancreas isolato. Quest'ultimo può essere preso in considerazione, dopo esclusione della presenza di controindicazioni e verifica di una funzione renale adeguatamente conservata (filtrato glomerulare >50/60 ml/min), nei pazienti diabetici di tipo 1 con grave instabilità glicemica e/o complicanze croniche in evoluzione; tale trapianto ha effetti positivi sulle complicanze acute del diabete e può contribuire a rallentare la progressione delle complicanze vascolari croniche della malattia.

Peraltro, e a completamento di quanto indicato nei succitati Standard Italiani per la Cura del Diabete Mellito proposti da AMD e SID, si segnala come quasi il 10% dei trapianti di pancreas avvenga in pazienti con diabete di tipo 2, con risultati analoghi a quelli riportati per i soggetti con diabete di tipo 1[2].

I primi trapianti di pancreas in Italia sono stati eseguiti a metà degli anni '80, e attualmente sono 13 i centri autorizzati a eseguire tale procedura (Tab. 7.I). Dal 1992 il Centro Nazionale Trapianti[3] raccoglie i dati relativi a questa tipologia di intervento, e le informazioni disponibili evidenziano che nel nostro paese sono stati circa 1000 i trapianti di pancreas eseguiti. La Tabella 7.II riporta l'andamento del numero di tali trapianti fino al settembre 2011, suddividendo le procedure in trapianto di pancreas e rene (che rappresenta la maggior proporzione) e trapianto pancreas solitario (che comprende pancreas dopo rene e pancreas isolato). Si fa notare come la tabella 7.II identifichi anche i trapianti di isole pancreatiche (che dal 2004 devono essere segnalati al Centro Nazionale Trapianti), di cui si tratta in dettaglio in altra parte di questo articolo. È doveroso peraltro sottolineare che negli ultimi 2-3 anni il numero dei trapianti di pancreas eseguiti in

Tab. 7.I Lista dei centri italiani autorizzati al trapianto di pancreas.

Regione	ASL	Sede
Emilia Romagna	Parma	Azienda Ospedaliera di Parma
Friuli Venezia Giulia	Medio Friuli	Azienda Ospedaliera S. M. Misericordia
Lazio	RM/A	Policlinico Umberto I
Lazio	RM/D	Azienda Ospedaliera S. Camillo - Forlanini
Liguria	Genovese	Azienda Ospedaliera Ospedale S. Martino
Lombardia	ASL Milano	Ospedale Niguarda
Lombardia	ASL Milano	Ospedale San Raffaele
Lombardia	ASL Provincia di Bergamo	Ospedali Riuniti Bergamo
Piemonte	Torino 1	Ospedale S. Giovanni Battista Molinette
Sicilia	Catania	Azienda Policlinico Università di Catania
Sicilia	Palermo	IS.ME.T.T.
Toscana	Pisa	Azienda Ospedaliero-Universitaria Pisana
Veneto	Padova	Azienda Ospedaliera di Padova

Italia si è ridotto (Tab. 7.II). Mentre una discussione approfondita di questa problematica esula dalle finalità del presente articolo, si ritiene opportuno precisare che un fattore limitante appare l'incremento dell'età media dei donatori, oramai ampiamente sopra i 60 anni. Infatti, il pancreas viene considerato utilizzabile per scopo trapianto solo se il donatore è di età inferiore ai 45-50 anni.

I risultati della letteratura internazionale indicano che la sopravvivenza dei pazienti in caso di trapianto combinato pancreas e rene, pancreas dopo rene o pancreas isolato è rispettivamente 95%, 95% e 98% a un anno dal trapianto, e 90%, 89% e 94% a tre anni[4,5]. Nelle medesime categorie, la sopravvivenza del pancreas (che equivale a una condizione di normoglicemia in assenza di terapia insulinica) è risultata 85%, 78% e 78% a un anno, e 80%, 63% e 63% a tre anni[4,5]. I risultati nazionali, sebbene pubblicati solo da alcuni centri, si collocano su livelli simili, se non migliori, rispetto a quelli riportati dalle casistiche internazionali[6,7].

Sebbene non siano disponibili (e difficilmente potranno esserlo in futuro) studi clinici prospettici randomizzati e controllati, il trapianto combinato di pancreas e rene si associa, nei soggetti con diabete di tipo 1, a miglior sopravvivenza rispetto a quella dei pazienti in lista di attesa (o comunque in trattamento dialitico) e al trapianto di rene da cadavere[4,5]. In queste categorie, i follow-up sono ragionevolmente lunghi (fino a 10 anni in alcuni casi), e quindi includono gli eventi non solo legati all'intervento chirurgico, ma anche quelli (infezioni, tumori) potenzialmente associati alla terapia immunosoppressiva. Inoltre, sono stati dimostrati gli effetti positivi di questa procedura sulle complicanze croniche del diabete[8]. Per quanto riguarda il trapianto di pancreas dopo rene e quello di pancreas isolato, tali procedure sembrano avere un effetto sostanzialmente neutro sulla sopravvivenza (in confronto ai soggetti in lista di attesa), perlomeno per i follow-up disponibili (4 anni)[5]. Peraltro, ragionevolmente ben documentati sono gli effetti positivi del trapianto di pancreas isolato sul controllo glicemico, su altri fattori di rischio per malattie cardiovascolari e, in alcuni casi, sulle complicanze croniche del diabete[9,10].

TRAPIANTO DI ISOLE

Il trapianto di isole pancreatiche è una procedura che viene eseguita in alcuni centri ormai da più di 20 anni, e nel mondo sono oltre 1000 i pazienti trattati[11]. I centri in Italia con maggiore esperienza sono riportati nella Tabella 7.III. L'intervento consiste generalmente in un'infusione transepatica percutanea di

Tab. 7.II Trapianti di pancreas in Italia.

Anno	Rene-pancreas	Pancreas	Isole	Altre combinazioni
1992	19	19	-	-
1993	13	13	-	-
1994	22	-	-	-
1995	19	1	-	-
1996	26	1	-	-
1997	25	4	-	-
1998	44	7	-	-
1999	35	-	-	-
2000	42	1	-	-
2001	61	15	-	-
2002	50	24	3	-
2003	53	23	1	-
2004	55	39	14	1
2005	53	31	25	3
2006	63	24	12	3
2007	58	19	7	-
2008	47	12	8	2
2009	58	12	16	2
2010	27	16	4	-
2011*	37	19	4	-

Fonte Dati: CIR – Centro Nazionale Trapianti (*dati preliminari al 30 settembre 2011).

isole pancreatiche estratte dalla componente esocrina e purificate; talvolta, ma assai più raramente, sono state eseguite infusioni in altre sedi (milza, muscolo scheletrico, cavità addominale)[11]. Il trapianto di isole viene eseguito in anestesia locale ed è facilmente ripetibile nello stesso ricevente[12]. Per tali motivi tale procedura potrebbe rappresentare un'alternativa al trapianto di pancreas[13].

Il trapianto d'isole rappresenta una cura per il diabete tipo 1 con grandi potenzialità, ma permangono ancora alcuni ostacoli importanti che ne limitano l'applicazione su larga scala. Tra questi sono da considerare di primaria importanza:

– il numero limitato di organi disponibili per la purificazione di isole di Langerhans di buona qualità e in quantità sufficiente per il trapianto;
– l'elevato numero di isole necessarie per un trapianto efficace;
– la necessità di tenere i pazienti trapiantati di insule in regime d'immunosoppressione, condizione che può esporre i soggetti a un aumentato rischio d'infezioni e tumori.

I progressi in queste aree sono ostacolati dal grande numero di variabili che influenzano l'esito del trapianto d'isole e dal numero limitato di trapianti che ogni singolo centro può riuscire a effettuare.

Secondo gli Standard di Cura Italiani[1] tale procedura è in grado di consentire il conseguimento di insulino-indipendenza (anche se per periodi relativamente brevi) nella mag-

Tab. 7.III Attività di trapianto di isole in Italia.

Centro	Anno di inizio	Numero di trapianti effettuati
Ospedale San Raffaele, Milano	1989	130
Ospedale Niguarda – Cà Granda, Milano	2009	11

NB. Alcuni altri centri (Genova, Perugia, Torino, Pisa, IS.ME.T.T.), hanno occasionalmente eseguito trapianto di isole.

gioranza dei pazienti trapiantati, che pertanto mostrano diminuzione o scomparsa degli episodi di ipoglicemia e miglioramento dei profili glicemici[11-13]. Tuttavia, a oggi i risultati del trapianto di isole sono inferiori a quelli ottenuti con il trapianto di pancreas in toto. Infatti, anche ripetendo il trapianto di isole nello stesso ricevente, nonostante una buona funzione delle isole nei primi 2 anni post-infusione, la percentuale di pazienti che rimane insulino-indipendente diminuisce rapidamente nel tempo[14]. Rimane però, per almeno alcuni anni, una funzione parziale delle isole che é in grado di stabilizzare in molti casi il compenso del diabete e che può esercitare una funzione protettiva nei confronti delle complicanze croniche, per lo meno nei pazienti che hanno ricevuto un trapianto combinato di isole e rene[15,16]. Il trapianto di isole trova pertanto oggi indicazione in alternativa al trapianto di pancreas, isolato o combinato con il rene, per quei pazienti che non possono ricevere un pancreas per controindicazioni chirurgiche o che pur avendo l'indicazione clinica, rifiutino l'intervento chirurgico. È opportuno che tale procedura venga eseguita nel contesto di studi clinici controllati. Peraltro, molto promettenti sono alcuni nuovi protocolli di trattamento dei riceventi che utilizzano nuove strategie immunosoppressive[16] o farmaci attivi sul sistema delle incretine[17], che hanno permesso di prolungare nel tempo la funzione delle isole trapiantate. I risultati dovranno essere confermati in studi clinici adeguatamente pianificati.

BIBLIOGRAFIA

1. Associazione Medici Diabetologi e Società Italiana di Diabetologia. Standard italiani per la cura del diabete mellito. Edizioni Infomedica; 2010. p.61-4.
2. Orlando G, Stratta RJ, Light J. Pancreas transplantation for type 2 diabetes mellitus. Curr Opin Organ Transplant 2010, Dec 9, [Epub ahead of print].
3. www.trapianti.ministerosalute.it
4. White SA, Shaw JA, Sutherland DER. Pancreas transplantation. Lancet 2009;373:1808-17.
5. Gruessner RWG, Sutherland DER, Gruessner AC. Mortality assessment for pancreas transplant. Am J Transplant 2004;4:2018-26.
6. Secchi A, Malaise J, Caldara R; Euro-SPK Study Group. Metabolic results 3 years after simultaneous pancreas-kidney transplantation. Nephrol Dial Transplant 2005;20(Suppl 2):18-24.
7. Boggi U, Signori S, Vistoli F, *et al*. Current perspectives on laparoscopic robot-assisted pancreas and pancreas-kidney transplantation. Rev Diabet Stud 2011;8:28-34.
8. Gremizzi C, Vergani A, Paloschi V, *et al*. Impact of pancreas transplantation on type 1 diabetes-related complications. Curr Opin Organ Transplant 2010;15:119-23.
9. Coppelli A, Giannarelli R, Mariotti R, *et al*. Pancreas transplant alone determines early improvement of cardiovascular risk factors and cardiac function in type 1 diabetic patients. Transplantation 2003;76:974-6.
10. Giannarelli R, Coppelli A, Sartini MS, *et al*. Pancreas transplant alone has beneficial effects on retinopathy in type 1 diabetic patients. Diabetologia 2006;49:2977-82.
11. Bertuzzi F, Marzorati S, Secchi A. Islet cell transplantation. Curr Mol Med 2006;6:369-74.
12. Ichii H, Ricordi C. Current status of islet cell transplantation. J Hepatobiliary Pancreat Surg 2009;16:101-12.
13. Lakey JR, Mirbolooki M, Shapiro AM. Current status of clinical islet cell transplantation. Methods Mol Biol 2006;333:47-104.
14. Alejandro R, Barton FB, Hering BJ, *et al.*; Collaborative Islet Transplant Registry Investigators. 2008 update from the Collaborative Islet Transplant Registry. Transplantation 2008;86:1783-8.
15. Warnock GL, Thompson DM, Meloche RM, *et al*. A multiyear analysis of islet transplantation compared with intensive medical therapy on progression of complications in type 1 diabetes. Transplantation 2008;86:1762-6.
16. Fiorina P, Gremizzi C, Maffi P, *et al.* Islet transplantation is associated with an improvement of cardiovascular function in type 1 diabetic kidney transplant patients. Diabetes Care 2005;28:1358-65.
17. Froud T, Faradji RN, Pileggi A, *et al*. The use of exenatide in islet transplant recipients with chronic allograft dysfunction: safety, efficacy, and metabolic effects. Transplantation 2008;86:36-45.

8

Prevalenza delle alterazioni glicemiche

R. Miccoli, M. Comassi, C. Bianchi

Secondo i dati dell'*International Diabetes Federation*, la prevalenza mondiale di diabete mellito fra i soggetti di età adulta (20-79 anni), è pari al 6,4%, con un numero totale di persone colpite di 366 milioni che, nel 2030, si attesteranno, in base alle previsioni, a 552 milioni con un tasso globale di prevalenza del 7,7%. È quindi previsto che l'incidenza di diabete continui a crescere rapidamente, e che l'impatto di questa malattia, in modo sempre più stringente, condizionerà sia l'organizzazione sanitaria sia quella sociale a livello globale[1].

PREVALENZA E INCIDENZA DEL DIABETE

I dati di prevalenza del diabete disponibili in Italia derivano da fonti informative tra loro differenti soprattutto per caratteristiche metodologiche di raccolta delle informazioni. In generale mancano gli studi epidemiologici su scala nazionale finalizzati alla costituzione di registri di malattia, dato purtroppo comune ad altre patologie croniche. I dati recenti disponibili, infatti, sono desunti da studi di coorte o derivano da fonti informative di tipo amministrativo, che attraverso procedure di verifica dei casi affetti dalla malattia permettono la stima di alcune caratteristiche epidemiologiche in grado di descrivere la popolazione adulta affetta da diabete.

Le fonti ufficiali del Ministero della Salute sono costituite sia dai dati di monitoraggio annuale dello stato di salute della popolazione condotto dall'ISTAT, sia dal sistema di sorveglianza PASSI (Progressi delle Aziende Sanitarie per la Salute in Italia)[2,3]. L'ISTAT utilizzando un set di indicatori costruiti sulla base delle informazioni raccolte nell'indagine multiscopo sulle famiglie "Aspetti della vita quotidiana", mediante l'impiego di un questionario cartaceo o intervista faccia a faccia, ha rilevato alla fine degli anni '80 una prevalenza del diabete noto del 2,5%. Secondo i dati ISTAT 2010 sono affetti da diabete il 4,9% degli italiani (5,2% donne e 4,5% uomini), pari a 2.960.000 individui su un numero complessivo di residenti di oltre 60 milioni. I valori standardizzati, che tengono della composizione per età e sesso indicano un incremento del tasso di prevalenza del 60% (dal 3,9% nel 2001 al 4,5% nel 2010)[2,4,5].

Un'altra rilevante fonte di informazioni sulla malattia diabetica è costituita dall'Osservatorio ARNO, relativi a un campione complessivo della popolazione di quasi 10 milioni di soggetti afferenti a 32 ASL sparse sul territorio nazionale. I dati del 2010 dimostrano, sulla base di varie fonti informative (dati di consumo di farmaci, registro delle esenzioni per patologia e schede di dimissione ospedaliera), che oltre 3,5 milioni di italiani sono affetti da diabete, con un tasso di prevalenza totale pari al 5,8% (quasi un punto percentuale in più rispetto ai dati ISTAT) (Tab. 8.I). Dallo stesso registro è altresì emersa una frequenza di diabete negli uomini e nelle donne pari a 6,1% e 5,5% rispettivamente, con una differenza tra i due

Tab. 8.I Prevalenza del diabete in Italia nell'anno 2010: dati dell'annuario statistico ISTAT e dell'Osservatorio ARNO.

	ISTAT		ARNO	
Prevalenza (%)	4,9		5,8	
M/F (%)	46/54		51/49	
Prevalenza per classi di età	**Anni**	**%**	**Anni**	**%**
	0-19	0,5	0-19	0,2
	20-34	0,5	20-34	0,6
	34-54	1,9	35-49	1,8
	55-64	7,5	50-64	7,3
	65-74	12,3	65-79	17
	≥75	19,5	≥80	15,4

gruppi del 10%. Questa differenza è emersa a partire dal 2000 e si è mantenuta inalterata nel corso del decennio successivo[6]. Tale tendenza è confermata anche da uno studio condotto nella regione Veneto fra il 2001 e il 2004, che ha evidenziato un aumento del tasso di prevalenza standardizzata dal 3,9% al 4,35% nei soggetti di sesso maschile e dal 3,47% al 3,76% nelle femmine[16]. Tale differenza nei tassi di prevalenza riflette certamente le diverse metodologie di raccolta dei dati impiegata in queste indagini. Un tasso di prevalenza ancora più elevato più alto è stato registrato nell'ambito del Progetto Cuore, a cura dell'Istituto Superiore di Sanità. Da questa base di dati, risulta che in Italia il 10% degli uomini e il 7% delle donne sarebbe affetto da diabete[7].

Dalla database dei medici di medicina generale afferenti al progetto *Health Search*, che comprende circa 1.500.000 pazienti, provenienti da tutte le regioni Italiane eccetto Molise e Valle d'Aosta, sono stati ricavati i dati relativi al diabete. Fra il 2003 e il 2009, è emerso un trend crescente di prevalenza dal 4,8% al 6,6%. Le stime sono risultate più elevate nei maschi (5,2% nel 2003 *vs* 7,2% nel 2009) rispetto alle femmine (4,5% nel 2003 *vs* 6,0% nel 2009) e hanno confermato la tendenza di un gradiente Nord-Sud. Da osservare, inoltre, la riduzione di prevalenza oltre gli 85 anni, fascia di età nella quale le differenze di genere si annullano (Tab. 8.I)[8].

Per quanto riguarda la distribuzione geografica, la prevalenza maggiore si registra nelle regioni del Sud e nelle Isole, con un valore del 5,6%, seguita dal Centro con il 4,8% e dal Nord con il 4,4%[2]. Nello studio PASSI, l'analisi per macroaree geografiche evidenzia un gradiente significativo fra Nord (4%), Centro (5%) e Sud/Isole (6%). Nella provincia autonoma di Bolzano si registra il valore più basso (2%), mentre in Basilicata quello più alto (10%), con differenze statisticamente significative rispetto al valore medio del pool di ASL[3] (Fig. 8.1).

Dall'analisi dei dati ISTAT emerge inoltre, come la prevalenza di diabete aumenti con l'età fino a raggiungere il 19,8% nelle persone di età ≥75 anni. Dato confermato dall'indagine PASSI, che ha evidenziato che nella fascia 50-69 anni circa una persona su otto dichiara di avere ricevuto una diagnosi di diabete. Nell'Osservatorio ARNO i 2/3 dei casi di diabete sono collocati nella fascia di età superiore a 64 anni, 1 caso su 5 ha un'età superiore a 80 anni, mentre solo 5 casi su 100 hanno un'età inferiore a 19 anni e 20 hanno meno di 34 anni. Il 67% dei pazienti viene trattato con farmaci ipoglicemizzanti, il 10% con ipoglicemizzanti + insulina, 11% con insulina. Quest'ultima forma di terapia è

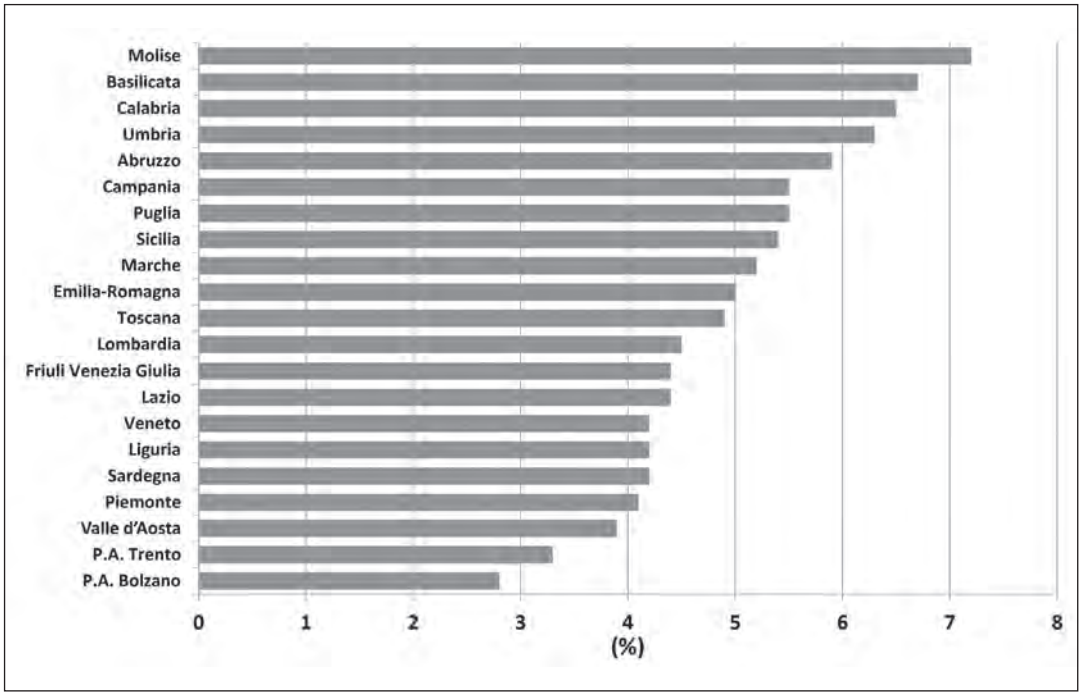


Fig. 8.1 Tassi di prevalenza del diabete in base alla distribuzione geografica.

praticata da oltre il 75% dei casi di diabete di età inferiore a 19 anni[2,3,6].

L'aumento di prevalenza di diabete mellito in relazione all'età è chiaramente emerso anche dai dati dello studio di Casale Monferrato. Infatti, nel periodo compreso fra il 1988 e il 2000, si è registrato un aumento del 44% (2,6% *vs* 3,8%) della prevalenza di diabete. Mentre prima dei 65 anni la prevalenza è aumentata da 1,1 a 1,7%, dopo i 65 anni l'incremento è risultato di maggiore entità (da 6,5 a 9,1%). Dopo gli 80 anni di età, è evidente un raddoppio del tasso di prevalenza (3,5 *vs* 7,2%)[9]. Anche dai dati della coorte originaria dell'Osservatorio ARNO, seguita per oltre 10 anni, si conferma un incremento di prevalenza pari al 69% (dal 2,8% del 1997 al 4,7% del 2010)[6]. La prevalenza risulta più alta nelle persone senza alcun titolo di studio o con la sola licenza elementare (15%), e in quelle con notevoli difficoltà economiche percepite (9%). Un'analisi multivariata, che ha tenuto conto della presenza di tutte le variabili sociodemografiche indicate, ha confermato l'associazione significativa del diabete con l'età più elevata, il basso livello di istruzione e la presenza di difficoltà economiche (Fig. 8.2)[3].

Una maggior prevalenza di diabete negli strati di popolazione a reddito più basso, così come nelle donne, è presente anche nel *Turin Study*[10]. Da rilevare che quest'ultimo dato appare in contrasto con quelli riportati in altri studi e in aree geografiche differenti. I dati di incidenza del diabete tipo 2 sono desumibili da studi condotti con varie metodologie. Il *Bruneck Study*, condotto da Bonora *et al*. su un campione di circa 1000 residenti nel comune di Brunico, è uno studio prospettico che ha riguardato soggetti di età compresa fra 40 e 79 anni, sottoposti a un carico orale di glucosio (OGTT) e rivalutati a 10 anni di distanza (1990-2000). L'incidenza di diabete tipo 2, standardizzata per età e sesso, è risultata pari a 7,6/1000 persone, senza significative differenze di genere e associata positivamente

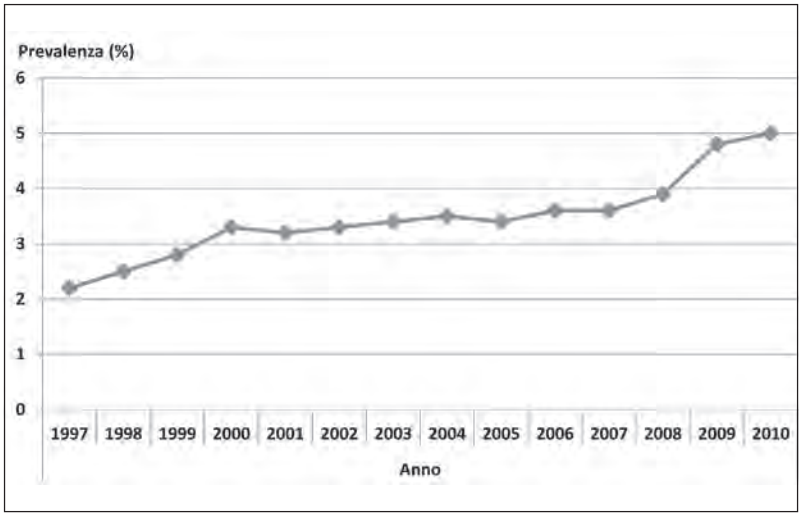


Fig. 8.2 Andamento della prevalenza del diabete in Italia nel corso degli anni (1997-2010): dati dell'Osservatorio ARNO[6].

con l'aumento di età[11]. Il *Turin Study*, condotto in una popolazione di età inferiore allo studio precedente, compresa fra i 30 e i 49 anni, ha valutato l'incidenza mediante una diversa metodologia. Infatti, i casi di diabete incidente sono stati identificati attraverso i centri diabetologici e tramite i registri di esenzione per patologia. L'incidenza del diabete mellito è risultata pari a 0,5/1000 persone/anno, doppia negli uomini rispetto alle donne (0,7/1000 persone/anno *vs* 0,3/1000 persone/anno)[10,12]. Sempre utilizzando i metodi di cattura e ricattura dei casi di diabete da fonti informative diverse sono stati prodotti i dati più recenti. Nello studio di screening del diabete FIBAR, condotto nell'area fiorentina nel periodo 2001-3003, l'incidenza del diabete tra i soggetti non diabetici (n. 2662) sottoposti a OGTT, è risultata pari a 0,4% per anno, dopo un follow-up medio di 39,6 ± 12 mesi[13]. Nella regione Veneto su una popolazione di 850.000 residenti, dal 2001 al 2004 sono stati identificati 4390 nuovi casi di diabete. L'incidenza di diabete nello stesso periodo è risultata 5,3/1000 persone/anno per gli uomini e 4,8/1000 persone/anno nelle donne, mentre l'incidenza standardizzata è risultata pari a 5,5/1000 e 5/1000 persone/anno, rispettivamente[14] (Tab. 8.II).

PREVALENZA E INCIDENZA DEL PREDIABETE

La diagnosi di diabete è preceduta da una fase asintomatica nella quale si può osservare una spiccata variabilità fenotipica delle manifestazioni associate all'alterazione dell'omeostasi glucidica. La presenza di iperglicemia a digiuno (IFG), ridotta tolleranza glucidica (IGT) o la combinazione di entrambe queste condizioni costituiscono un insieme di categorie che vanno sotto il nome di Alterazioni della Regolazione Glicemica (ARG) che dovrebbero essere considerate non solo fattori di rischio per lo sviluppo di diabete ma anche fattori associati allo sviluppo di complicanze sia macrovascolari che micro vascolari.

Secondo i dati recentemente pubblicati dall'IDF, la prevalenza mondiale di IGT si attesta al 7,8%. Approssimativamente 344 milioni di persone, con un'età compresa fra i 20 e i 79 anni, si trovano in una condizione di rischio per diabete, e malattie cardiovascolari. In Italia, sempre secondo le stime dell'IDF, ricavate da due studi non recenti[16,17,18] la prevalenza di IGT è pari a 6% con tassi superiori fra le femmine (1.549.000) rispetto ai maschi (1.105.000) e con una relazione positiva all'età[1], in accordo

Tab. 8.II Studi sull'epidemiologia del diabete e pre-diabete condotti in Italia.

Autore	Anno	Fonte dati	Soggetti (N.)	Età (anni)	Prevalenza (%)		Incidenza (1000/anno)
					Prediabete	Diabete	
Verrillo A, *et al.*[1]	1983	PB	589[a]		IGT 5,9	12,2	
Verrillo A, *et al.*[2]	1985	PB	1154[a]		IGT 6,5	6,7	
Garancini MP, *et al.* [3]	1991	FM				1,7	
Vaccaro O, *et al.*[4]	1992	FM	2958[b]			2,52	
Bruno G, *et al.*[5]	1992	FM	2069[b]			1,88 M 2,3 F	
Garancini MP, *et al.*[6]	1993	PB	2229[a]	> 40		9,4 M 11,9 F	
D'Alessandro A, *et al.*[7]	1994	FM	2917[b]			2,82	
Di Cianni G, *et al.*[8]	1994	FM	4503[b]			2,64	
Garancini MP, *et al.*[9]	1995	FM	4547[b]			3,3	
Garancini MP, *et al.*[10]	1995	PB	3097[a]	> 44	IGT (7,7 M; 8,9 F)	8,5 M 7,9 F	
Garancini MP, *et al.*[11]	1996	PB	2274[b]				2.2
Cricelli C, *et al.*[12]	2003	FM	432.747[a]	15-80+		6,45-6,76	
Gregorio F, *et al.*[13]*	2004	FM	2290[b]			4,76 M 4,03 F	
Bonora E, *et al.*[14]	2004	PB	1000[a]	40-79	IFG 8 IGT 7,8 IFG/IGT 2,1 IFG/NGT 5,9 NFG/IGT 5,7	5,5	7.6 (2000)
Valerio G, *et al.*[15]	2006	PB	150[a]	3-16	IGT 4	0	
Brocco S, *et al.*[16]	2007	FM	30.230[b] (2001) 34.620[b] (2004)			3,9 M (2000) 3,47 F (2000) 4,35 M (2004) 3,76 F (2004)	 5.5 M 5 F
Bruno G, *et al.*[17]	2008	FM	91.121[a] (1988) 87.972[a] (2000)	0-64		2,13 (1988) 3,07 (2000)	
Studio PASSI[18]*	2008	PB		18-69		5	
Gnavi R, *et al.*[19]	2008	FM	2.123.913[a]			3,93-5,55 M 3,55-4,52 F	
Gnavi R, *et al.*[20]	2008	FM	34.420[b]			4,91 M 4,68 F	
Franciosi M, *et al.*[21]	2008	PB	1377[a]	55-75	IFG 15,4 IGT 11,1 IFG/IGT 11	17,4	
Lazzeri C, *et al.*[22]*	2008	PB	25.000[a]	30-64	IFG 8,3 IFG/IGT 1,2	5,3	
Monami M, *et al.*[23]	2008	PB	3124[a]	40-75			4
Muntoni S, *et al.*[24]	2009	PB	4737[a]	20-80+	IFG 11 (12,24 M; 9,88 F)	15,07 M 12,93 F	
Cambuli VM, *et al.*[25]	2009	PB	736[a]	2-20	IFG 7,66 IGT 3,18	0,18	
VI Report Health Search[26]*	2009	FM	1.500.000[a]			4,8 (2003) 6,6 (2009)	
Annuario ISTAT[27]*	2010	PB				4,5 M 5,2 F	
Osservatorio ARNO[28]*	2011	FM	544.852[b]			5,8	

(*) Studio non indicizzato su pubmed; FM = studio derivato dall'analisi di fonti multiple; PB = studio population-based. ([a]) Popolazione generale. ([b]) Incidenza di diabete noto.

1) Verrillo A, *et al.* Diabete Metab 1983;9:9-13. 2) Verrillo A, *et al.* Diabetes Res 1985;2:301-6. 3) Garancini P, *et al.* Eur J Epidemiol 1991;7:55-63. 4) Vaccaro O, *et al.* J Clin Epidemiol 1992;45:835-9. 5) Bruno G, *et al.* Diabetologia 1992;35:851-6. 6) Garancini MP, *et al.* Diabete Metab 1993;19:116-20. 7) D'Alessandro A, *et al.* Diabete Metab 1994;20:265-70. 8) Di Cianni G, *et al.* Acta Diabetol 1994;31:87-90. 9) Garancini MP, *et al.* Acta Diabetol 1995;32:268-72. 10) Garancini MP, *et al.* Diabetologia 1995;38:306-13. 11) Garancini MP, *et al.* Diabetes Care 1996;12:1279-82. 12) Cricelli C, *et al.* JPHM 2003;25:254-7. 13) Gregorio F, *et al.* MeDia 2004;4:209-16. 14) Bonora E, *et al.* Diabetes 2004;53:1782-9. 15) Valerio G, *et al.* NMCD 2006;16:279-84. 16) Brocco S, *et al.* Cardiovasc Diabetol 2007;15:6-5. 17) Bruno G, *et al.* NMCD 2008;18:39-45. 18) http://www.epicentro.iss.it/passi. 19) Gnavi R, *et al.* Epidemiol Prev 2008;32(3 suppl):5-21. 20) Gnavi R, *et al.* NMCD 2008;18:678-82. 21) Franciosi M, *et al.* Diabetes Care 2008;28:1187-94. 22) Lazzeri C, *et al.* G It Diabetol Metab 2008;28:168-72. 23) Monami M, *et al.* Metab Clinic Exper 2008;57:387-92. 24) Muntoni S, *et al.* Acta Diabetologica 2009;46:227-31. 25) Cambuli VM, *et al.* Diab Metab Res and Rev 2009;25:528-34. 26) VI Report Health Search: http://www.healthsearch.it. 27) ISTAT. Annuario statistico italiano. 28) Osservatorio ARNO Diabete. Rapporto 2011. Volume XVII.

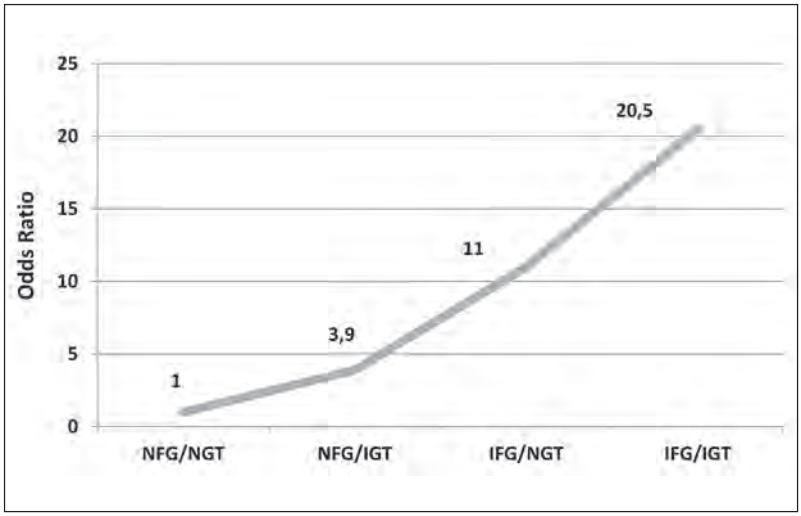


Fig. 8.3 Rischio di conversione a diabete nelle diverse classi di alterata regolazione glicemica: studio di Brunico[10].

con i dati emersi nello studio europeo DECODE[15]. Già nella metà degli anni '80, due studi condotti da Verrillo A *et al*. all'interno di una comunità rurale campana, registrava una prevalenza totale di IGT del 5,9%, con una prevalenza nelle donne più elevata del 28% rispetto agli uomini[16,17]. Studi successivi, condotti nella popolazione di Cremona, utilizzando un approccio metodologico più rigoroso, hanno evidenziato una prevalenza di IGT pari al 8,3% (7,7% fra i soggetti maschi e del 8.9% fra le femmine)[18]. Solo il *Bruneck Study*, ha fornito dati epidemiologici più completi riguardo alla prevalenza e incidenza di ARG in Italia. All'inizio dello studio, nel 1990, emerse una prevalenza di IFG pari a 8%, 7,8% di IGT e 2,1% di IFG/IGT, mentre le forme isolate di IFG e IGT erano pari a 5,9% e 5,7% dei casi, rispettivamente. Alla fine dei dieci anni di follow-up, è stato registrato un tasso di conversione a diabete pari a 7,6%, con un rischio 11 volte superiore fra i soggetti con IFG, 3,9 volte fra i soggetti IGT e 20,5 volte superiore fra coloro che presentavano la combinazione IFG/IGT[11] (Fig. 8.3).

Lo studio IGLOO, condotto nell'ambito della medicina generale, ha valutato sia la prevalenza di IGT in soggetti normali o con uno o più fattori di rischio cardiovascolare, sia l'incidenza a cinque anni di diabete mellito tipo 2 ed eventi cardiovascolari. Dai dati riferiti a 1377 soggetti di età compresa fra 55 e 75 anni, è emerso che il 54,9% mostrava una qualche forma di ARG. In particolare, il 15,4% presentava IFG, 11,1% IGT e 11% IFG/IGT (Tab. 8.II). Sempre in tale studio il questionario di stima del rischio di diabete FINDRISC ha mostrato una sensibilità del 77% e una specificità del 44% nell'evidenziare la prevalenza di DM2 non diagnosticato o di IGT. Sempre il questionario FINDRISK impiegato in combinazione con la glicemia a digiuno permette di identificare la maggioranza dei soggetti con diabete e il 50% di quelli con IGT, e di limitare il numero dei soggetti da sottoporre a OGTT[19]. Questo dato è stato confermato nelle coorti italiane dello studio europeo DE-PLAN[20]. Da dati raccolti dai medici di medicina generale su 25.000 individui fra i 30 e i 64 anni, e dall'analisi dell'OGTT eseguito nei soggetti a rischio, , la prevalenza di IFG e di IFG/IGT risultava rispettivamente di 8,3% e di 1,2%[21]. Nei soggetti ad alto rischio, afferenti ai servizi di diabetologia, reclutati nello studio GENFIEV-FoRiSID, e valutati sempre con OGTT, è risultato che il 50% ha NGT, mentre 4% presenta IFG, 23% IGT,

18% IFG+IGT e 15% diabete[22]. In questi soggetti il tasso di concordanza tra OGTT e HbA1c (secondo i criteri dell'*International Expert Committee*, 2008) per l'assegnamento alle diverse classi di ARG risultano 86% per NGT, 32% per IFG/IGT, 43% per diabete (Miccoli R., dati non pubblicati).

ALTERATA REGOLAZIONE GLICEMICA NELL'INFANZIA E NELL'ADOLESCENZA

Nell'infanzia, i dati europei evidenziano una prevalenza di IFG e IGT compresa tra 1% e 3,7% e fra 2,1% e 4,5%, rispettivamente. Uno studio condotto in Italia su 710 bambini obesi, ha rilevato una prevalenza di IGT pari a 4,5%. La prevalenza di IFG si è mantenuta pressoché invariata negli anni (1,3-0,4%) mentre, i soggetti con IGT risultano maggiormente rappresentati fra gli anni 1979-1986 piuttosto che negli anni successivi (9,1% *vs* 3,2% *vs* 5,4%)[23], tendenza in contrasto con quanto emerge dalla letteratura internazionale. Più recentemente, Cambuli *et al.*, in uno studio osservazionale su di 736 bambini e adolescenti sia in sovrappeso sia obesi, hanno rilevato una prevalenza globale di ARG pari a 10,8%, quella di IFG 7,66% e di IGT 3,18%[24].

IL DIABETE NEGLI STRANIERI

Secondo i dati ISTAT la quota di cittadini stranieri sul totale dei residenti è circa il 7,5%, cioè 4.570.317 persone. Gli stranieri in Italia, provenienti soprattutto dall'Europa dell'Est e dal Nord Africa, si caratterizzano per un'età media di 32 anni, per la forte incidenza di minori e per la minima rappresentanza di anziani[2]. Dalla database dell'osservatorio ARNO risulta che il 4% della popolazione diabetica italiana assistita è rappresentata da stranieri, dei quali la maggior parte nati all'estero. La prevalenza totale di diabete mellito fra gli stranieri risulta pari a 1,7%, con una maggior presenza di soggetti da Paesi Asiatici. Un tasso nettamente inferiore a quello registrato nella popolazione italiana nativa[6].

FATTORI DI RISCHIO ASSOCIATI AL DIABETE

I meccanismi alla base dello sviluppo del diabete dipendono dall'interazione tra fattori genetici ed ambientali. Se appare ampiamente dimostrato che i fattori genetici possano svolgere un importante ruolo nello sviluppo del diabete tipo 2, i fattori ambientali, in particolare quelli associati allo stile di vita, sono maggiormente implicati nell'aumento di prevalenza della malattia registrata nelle ultime decadi. Infatti, numerosi studi clinici controllati hanno dimostrato che il diabete tipo 2 può essere prevenuto attraverso misure in grado di apportare modeste modificazioni della dieta e dell'attività fisica.

Nello studio GENFIEV-FoRiSID è emerso che per uno dei maggiori geni candidati per diabete, il TCF7L2, la variante di rischio rs7903146 nella forma eterozigote ed omozigote interessa il 48,2% e 16,6% dei casi con ARG[25], con una frequenza allelica lievemente superiore a studi condotti in popolazioni con caratteristiche comparabili. Nei soggetti con ARG tale polimorfismo, inoltre, si associa a ridotta funzione beta-cellulare e migliore insulino-sensibilità. Nella popolazione adulta italiana l'allele di rischio T del gene TCF7L2 è risultato indipendentemente associato con lo sviluppo di diabete e IFG[26]. Dati raccolti in alcune regioni dell'Italia meridionale non confermano, infine, che i portatori Ala 12 del gene PPAR-γ hanno un basso rischio di sviluppare diabete, a differenza di quanto dimostrato nelle regioni dell'Europa settentrionale[27].

Per quanto riguarda i fattori ambientali, gli studi di Brunico[11] e di Brisighella[28] hanno analizzato i fattori di rischio di diabete tipo 2 nella popolazione generale, mentre uno studio su una coorte di lavoratori dell'area partenopea ha analizzato il rischio di progressione a diabete dei soggetti con IFG e/o IGT. In generale dagli studi di fisiologia, è noto che i determinanti principali del diabete sono due: l'insulino-resistenza e la ridotta secrezione

β-cellulare di insulina. L'impatto di queste alterazioni sull'incidenza di diabete è stato considerato nello studio di Brunico[11]. La più alta incidenza di diabete è stata osservata nei soggetti obesi e di età superiore a 50 anni. I fattori di rischio indipendenti di sviluppo di diabete sono risultati: IFG, sovrappeso/obesità, insulino resistenza e ridotta secrezione insulinica. Dati analoghi sono stati riportati dallo studio di Brisighella, condotto su 1441 soggetti, di età compresa tra 14-84 anni, seguiti per 8 anni. In questo studio IFG e indice di massa corporea sono risultati predittori indipendenti di diabete[28]. Un altro studio ha valutato il rischio di progressione a diabete correlato alla presenza di alterazioni della regolazione glucidica. Lo studio ha riguardato una coorte di 560 soggetti, la cui regolazione glucidica è stata determinata con OGTT prima e dopo 11,5 anni. Sia i soggetti con IFG sia quelli con IGT hanno mostrato un elevato rischio di progressione a diabete. Nei Il tasso di progressione/anno è risultato di 9,1 % tra i soggetti con IFG e mentre 32,5% negli IGT[29].

In conclusione, il diabete tipo 2 è una malattia comune e in costante crescita, gravata da importanti costi sociali e individuali. Dagli studi prospettici sono emersi importanti fattori di rischio come il soprappeso/obesità e le alterazioni della regolazione glucidica. La conoscenza di queste condizioni di rischio può contribuire alla prevenzione del diabete tipo 2.

BIBLIOGRAFIA

1. http://www.idf.org/diabetesatlas/
2. ISTAT. Annuario statistico italiano
3. http://www.epicentro.iss.it/passi/
4. Vaccaro O, *et al*. Il diabete in Italia. Editrice Kurtis; 1996.
5. Bruno G, *et al*. Incidenza e prevalenza di diabete mellito tipo 2. Il diabete 2004(Suppl 1):295-9.
6. Osservatorio ARNO diabete. Il profilo assistenziale della popolazione con diabete. Rapporto 2011. Volume XVII,
7. http://www.cuore.iss.it/
8. http://www.healthsearch.it/
9. Bruno G, *et al*. Changes over time in the prevalence and quality of care of type 2 diabetes in Italy: the Casale Monferrato surveys, 1988 and 2000. Nutr Metab Cardiovasc Dis 2008;18:39-45.
10. Bruno G, *et al*. Piedmont Study Group for Diabetes Epidemiology: Incidence of type 1 and type 2 diabetes in adults aged 30-49 years: population-based registry in the Province of Turin, Italy. Diabetes Care 2005;28:2613-9.
11. Bonora E, *et al*. Population-Based Incidence Rates and Risk Factors for Type 2 Diabetes in White Individuals. The Bruneck Study. Diabetes 2004;53.
12. Gnavi R, *et al*. Socio-economic differences in the prevalence of diabetes in Italy: The population-based Turin study. Nutr Metab Card Dis 2008;18:678-82.
13. Monami M, *et al*. Liver enzymes and risk of diabetes and cardiovascular disease: results of the Firenze Bagno a Ripoli (FIBAR) study. Metabolism 2008;57:387-92.
14. Brocco S, *et al*. Monitoring the occurrence of diabetes mellitus and its major complications: the combined use of different administrative databases. Cardiovascular diabetology 2007;6:5.
15. DECODE study group. Will new diagnostic criteria for mellitus change phenotype of patients with diabetes? Reanalysis of European epidemiological data. Br Med J 1998;317:371-5.
16. Verrillo A, *et al*. Epidemiology of diabetes mellitus in an Italian rural community. Diabete Metab 1983;9:9-13.
17. Verrillo A, *et al*. Prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in a rural area of Italy. Diabetes Res 1985;26:301-6.
18. Garancini MP, *et al*. Prevalence of NIDDM and impaired glucose tolerance in Italy: an OGTT-based population study. Diabetologia 1995;38:306-13.
19. Franciosi M, *et al*. Use of the Diabetes Risk Score for Opportunistic Screening of Undiagnosed Diabetes and Impaired Glucose Tolerance. The IGLOO Study. Diabetes Care 2005;28:1187-94.
20. Bianchi C, Pucci L, Agostini A, *et al*. FINDRISC (Finnish Diabetes Risk Score): a useful tool as a predictor of both diabetes risk and cardiovascular risk in an Italian population. Diabetologia 2009;52(suppl 1):S329.
21. Lazzeri C, *et al*. Progetto "prediabete". Valutazione della tolleranza glucidica neri soggetti a rischio di diabete mellito tipo 2 nell'ASL 11 di Empoli. G It Diabetol Metab 2008;28:168-72.

22. Bianchi C, *et al*. Metabolic syndrome in subjects at high risk for type 2 diabetes: the genetic, physiopathology and evolution of type 2 diabetes (GENFIEV) study. Nutr Metab Cardiovasc Dis 2011;21:699-705.
23. Invitti C, *et al*. Period prevalence of abnormal glucose tolerance and cardiovascular risk factors among obese children attending an obesity center in Italy. Nutr Metab Card Dis 2006;16:256-62.
24. Cambuli VM, *et al*. Oral glucose tolerance test in Italian overweight/obese children and adolescents results in a very high prevalence of impaired fasting glycaemia, but not of diabetes. Diab Metab Res and Rev 2009;25:528-34.
25. Lyssenko V, Eliasson L, Kotova O, *et al.* Pleiotropic effects of GIP on islet function involve osteopontin. Diabetes 2011;60:2424-33.
26. Gambino R, Bo S, Gentile L, *et al*. Transcription factor 7-like 2 (TCF7L2) polymorphism and hyperglycemia in an adult Italian population-based cohort. Diabetes Care 2010;33:1233-5.
27. Ludovico O, Pellegrini F, Di Paola R, *et al.* Heterogeneous Effect of Peroxisome Proliferator-activated Receptor big gamma2 Ala12 Variant on Type 2 Diabetes Risk. Obesity 2007;15:1076-81.
28. Cicero AF, Dormi A, Nascetti S, *et al.* Relative role of major risk factors for Type 2 diabetes development in the historical cohort of the Brisighella Heart Study: an 8-year follow-up. Diabet Med 2005;22:1263-6.
29. Vaccaro O, Ruffa G, Imperatore G, *et al.* Risk of diabetes in the new diagnostic category of impaired fasting glucose: a prospective analysis. Diabetes Care 1999;22:1490-3.

9

Diabete gestazionale in Italia: entità del problema

G. Di Cianni, C. Lencioni, A. Lapolla

DIABETE GESTAZIONALE

Il diabete gestazionale (GDM) definito dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) come "*intolleranza ai carboidrati di gravità variabile, con insorgenza o primo riscontro durante la gravidanza*"[1,2] è un'entità clinica difficilmente quantificabile dal punto di vista epidemiologico[3].

I diversi criteri diagnostici usati, i differenti metodi di screening unitamente alle diverse caratteristiche etniche delle popolazioni esaminate, hanno reso difficile stimare l'esatta prevalenza del diabete gestazionale nel mondo[4].

Un editoriale del Lancet del 2008, suggerisce per l'incidenza del GDM un'immagine a spirale stimando la prevalenza del GDM pari al 5% di tutte le gravidanze[5]. Le linee guida dell'*American Diabetes Association* stimano che il 7% di tutte le gravide risultano affette da diabete gestazionale[6].

Ìormai noto che il GDM aumenta il rischio di complicanze sia durante la gravidanza e il parto che a distanza di esso. L'aumentato flusso di nutrienti dal comparto materno a quello fetale, determina a livello del feto un accumulo di tessuto adiposo a livello del torace, dell'addome e delle spalle, determinando lo sviluppo di una macrosomia dismorfica che può aumentare il rischio di distocia di spalla, trauma da parto, taglio cesareo e morte perinatale. Già da tempo sono state individuate correlazioni positive tra intolleranza al glucosio materne e complicanze ostetriche quali la pre-eclampsia e parti pre-termine[7,8].

Le complicanze del GDM si esplicano anche a distanza del parto, sia a carico del neonato (rischio aumentato di sviluppare diabete e obesità in epoca infantile) che della madre (sviluppo di diabete tipo 2, sindrome metabolica e aumentato rischio cardiovascolare). Diagnosticare e curare il GDM può pertanto ridurre sia la morbilità materno-fetale che consentire di prevenire il diabete tipo 2 in una popolazione sicuramente a rischio[4].

L'incidenza del GDM aumenta con l'età, altri fattori di rischio sono considerati la presenza di GDM in una gravidanza precedente (tasso di recidiva nelle gravidanze successive del 30-84%, alterata tolleranza glucidica e obesità pregravidica, pregressa macrosomia fetale (>4,5 kg), familiarità positiva per diabete mellito, sindrome dell'ovaio policistico e l'appartenenza a etnie a elevata incidenza di diabete tipo 2 (es. popolazioni dell'Asia meridionale, afro-caraibiche e del Medio Oriente)[4].

L'influenza dell'etnia di appartenenza sulla prevalenza del GDM è stata evidenziata da uno studio condotto in California su più di 200.000 donne in gravidanza; a fronte di una prevalenza generale del GDM pari a 7,5%, lo studio ha riportato una prevalenza del 4,9% tra le donne bianche, 5,2% tra le donne nere, 8,6% tra le ispaniche, 10,3% tra le asiatiche e isole del Pacifico[9]. Un'analoga variazione di prevalenza del GDM in relazione alle diverse etnie è stata riportata anche in uno studio australiano[10].

Riguardo le modalità di screening e diagnosi del GDM un lungo dibattito si è sviluppato negli anni, specie in relazione ai metodi (screening universale o selettivo) e ai valori "soglia" della glicemia. Le revisioni sistematiche della letteratura hanno evidenziato la mancanza di evidenze per tutti i metodi adottati e la necessità di ridefinire a livello internazionale le modalità di screening e diagnosi del GDM[11-13].

Almeno sei diversi criteri sono di uso comune a livello internazionale, ma i più comunemente usati sono quelli raccomandati dall'OMS e dall'ADA[2,6]. Fino al 2011, l'ADA ha raccomandato uno screening precoce (14-18 settimane) per le donne ad alto rischio, un test di screening tra 24-28 settimane di gestazione per quelle a medio rischio e nessun test per quelle a basso rischio (età inferiore ai 25 anni, di normale peso pre-gravidico, appartenenti a un'etnia a basso rischio, senza familiarità o storia personale di DM o IGT e precedente gravidanza senza complicanze). Il test di tolleranza glucidica raccomandato dall'ADA è stato tradizionalmente l'OGTT 100 g interpretato secondo i criteri di Carpenter e Coustan[14]. Nel 2011, in seguito alla pubblicazione dei risultati dello studio HAPO[15], che ha mostrato un'associazione lineare tra l'aumento degli esiti avversi della gravidanza e l'aumento dei livelli di glicemia materna, l'ADA ha modificato le proprie raccomandazioni[16]. Secondo le nuove linee guida ADA, le donne non diabetiche dovrebbero sottoporsi a un OGTT 75g tra la 24-28°. settimana, interpretato in base ai valori soglia definiti dal panel dell'*International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups* (Tab. 9.I)([16]). In Italia tali raccomandazioni sono state di recente recepite, sebbene non in maniera globale, con un documento condiviso approvato dalle Società Scientifiche Diabetologiche SID-AMD, dall'Istituto Superiore di Sanità e dal Centro per la valutazione dell'efficacia dell'assistenza sanitaria[17] (Fig. 9.1).

Il trattamento del diabete gestazionale è basato essenzialmente su una corretta impostazione dietetica e, quando questa non è sufficiente a raggiungere e mantenere i valori glicemici "soglia", si deve far ricorso alla terapia insulinica. Revisioni sistematiche della letteratura evidenziano che il trattamento intensivo con dieta e insulina si associa a una ridotta incidenza di outcomes avversi[18-20]. Un ampio studio di coorte statunitense ha rilevato un'incidenza due-tre volte maggiore di complicanze metaboliche e macrosomia in GDM non trattati rispetto al gruppo trattato con dieta e/o insulina[21]. Lo studio australiano ACHOIS, trial multicentrico che ha comparato gli effetti di due diverse modalità di un trattamento in circa 1000 donne con GDM, ha dimostrato che un trattamento intensivo comporta una significativa riduzione degli outcomes avversi[22], in primo luogo ascrivibile a una significativa riduzione del rischio di distocia di spalla[23]. Allo stesso modo

Tab. 9.I OGTT diagnostico per GDM: nuovi e vecchi criteri.

Tempi (min)	(4th Workshop GDM,1998) OGTT 100 g Valori glicemici soglia	(IADPSG 2011) OGTT 75 g Valori glicemici soglia
0	95	92
60	180	180
120	155	153
180	140	

[a]) Per la diagnosi di GDM almeno due valori glicemici devono essere maggiori o uguali a quelli soglia[1].
[b]) Per la diagnosi di GDM basta che un solo valore sia maggiore o uguale a quelli soglia[16].

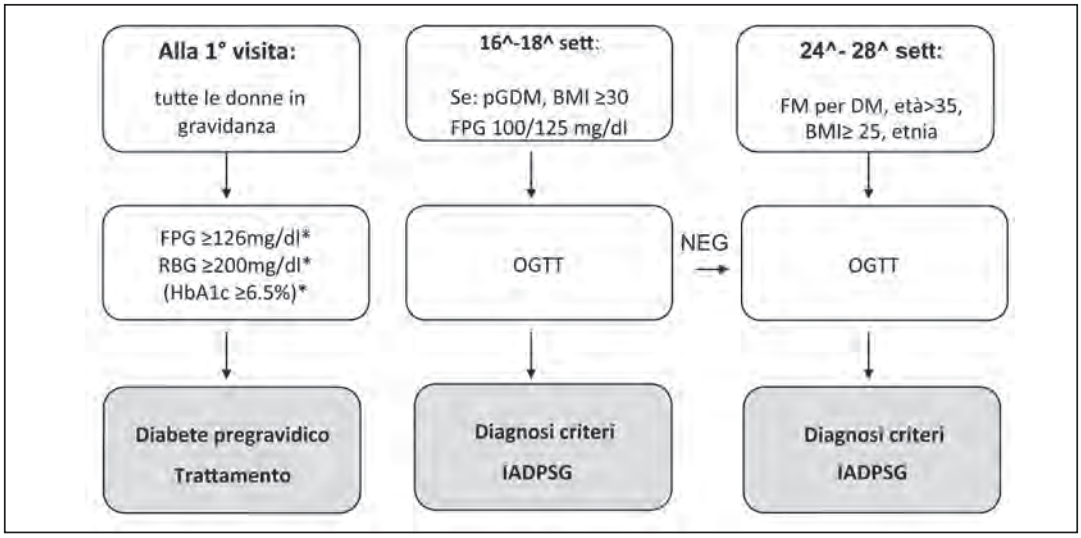


Fig. 9.1 Nuova procedura per lo screening e la diagnosi del diabete gestazionale (AMD-SID, SNLG-ISS Linea Guida Gravidanza Fisiologica, CeVEAS) in presenza di fattori di rischio quali pregresso diabete gestazionale e/o obesità, glicemia in gravidanza compresa tra 100 e 125 mg/dl, lo screening viene anticipato alla 16°-18° settimana; in donne con familiarità per diabete e/o sovrappeso, età >35 anni, appartenenti a etnie specifiche, lo screening si esegua tra la 24° e la 28° settimana di gestazione.

Landon e coll in una popolazione con "mild" GDM (glicemia a digiuno <105 mg/dl) hanno dimostrato che un intervento "strutturato" si associa a una minore incidenza di macrosomia, distocia di spalla, taglio cesareo e disturbi ipertensivi[24].

■ DIABETE GESTAZIONALE IN ITALIA

▶ Analisi della Letteratura

Per descrivere l'entità del GDM in Italia, abbiamo condotto una revisione della letteratura relativa agli studi italiani di prevalenza, epidemiologia, screening e outcomes. Una ricerca su Medline e PubMed è stata condotta per garantire una più coerente strategia di ricerca. Nel testo le citazioni sono state limitate ai riferimenti chiave per questo articolo. Un elenco completo è disponibile presso gli autori.

▶ Studi epidemiologici (prevalenza e fattori di rischio)

I dati della letteratura si riferiscono a diversi studi condotti negli anni novanta in varie regioni d'Italia[25-31]. Analogamente a quanto riportato per altri paesi, anche gli studi italiani non permettono di definire in maniera precisa la frequenza del GDM nelle popolazioni esaminate in quanto si tratta di studi che hanno riguardato coorti numericamente poco significative e spesso comprendenti donne con uno o più fattori di rischio per GDM. Gli studi più rappresentativi (Tab. 9.II) quasi tutti condotti attraverso la procedura in due fasi (test di screning + OGTT nei casi positivi) che si riferiscono a circa 13 mila gravidanze, riportano un'ampia variabilità della prevalenza del GDM che risulta compresa tra il 2,4% di Scandiano[25] e il 12,4% di uno studio multicentrico svolto in Lombardia[28].

Uno studio più recente condotto in Sardegna[32], regione notoriamente a elevata incidenza di diabete mellito tipo 1, ha riportato su una popolazione di 1103 donne, una prevalenza del GDM pari al 22,3%. Gli Autori hanno interpretato questo risultato facendo riferimento alle caratteristiche genetiche e immunologiche

Tab. 9.II Epidemiologia del diabete gestazionale in Italia[24-31].

Autore	Città/Regione	Casi (N)	Casi con GDM (N)	Prevalenza del GDM (%)
Miselli	Scandiano	5073	112	2,2
Tardioli	Assisi	228	11	4,8
Lapolla	Padova	490	53	10,8
Bonomo	Lombardia	704	90	12,8
Piva	Vicenza	1014	46	4,6
Corrado	Messina	1000	46	4,6
Di Cianni	Pisa	3950	333	8,43
Murgia	Sardegna	1103	247	22,3
Totale		*13.562*	*927*	*6,83*

della popolazione sarda e all'elevata incidenza di diabete tipo 1 in questa regione. Quest'osservazione trova conferma nel fatto che le donne identificate come GDM avevano un BMI pregravidico medio di 22,5 kg/m^2 (le obese erano solo il 4,9%), certamente più basso di quello riportato in altre popolazioni di donne italiane e straniere con GDM.

L'applicazione dei nuovi criteri IADPSG[16] per la diagnosi del diabete gestazionale ha fatto registrare anche in Italia un considerevole aumento della prevalenza di questa malattia. Tra le varie osservazioni riportate, merita menzione quella condotta a Padova[33], dove rianalizzando con i nuovi criteri il proprio database di circa 4000 donne che avevano eseguito l'OGTT, si è registrato un incremento del 2,8% della prevalenza del GDM, dovuto al fatto che 112 casi precedentemente classificati come normali, con i nuovi criteri sono stati identificati come GDM.

Per quanto riguarda l'analisi dei fattori di rischio "tradizionali", l'osservazione epidemiologica condotta a Pisa[31] su 3850 gravide analizzate tra il 1995 e il 2001, può essere considerata rappresentativa della popolazione italiana. Secondo i dati di questo studio, il GDM risulta significativamente più presente in donne con familiarità positiva per diabete (14,5% *vs* 7,3% in soggetti con familiarità negativa), con età maggiore di 35 anni (12,3% *vs* 9,6% in soggetti di età <30 anni e 4,8% <25 anni) e con più elevato peso pregravidico (GDM in donne obese 21,2%, in soprappeso 13,8% e in normopeso 7,3%).

Come altri fattori di rischio "non tradizionali" riportati da studi italiani, da men-

Tab. 9.III Caratteristiche cliniche e out come materno-fetale del GDM in Italia[37].

	GDM (N. 3465)
Età (anni)	32,3 ± 4,7
BMI pregravidico (kg/m^2)	25,3 ± 5,4
Epoca gestazionale alla diagnosi (settimana)	27,2 ± 5,2
Terapia insulinica (%)	31
Epoca gestazionale al parto (settimana)	38,7 ± 1,9
Parti pretermine (%)	8,8
Tagli cesarei (%)	34,9
Malformazioni congenite (%)	2,05 (n.72)
Nati morti (%)	0,34
Mortalità neonatale (%)	0,29
Macrosomia (%)	8,7
Neonati grandi per epoca gestazionale (%)	19,5
Neonati piccoli per epoca gestazionale (%)	4,5

Dati espressi come media ± DS o percentuale o come percentuale (numero).

zionare l'associazione di una più elevata prevalenza di GDM in donne con basso peso alla nascita[34], con bassa statura[31], con condizioni socio-economiche più disagiate[35] e in donne con un più elevato consumo di grassi saturi[36] o con minor consumo di zinco ferro e vitamine antiossidanti[37].

▶ Esito della gravidanza

Un ampio studio nazionale ha raccolto i dati di 3465 gravidanze complicate da diabete gestazionale seguite in 31 centri distribuiti su tutto il territorio nazionale durante gli anni 1999-2003[38] (Tab. 9.III). In tutti i casi la diagnosi di GDM è stata posta mediante la procedura a due fasi (test di screening + OGTT 100 g nei soggetti positivi). Tutte le donne sono state avviate a un trattamento dietetico e al monitoraggio glicemico domiciliare finalizzato a raggiungere gli obiettivi i di 95 mg/dl a digiuno e 130 mg/dl un'ora dopo i pasti. Il ricorso alla terapia insulinica si è reso necessario nel 31% dei casi.

Il parto è avvenuto in media alla 38 settimana di gestazione, i parti pretermine sono stati l'8,8% e i tagli cesarei il 34,9%, entrambi i parametri più elevati rispetto alla popolazione generale dove nello stesso arco di tempo sono risultati rispettivamente del 5,8% e 33,2%. L'incidenza di neonati macrosomi è stata dell'8,7% (7,4% nella popolazione generale); bassa la mortalità perinatale (0,29%) comparabile a quella della popolazione generale, mentre è risultata doppia rispetto alla stessa popolazione l'incidenza di malformazioni congenite (2,05% *vs* 0,89 nella popolazione generale). Quest'ultimo dato è certamente riconducibile a forme di diabete probabilmente preesistenti alla gravidanza, ma diagnosticate durante la gestazione. In questo stesso studio l'esito avverso della gravidanza, (definito come la presenza di almeno una delle complicanze quali parto pretermine, taglio cesarei, preeclampsia, macrosomia, LGA, elevato indice ponderale, mortalità perinatale) è risultato associato significativamente sia a una precoce diagnosi del GDM che a un più elevato BMI pregravidico.

L'associazione tra outcome avverso, con speciale riferimento allo sviluppo di macrosomia fetale e BMI pregravidico nelle donne italiane con GDM, era già stata segnalata in uno studio retrospettivo di più piccole dimensioni[39] ed è stata recentemente confermato anche in donne con un solo valore alterato all'OGTT (OAV), ma non classificate come diabetiche[40]. Quest'ultima osservazione, che nasce da un'indagine relative a 606 donne con OAV seguite presso 31 centri diabetologici italiani negli anni 1999-2003, ha evidenziato dopo analisi logistica multivariata, il ruolo indipendente del BMI pregravidico nella determinazione della macrosomia neonatale.

▶ Studi di follow-up

Sebbene risulti unanimemente accettato che il DG rappresenta uno stadio precoce nella storia naturale del DM2[41] e l'ADA raccomandi una rivalutazione della tolleranza glucidica a distanza di 2-3 mesi dal parto[16], i programmi di follow-up del GDM in Italia continuano a essere poco strutturati e diffusi[42]. Pertanto i dati in presenti in letteratura riferiti a questo argomento non sono numerosi e riguardano per lo più casistiche numericamente limitate.

Nella nostra esperienza[43], condotta su 160 donne con pregresso GDM sottoposte a OGTT dopo 1-3 anni dal parto, la prevalenza del diabete e/o di un'alterata omeostasi glucidica (ridotta tolleranza ai carboidrati e/o alterata glicemia a digiuno) è risultata rispettivamente del 3,8% e del 19,4%. Il BMI pregravidico, i valori di glicemia a digiuno e a 120' dopo OGTT registrati in gravidanza sono risultati fattori predittivi per lo sviluppo di diabete o ridotta tolleranza. Analoghi risultati erano stati già evidenziati in due studi precedenti, condotti rispettivamenre a Ferrara e a Padova[25,44,45], mentre più recen-

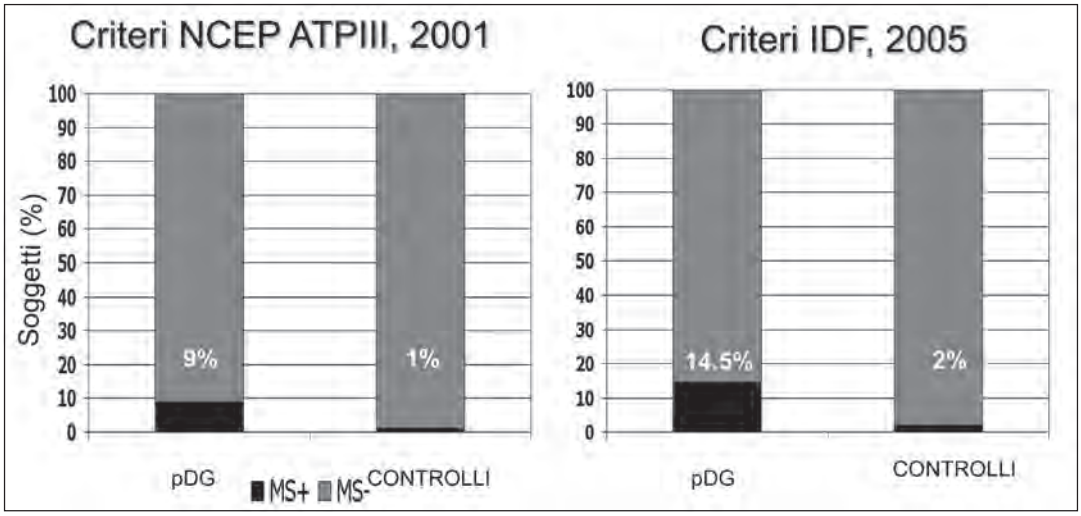


Fig. 9.2 Prevalenza della sindrome metabolica (MS +) in donne con gravidanza complicata da diabete gestazionale (pDG) e gravidanza normale (controlli). (Da: Di Cianni *et al.*[48]).

temente un'osservazione condotta a Pistoia[46] su 74 donne con pregresso GDM, valutate a distanza di otto anni dal parto, ha evidenziando come un'alterata funzione della beta-cellula in gravidanza sia il miglior predittore di alterazione del metabolismo glucidico post partum.

Analogamente a quanto riportato circa l'associazione tra GDM e diabete tipo 2ì anche gli studi che hanno valutato lo sviluppo di altre anomalie metaboliche in donne con p regresso GDM in Italia, non sono numerosi. Due sono gli studi presenti in letteratura che hanno documentato un'aumentata prevalenza della Sindrome Metabolica. La prima osservazione condotta a Torino[47] a distanza di 6,5 anni dal parto su una popolazione di 182 donne, ha riportato una prevalenza della sindrome metabolica pari al 52,6% nelle donne obese con pregresso GDM. Lo studio di Pisa[48] ha valutato invece 166 donne, a distanza di 16 mesi dal parto, e la prevalenza della sindrome metabolica definita secondo i criteri NCEP-ATPIII è risultata del 9% (1% nelle donne con gravidanza normale) (Fig. 9.2). Questi studi, unitamente ad altri che sono stati eseguiti in Italia a metà degli anni 2000[49,50], hanno evidenziato, inoltre, segni di disfunzione endoteliale e un precoce riscontro di elementi indicativi di uno stato di infiammazione cronica sub clinica, elemento che potrebbe rappresentare l'anello di congiunzione tra le anomalie metaboliche e lo sviluppo di lesioni aterosclerotiche) (Tab. 9.IV).

Relativamente alle manifestazioni di danno aterosclerotico precoce, due osservazioni

Tab. 9.IV Disfunzione endoteliale e markers infiammatori in donne con pregresso GDM: studi italiani[47-50].

Autore	Donne con pregresso GDM	Parametri esaminati	Risultato
Bo	195	hsCRP, IL-6	↑
Di Benedetto	26	hs-CRP, fibrinogeno	↑
Di Cianni	166	Hs-PCR	↑
Volpe	23	LDL ossidate, fibrinogeno, hs-CRP Adiponectina	↑ ↓

italiane[49,51] hanno evidenziato un aumento dello spessore dell'intima media carotidea in giovani donne con pregresso GDM.

▶ GDM nelle popolazioni migranti

Negli ultimi anni il flusso migratorio verso l'Italia è aumentato portando nella nostra società popolazioni di culture e religioni diverse che si trovano temporaneamente o stabilmente a vivere nel nostro Paese. Per quanto concerne l'area sanitaria, l'immigrazione ha portato a differenti problematiche in relazione alla presenza di immigrati in Italia; tra queste, la gestione della gravidanza in donne extracomunitarie è certamente una delle più importanti. Attualmente un bimbo su cinque che nasce in Italia è figlio di immigrati. Le aree geografiche da cui proviene principalmente la popolazione immigrata sono attualmente l'Est Europa, il Sud Est Asiatico e l'Africa. Alcune di queste popolazioni (asiatiche ed africane) appartengono a gruppi etnici riconosciuti ad alto rischio per lo sviluppo di diabete tipo 2 e quindi vanno considerate ad alto rischio di diabete gestazionale in gravidanza.

In Italia, i dati relativi allo studio DAWN (*Diabetes Attitudes Wishes and Needs*) Italia per il diabete in gravidanza[52] hanno evidenziato un marcato incremento del numero delle gravide extracomunitarie con diabete gestazionale seguite nei diversi centri (in molti casi il numero è raddoppiato negli ultimi cinque anni). Queste donne hanno un accesso tardivo ai servizi, hanno difficoltà a seguire un corretto regime alimentare e in misura maggiore, rispetto alle donne italiane, fanno ricorso alla terapia insulinica. Nonostante questo, l'outcome materno fetale risulta grossomodo sovrapponibile a quello delle donne italiane con GDM[53], ad eccezione di un maggior tasso di incidenza di macrosomia e LGA a carico delle donne extracomunitarie, dato probabilmente riconducibile più al loro maggiore BMI pregravidico che a un diverso monitoraggio glico-metabolico. La facilità di accesso alle cure, la presenza in vari centri di mediatori linguistico-culturali, l'elaborazione di programmi educazionali dedicati alle donne straniere, hanno permesso di ottenere un otcome materno-fetale certamente soddisfacente per questo tipo di popolazione.

▶ Organizzazione e qualità dell'assistenza

Lo stato dell'assistenza relativo al diabete in gravidanza in Italia da un punto di vista strutturale e organizzativo è stato disegnato dall'indagine svolta negli anni 2005-2006 dal gruppo interassociativo SID-AMD denominato "Mamma Serena"[54]. I dati sono stati raccolti tramite un questionario sottoposto a 528 centri diabetologici considerati attivi tra quelli individuati dal "censimento nazionale dei centri per la cura del diabete" promosso da AMD. Dai dati raccolti è emerso che circa la metà dei centri (45,8%) ha uno spazio dedicato al diabete gestazionale, ma solo nel 14,7% dei casi è presente un ambulatorio congiunto diabetologico-ostetrico.

Protocolli di screening per il GDM erano presenti nel 67,1% dei centri "intervistati" con programmi di screening "mirato", quindi limitato alle sole donne con fattori di rischio noti, in circa i due terzi dei casi. L'iter diagnostico in due fasi (carico ridotto di glucosio da 50 g seguito, se positivo, da un test di conferma da 100 g) era la procedura adottata nella quasi totalità dei casi.

Indipendentemente dall'atteggiamento assunto nei confronti dello screening, la maggior parte dei centri "attivi" ha dichiarato di partecipare direttamente alla gestione clinica di donne con GDM, sebbene il numero totale delle donne seguite nei centri partecipanti fosse di grana lunga inferiore a quello stimato.

L'indagine ha mostrato inoltre una parcellizzazione dell'assistenza relativa al diabete gestazionale, con circa il 70% dei centri che seguiva annualmente una casistica numericamente poco rilevante e ancora una scarsa

penetrazione delle procedure di follow-up materno.

A distanza di sei anni dall'indagine "Mamma Serena" ci sentiamo di poter affermare che l'apertura dei servizi diabetologici alle problematiche del diabete in gravidanza, sia pre che gestazionale, sia sensibilmente modificata. Il numero dei centri attivi è certamente cresciuto ed è cresciuta l'importanza che ogni singolo centro dedica a questa problematica, riservandole spazi e personale dedicato.

Sempre, rifacendoci alle conclusioni dello studio DAWN[51] in Italia persistono ancora differenze nella gestione del diabete gestazionale e, secondo il 70% delle donne intervistate, la problematica principale per la gestione di questa patologia è rappresentata dalla scarsa integrazione tra le diverse figure del team, in primo luogo tra diabetologo e ginecologo. Il miglioramento della comunicazione tra queste due figure si rende necessario per i garantire la corretta e omogenea applicazione di protocolli condivisi su tutto il territorio nazionale e un progressivo miglioramento dell'outcome materno-fetale nelle gravidanze complicate da diabete gestazionale.

BIBLIOGRAFIA

1. Metzger BE, Coustan DR (Eds.). Proceedings of the Fourth International Workshop- Conference on Gestational Diabetes Mellitus. Diabetes Care 1998;21(Suppl. 2):B1-167.
2. WHO. World Health Organization and Department of Noncommunicable Disease Surveillance. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Report of a WHO consultation. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus. Geneva: World Health Organization and Department of Noncommunicable Disease Surveillance. 1999.
3. Reece EA, Leguizamón G, Wiznitzer A. Gestational diabetes: the need for a common ground. Lancet 2009;373:1789-97.
4. NICE. Diabetes in pregnancy: management of diabetes and its complications from pre-conception to the postnatal period. Clinical Guideline No 63. London: National Institute for Health and Clinical Excellence/National Collaborating Centre for Women's and Children's Health. 2008.
5. Lancet. The global challenge of diabetes. Lancet 2008;371:1723.
6. ADA. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus (American Diabetes Association Position statement). Diabetes Care 2004;27(Suppl 1):S88-90.
7. Sacks DA, Greenspoon JS, Bu-Fadil S, *et al*. Toward universal criteria for gestational diabetes: the 75-gram glucose tolerance test in pregnancy. Am J Obstet Gynecol. 172(2 Pt1):607-14, 1995.
8. Tallarigo L, Giampietro O, Penno G, *et al*. Relation of glucose tolerance to complications of pregnancy in nondiabetic women. NEJM 1986;315:989-92.
9. Lawrence JM, Contreras R, Chen W, *et al*. Trends in the Prevalence of Pre-Existing Diabetes and Gestational Diabetes Mellitus among a Racially/Ethnically Diverse Population of Pregnant Women, 1999-2005. Diabetes Care 2008;31:899-904.
10. Stone CA, McLachlan KA, Halliday JL, *et al*. Gestational diabetes in Victoria in 1996: incidence, risk factors and outcomes. Med J Australia 2002;177:486-91.
11. NICE. Antenatal care: routine care for the healthy pregnant woman. Clinical Guideline No. 62. London: National Institute for Health and Clinical Excellence / National Collaborating Centre for Women's and Children's Health. 2008.
12. Scott DA, Loveman E, McIntyre L, *et al*. Screening for gestational diabetes: a systematic review and economic evaluation. Health Technol Assess 2002;6:1-172.
13. U.S. Preventive Services Task Force. Screening for gestational diabetes mellitus: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. Ann Intern Med 2008;148:759-65.
14. ADA. American Diabetes Association Position statement: Gestational Diabetes Mellitus. Diabetes Care 2010;33(Suppl 1):S62-9.
15. The HAPO Study Research Group. Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes. NEJM 2008;358:1991-2002.
16. ADA. American Diabetes Association Position statement: Gestational Diabetes Mellitus. Diabetes Care 2011;34(Suppl 1):S2-9.
17. Screening e diagnosi del diabete gestazionale in. Linee guida nazionali-gravidanza fisiologica. http://www.snlg.iss.it/lgn.gravidanza_fisiologica_aggiornamento_2011.
18. Alwan N, Tuffnell DJ, West J. Treatments for gestational diabetes. Cochrane Database of Systematic Reviews Issue 3. 2009.

19. Horvath K, Koch K, Matyas E, *et al*. Effects of treatment in women with gestational diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis. Br Med J 2010;340:c1395.
20. Tieu J, Crowther CA, Middleton P. Dietary advice in pregnancy for preventing gestational diabetes mellitus. Cochrane Database of Systematic Reviews 2008, Issue 2.
21. Langer O, Yogev Y, Most O, *et al*. Gestational diabetes: the consequences of not treating. Am J Obstet Gynecol 2005;192:989-97.
22. Crowther CA, Hiller JE, Moss JR, *et al*. Effect of treatment of gestational diabetes mellitus on pregnancy outcomes. NEJM 2005;24:2477-86.
23. Montori VM, Busses JW, Miralda GP, *et al*. How should clinicians interpret results reflecting the effect of an intervention on composite end points: should I dump this lump? Evid Based Med 2005;10:162-3.
24. Landon MB, Spong CY, Thom E, *et al*. A multicenter, randomized trial of treatment for mild gestational diabetes. N Engl J Med 2009;361:1339-48.
25. Miselli V, Pagliani U, Bisi S *et al*. Epidemiology of Gestational Diabetes in Scandiano Health Distric 12. Minerva Endocrinol 1994;19:63-5.
26. Tardioli MC, Massi Bendetti M, Angeli G *et al*. A pilot study for the screening of gestational diabetes mellitus. Diab Nutr Metab 1993;6:377-8.
27. Lapolla A, Mazzon S, Marini S, *et al*. A screening programme for gestational diabetes in a north Mediterranean area. Diab Nutr Met 1995;8:33-6.
28. Bonomo M, Iorini M, Bisson G, *et al*. Quale metodica di screening per il diabete gestazionale? Risultati dello studio multicentrico DSDG. G Ital Diabetolog 1994;14:305-9.
29. Piva I, Thiella M, Pellizzari G, *et al*. Screening of Gestational Diabetes in Vicenza-Northen Italy. Diab Nutr Met 1997;10:9-11.
30. Corrado F, Stella NC, Mancuso A, *et al*. Screening for gestational diabetes in Sicily. J Reprod Med 1999;44:875-6.
31. Di Cianni G, Volpe L, Lencioni C, *et al*. Prevalence and risk factors for gestational diabetes assessed by universal screening. Diabetes Res Clin Prac 2003;62:131-7.
32. Murgia C, Berria R, Minerba L, *et al*. Gestational Diabetes Mellitus in sardinia. Results from an early, universal screening procedure. Diab Care2006;29:1713-4.
33. Lapolla A, Dalfrà MG, Ragazzi E, *et al*. New International Association of the Diabetes and Pregnancy Study Groups (IADPSG) recommendations for diagnosing gestational diabetes compared with former criteria: a retrospective study on pregnancy outcome. Diabet Med 2011;28:1074-7.
34. Seghieri G, Anichini R, De Bellis A, *et al*. Relationship between gestational diabetes and low maternal birth weight. Diabetes Care 2002;25:1761-5.
35. Bo S, Menato G, Bardelli C, *et al*. Low socioeconomic status as a risk factor for gestational diabetes. Diabetes Care 2002;28:139-40.
36. Bo S, Menato G, Lezo A, *et al*. Dietary fat and gestational hyperglicemiì 2001;44: 972-8.
37. Bo S, Lezo A, Menato G, *et al*. Gestational hyperglycemia, zinc, selenium, and oxidant vitamins. Nutrition 2005;21:186-91.
38. Lapolla A, Dalfrà MG, Bonomo M, *et al*. Gestational diabetes mellitus in Italy: a multicenter study. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2009; 145:149-53.
39. Di Cianni G, Benzi L, Bottone P, *et al*. Neonatal outcome and obstetric complications in women with gestational diabetes: effects of maternal body mass index. Int J Obes Relat Disord 1996;20:445-9.
40. Lapolla A, Bonomo M, Dalfrà MG, *et al*. Prepregnancy BMI influences maternal and fetal outocmes in women with isolated gestational hyperglycemia: a multicentre study. Diabet Metab 2010;36:365-270.
41. Ben Haroush A, Yogev Y, Hod M. Epidemiology of gestational diabetes mellitus and its association with type 2 diabetes. Diabet Med 2004;21:103-13.
42. Lapolla A, Dalfra MG, Lencioni C, *et al*. Epidemiology of diabetes in pregnancy: A review of Italian data. Diab Nutr Metab 2004;17:358-67.
43. Lencioni C, Volpe L, Miccoli R, *et al*. Early impairment of b-cell function and insulin sensitivity characterizes normotolerant Caucasian women with previous gestational diabetes. Nut Metab Cardiov Dis 2006;16:485-93.
44. Cocilovo G, Tomasi F, Guerra S, *et al*. Risk factors associated with persistence of glucose intolerance one year after Gestational Diabetes. Diabete & Metabolisme 1990;16:187.
45. DalFrà MG, Lapolla A, Masin M, *et al*. Antepartum and early postpartum predictors of type 2 diabetes development in women with Gestational Diabetes Mellitus. Diabetes Metab 2001;27:675-8.
46. Seghieri G, Tesi F, De Bellis A, *et al*: Long term predictors of post-partum glucose metabolism in women with gestational diabetes mellitus. Exp Clin Endocrinol Diabetes 2010;118:485-9.

47. Bo S, Menato G, Botto C, *et al*. Mild gestational hyperglycemia and the metabolic syndrome in later life. Metab Syndr Relat Disord 1996;4:113-21.
48. Di Cianni G, Lencioni C, Volpe L, *et al*. C-reactive protein and metabolic syndrome in women with previous gestational diabetes. Diabetes Metab Res Rev 2007;23:135-40.
49. Bo S, Valpreda S, Menato G, *et al*. Should we consider gestational diabetes a vascular risk factor? *Atherosclerosis* 2007;194:72-9.
50. Di Benedetto A, Russo GT, Corrado F, *et al*. Inflammatory markers in women with a recent history of gestational diabetes mellitus. J Endocrinol Invest 2005;28:34-8.
51. Volpe L, Cuccuru I, Lencioni C, *et al*: Early subclinical atherosclerosis in women with previous gestational diabetes mellitus. Diabetes Care 2008;31:e32.
52. Studio DAWN Italia – Il diabete in gravidanza. G. Di Cianni ed, 2010 disponibile al sito web http://www.progettodiabete.org/
53. Dalfrà MG, Ragazzi E, Masin M, *et al*. Pregnancy outcome in immigrant women with gestational diabetes. Gynecol Endocrinol 2011;27:379-83.
54. Bonomo M, Lapolla A, Mannino D, *et al*. Care of diabetes in pregnancy in Italy: structural and organizational aspects. Diab Med 2008;25:379-80.

10

Mortalità nel diabete mellito tipo 2

G. Zoppini, G. Verlato

La prognosi del diabete è gradualmente migliorata nella seconda metà del Novecento nei paesi sviluppati. Negli anni, l'eccesso di mortalità nei pazienti diabetici rispetto alla popolazione generale è sceso dal 200% a valori compresi tra il 15% e il 69%[1-3].

Nonostante questo sostanziale miglioramento della prognosi nel singolo paziente diabetico, a livello di popolazione il diabete rimane una delle principali cause di morte a causa della sua grande diffusione. L'alta prevalenza e l'eccesso di mortalità ne fanno una malattia ad elevato impatto sociale. Un'analisi approfondita della mortalità, delle sue cause e degli eventuali predittori può aiutare a migliorare l'approccio terapeutico alla malattia diabetica.

MORTALITÀ PER DIABETE IN ITALIA: STATISTICHE CORRENTI

Secondo i dati ISTAT in Italia nel 2002 sono morte per diabete (codice ICD IX 250) 17.514 persone, 7083 uomini e 10.431 donne. Questi morti rappresentavano il 3,15% sul totale dei decessi (555.667), percentuale che scendeva al 2,6% negli uomini e saliva al 3,7% nelle donne[4]. La mortalità per diabete in funzione dell'età e del sesso è riportata nella tabella 10-I. Si può apprezzare che i decessi per diabete sono estremamente rari al di sotto dei 55 anni, mentre colpiscono soprattutto gli ultrasettantacinquenni. La mortalità per diabete è caratteristica dell'età avanzata in misura maggiore di altre malattie: solo il 2.5% dei decessi avvengono prima dei 55 anni e solo il 30.9% prima dei 75 anni. Per confronto, i decessi prima dei 55 e dei 75 anni sono rispettivamente il 7,2% e il 34,2% per tutte le cause, e addirittura il 8,6% e il 52,1% per tumore.

Nella popolazione italiana tra i 5 e i 64 anni la mortalità per diabete ha raggiunto un picco nel 1983 con 7,3 morti per 100 000 persone-anno negli uomini e 6,7 nelle donne[5], per diminuire successivamente fino a 5,0 morti per 100.000 persone-anno negli uomini e 2,7 nelle donne nel 2002. Va tuttavia sottolineato come le statistiche di mortalità si

Tab. 10.I Mortalità per diabete nella popolazione italiana nel 2002 in funzione dell'età e del sesso. I tassi sono espressi per 100.000 abitanti all'anno.

	Uomini		Donne		Totale	
Età	Morti	Tasso	Morti	Tasso	Morti	Tasso
0-29 anni	7	0,07	3	0,03	10	0,05
30-54 anni	306	2,9	117	1,1	423	2,0
55-74 anni	2748	46,0	2236	33,0	4984	39,1
≥75 anni	4022	228,4	8075	259,8	12097	248,4

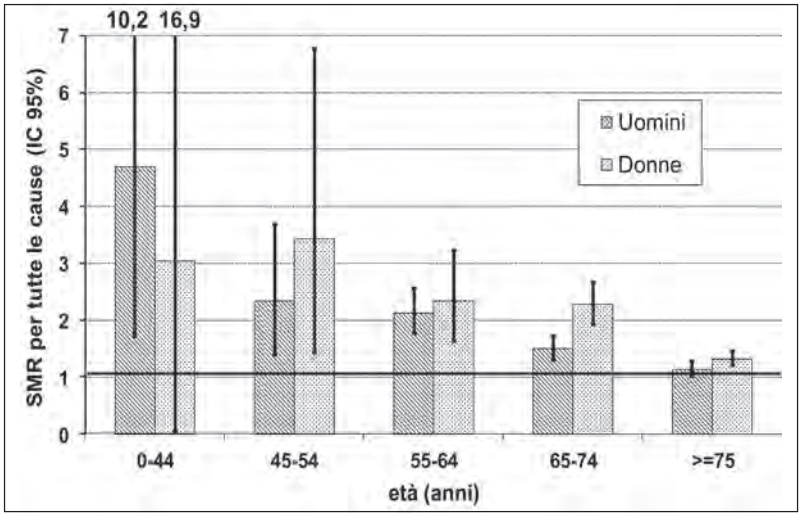


Fig. 10.1 Eccesso di mortalità nei diabetici in funzione del sesso e dell'età[6].

basino essenzialmente sui certificati di morte, e pertanto risentono dell'accuratezza con cui questi vengono compilati.

MORTALITÀ PER TUTTE LE CAUSE: EFFETTO DI ETÀ, SESSO E TIPO DI DIABETE

La mortalità associata al diabete mellito è stata valutata su coorti di pazienti diabetici, individuati nell'ambito di determinate aree geografiche (studi *population-based*). In Italia i principali studi di questo tipo sono stati effettuati a Verona (Verona Diabetes Study[2,6-7]) e a Casale Monferrato[3,8]. A Verona è stata registrata la mortalità su 7148 diabetici di tipo 2 nel decennio 1987-96, mentre a Casale Monferrato su 1967 diabetici di tipo 2 nel periodo 1988-1995.

In entrambi gli studi emerge che il diabete tipo 2 si associa ad un eccesso di mortalità del 35-40%, rispetto alla popolazione generale. Per esprimere questo eccesso è stato utilizzato il rapporto tra le morti osservate nei diabetici di tipo 2 e le morti attese, calcolate attribuendo ai pazienti diabetici la mortalità della popolazione generale dello stesso sesso e della stessa età. Questo rapporto viene definito *Standardized Mortality Ratio* (SMR). A Verona l'eccesso di mortalità nei diabetici di tipo 2 è stato pari al 42% (SMR=1,42, Intervallo di Confidenza al 95% 1,35-1,50) e a Casale Monferrato al 35% (SMR=1,35, IC 95% 1,24-1,46).

L'eccesso di mortalità legato al diabete in genere è più evidente nella popolazione femminile: a Verona l'SMR era pari a 1,44 (IC 95% 1,34-1,54) nelle donne e a 1,40 (1,31-1,51) negli uomini, a Casale Monferrato a 1,37 (1,23-1,53) nelle donne e a 1,31 (1,15-1,49) negli uomini. Le donne diabetiche, pur presentando in assoluto un tasso di mortalità inferiore al tasso osservato nei soggetti di sesso maschile, perdono parte del **vantaggio di sopravvivenza femminile** (*female survival advantage*) a causa della malattia.

L'eccesso di mortalità associato al diabete si attenua notevolmente con l'avanzare dell'**età**, pur senza sparire completamente. Nel Verona Diabetes Study il rapporto "morti osservate/morti attese" (*observed/expected ratio*) scendeva da 4,35 (I,C, 95% 1,74-8,96) nei giovani con meno di 45 anni a 1,25 (1,16-1,34) negli anziani con più di 75 anni[6] (Fig. 10.1). Nello studio di Casale Monferrato il rapporto osservati/attesi era pari a 2.62 (1,83-3,62) sotto i 60 anni, 1.86 (1,52-2,25) tra i 60 e i 69 anni, 1,37 (1,18-1,58) tra i 70 e i 79 anni e 1,12 (0,98-1,27) negli ultraottantenni[3].

La malattia diabetica sembra essere tanto più grave quanto più precoce è l'*età alla diagnosi*. Nel *Verona Diabetes Study*[2] il rapporto "morti osservate/morti attese" era pari a 2,64 (IC 95% 1,59-4,13) se la diagnosi era posta al di sotto dei 35 anni, e scendeva a 1,38 (1,13-1,67) quando la diagnosi veniva formulata dopo i 75 anni.

■ EFFETTO DEI PRINCIPALI FATTORI PROGNOSTICI

▶ Durata del diabete

L'impatto della durata del diabete sulla mortalità è alquanto modesto: Kleinman *et al*.[9] hanno riscontrato un aumento del 12% nella mortalità per tutte le cause per ogni 10 anni di durata del diabete. Nel Verona Diabetes Study[2] l'SMR era pari a 1,24 (IC 95% 1.10-1.41) nei primi 5 anni dalla diagnosi e cresceva progressivamente fino a diventare pari a 1,68 (1,40-1,99) oltre 20 anni dalla diagnosi. Nello studio di Casale Monferrato[3], rispetto ai primi 10 anni dalla diagnosi, la mortalità aumentava del 7% tra 10 e 19 anni e del 13% per una durata superiore ai 20 anni. È interessante notare come l'eccesso di mortalità nei diabetici di Tipo 2 sia presente fin dalla diagnosi[2]. Questo fenomeno è stato attribuito al ritardo intercorrente tra l'instaurarsi della malattia diabetica e il suo riconoscimento clinico, che ammonterebbe a 7-10 anni.

▶ Tipo di trattamento

Un'influenza maggiore sulla mortalità è esercitata dal tipo di trattamento, che rispecchia in modo più adeguato la progressione della malattia rispetto al tempo trascorso dalla diagnosi. La terapia del diabete ha infatti un andamento progressivo a gradini: il diabetico viene dapprima trattato con la dieta, quando questa non è più sufficiente ad assicurare un adeguato controllo della glicemia vengono introdotti gli ipoglicemizzanti orali, e da ultimo si ricorre all'insulina. Nel *Verona Diabetes Study*[2] un rischio di morte particolarmente elevato veniva riscontrato nei pazienti in trattamento insulinico, in combinazione (SMR = 2,64, IC 95% 2,06-3,33) o meno (SMR = 2,57, 1,92-3,36) con gli ipoglicemizzanti orali. A Casale Monferrato si osservava un quadro sostanzialmente simile: rispetto ai pazienti trattati esclusivamente con la dieta, la mortalità per tutte le cause aumentava del 13-14% nei pazienti trattati con ipoglicemizzanti orali e del 71% nei pazienti in trattamento insulinico[3].

▶ Controllo glicemico

Il controllo glicemico costituisce un altro fattore prognostico fondamentale nel diabete mellito. La mortalità per tutte le cause aumenta progressivamente al crescere della glicemia a digiuno: prendendo come riferimento i diabetici con glicemia basale <7,21 mmol/l (129,8 mg/dl), la mortalità per tutte le cause aumentava del 15% nei pazienti con glicemia compresa tra 7,21 e 8,89 mmol/l (129,8-160 mg/dl) e del 29% nei pazienti con glicemia maggiore di 8,89 mmol/l (160 mg/dl)[3]. La mortalità è influenzata non soltanto dal valore assoluto della glicemia, ma anche dalla sua variabilità, specialmente nei diabetici anziani: negli ultrasettantacinquenni del Verona Diabetes Study la mortalità per tutte le cause quasi raddoppiava quando il coefficiente di variazione della glicemia a digiuno passava da <11,2% a >18,5% (*Hazard Ratio* (HR) = 1,91, IC 95% 1.28-2.85)[10] e la mortalità per cause cardiovascolari cresceva addirittura del 140% (HR = 2,40, 1.28-4.53)[11].

▶ Obesità

Nello studio di Casale Monferrato, l'obesità nei soggetti diabetici tipo 2 più anziani di 65 anni è risultata significativamente associata ad una riduzione della mortalità totale (HR: 0,75, 95% CI0,58–0,96) e cardiovascolare (HR = 0,67, 95% CI 0,45-0,95), mentre tale associazione non si osservava nei soggetti più giovani di 65 anni[12]. Un anda-

mento simile è stato osservato nello studio di Verona dove, nei pazienti afferenti al Centro Anti-Diabetico, al crescere dell'indice di massa corporea (IMC) la mortalità per tutte le cause aumentava al di sotto dei 65 anni e al contrario diminuiva negli ultrasessantacinquenni[13]. Infatti, prima dei 65 anni, il rischio relativo era pari a 1,74 (IC 95% 1,26-2,40) negli obesi con IMC >30,9 kg/m^2 rispetto ai diabetici normopesi (IMC <25,5). Negli ultrasessantacinquenni il rischio relativo dei diabetici obesi (IMC ≥29,9) era pari a 0,74 (0,62-0,90) rispetto ai diabetici normopesi (IMC <24,7).

▶ Velocità di filtrazione glomerulare stimata e albuminuria

La malattia renale cronica aumenta il rischio di complicanze cardiovascolari, divenendo pertanto un importante fattore prognostico. In due studi italiani di popolazione è stata affrontata questa problematica nella popolazione di diabetici tipo 2. Il primo studio, condotto in una coorte di 1538 pazienti di età media 69 anni, ha concluso dopo un follow-up di undici anni che la macroalbuminuria è il principale predittore della mortalità sia per tutte la cause che per malattie cardiovascolari. L'associazione tra macroalbuminuria e mortalità è risultata indipendente dalla eGFR e dai principali fattori di rischio cardiovascolari[14]. Risultati sostanzialmente in linea con i precedenti sono stati riportati dal secondo studio condotto su una coorte di 2823 diabetici tipo 2 di età media di 68 anni e seguiti per sei anni. In questo studio, sia la ridotta eGFR che l'albuminuria risultavano predittori significativi e indipendenti di mortalità totale e cardiovascolare. Inoltre, la contemporanea presenza di macroalbuminuria e di ridotta eGFR (<30 ml/min) determinava un incremento di circa otto volte del rischio di morte[15].

▶ Acido urico

Il ruolo prognostico dei livelli plasmatici di acido urico sulla mortalità è stato studiato in una coorte di 2762 diabetici tipo 2 seguiti per un periodo di cinque anni. L'acido urico, dopo aggiustamento per gli altri fattori di rischio cardiovascolari, eGFR e albuminuria, è risultato un predittore indipendente di mortalità cardiovascolare (RR: 1,27, IC 95%, 1,01-1,61; p=0,046), ma non di mortalità totale[16].

▶ Fibrinogeno

Il fibrinogeno è considerato un marcatore di infiammazione cronica, che, a sua volte, è implicata nella patogenesi dell'aterosclerosi. In una coorte di 1565 diabetici tipo 2, seguiti per undici anni, è stato studiato il ruolo predittivo dei livelli plasmatici di fibrinogeno sulla mortalità. Dall'analisi è risultato che il fibrinogeno ha un effetto indipendente sul rischio di morte cardiovascolare e che questo effetto non è sinergico con l'albuminuria[17].

▶ Proteina C reattiva

La proteina C reattiva è una proteina di fase acuta che viene ritenuta sia un marcatore di infiammazione che un predittore di eventi cardiovascolari. Uno studio su una coorte di diabetici tipo 2 italiani ha riportato che i livelli di proteina C reattiva si associano con un'aumentata mortalità per malattie cardiovascolari nel breve periodo (5 anni). Questo effetto era presente in soggetti con normoalbuminuria e senza precedenti malattie cardiovascolari. Tuttavia, nelle conclusioni dello studio veniva sottolineato il limitato valore di questo parametro nella valutazione del rischio cardiovascolare individuale[18].

▶ Anemia

L'anemia e la malattia renale cronica sono fattori di rischio per mortalità totale e cardiovascolare. In una coorte di 1153 diabetici tipo 2 seguiti per un periodo di 5 anni è stato osservato che la presenza di anemia è un predittore indipendente di morte. In particolare, il rischio di mortalità totale (HR) è risultato pari a 2,11 (IC 95% 1,32-3,35,

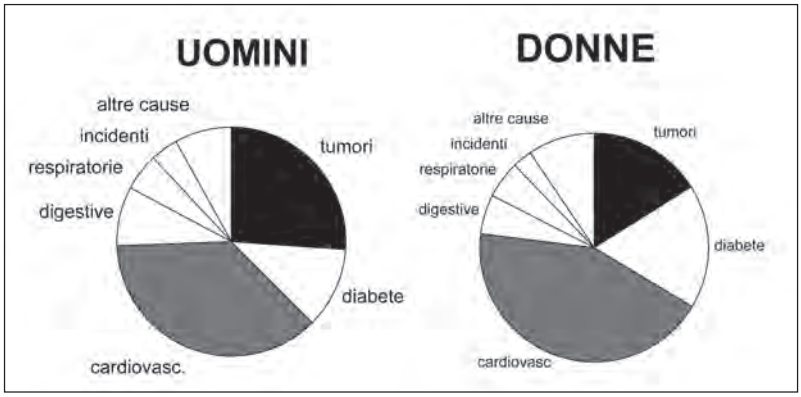


Fig. 10.2 Percentuale della mortalità complessiva attribuibile alle varie cause di morte nel Verona Diabetes Study[6].

p=0,002) e cardiovascolari a 2,23 (IC 95% 1,12-4,39, p=0,02). Il rischio di morte legato all'anemia era indipendente dalla presenza di malattia renale cronica o di altri potenziali confondenti[19].

MORTALITÀ PER CAUSE SPECIFICHE NEL DIABETE TIPO 2

In Italia le principali cause di morte tra i diabetici di Tipo 2 sono nell'ordine le malattie cardiovascolari, i tumori, il diabete e le malattie dell'apparato digerente, che sono responsabili rispettivamente del 40,4, del 20,9, del 14,4 e del 6,9% di tutti i decessi nel Verona Diabetes Study[6] (Fig. 10.2). I decessi per malattie cardiovascolari sono addirittura il 45,1% di tutte le morti nello studio di Casale Monferrato[3]. Le morti che riconoscono nel diabete la causa iniziale hanno in genere come causa terminale una patologia cardiovascolare; se teniamo conto di questo fatto, i decessi per malattie cardiovascolari nel Verona Diabetes Study diventano il 55% del totale.

Nel Verona Diabetes Study[6] l'incremento della mortalità osservato nei pazienti diabetici appare dovuto essenzialmente ad un aumento di mortalità per diabete e per malattie cardiovascolari. Se consideriamo il rapporto tra morti osservate e morti attese (l'SMR), oltre all'eccesso di mortalità per diabete (SMR = 4,47, IC 95% 3,91-5,10) e malattie cardiovascolari (SMR = 1,34, 1,23-1,44), nel Verona Diabetes Study risultava significativo anche l'eccesso di mortalità per malattie dell'apparato digerente (SMR = 1,83, 1,50-2,21) (Fig. 10.3). Il diabete quasi raddoppiava la mortalità per malattie gastrointestinali, tuttavia questo surplus di mortalità non incideva molto sulla mortalità globale, dal momento che la mortalità di base per malattie gastrointestinali era piuttosto bassa.

Nell'ambito delle malattie dell'apparato digerente è da segnalare l'eccesso di mortalità per "epatopatie croniche e cirrosi" (SMR = 2,52, IC 95% 1,96-3,20), mentre l'incremento della mortalità cardiovascolari è sostanzialmente dovuto a cardiopatie ischemiche (SMR = 1,41, 1,24-1,62) e ictus (SMR = 1,48, 1,25-1,73). Nelle donne diabetiche è più evidente l'eccesso di mortalità per malattie cerebrovascolari (SMR = 1,57, 1,27-1,92 contro un SMR di 1,35, 1,02-1,74 negli uomini); negli uomini affetti da diabete è più pronunciato l'aumento dei decessi per epatopatie croniche e cirrosi (SMR = 2,82, 2,08-3,76 contro un SMR di 2,04, 1,26-3,12 nelle donne).

È significativo come attualmente il diabete stesso venga considerato una malattia cardiovascolare[20].

Lo studio effettuato sui diabetici di Casale Monferrato[3] conferma l'esistenza di un eccesso di mortalità per malattie cardiova-

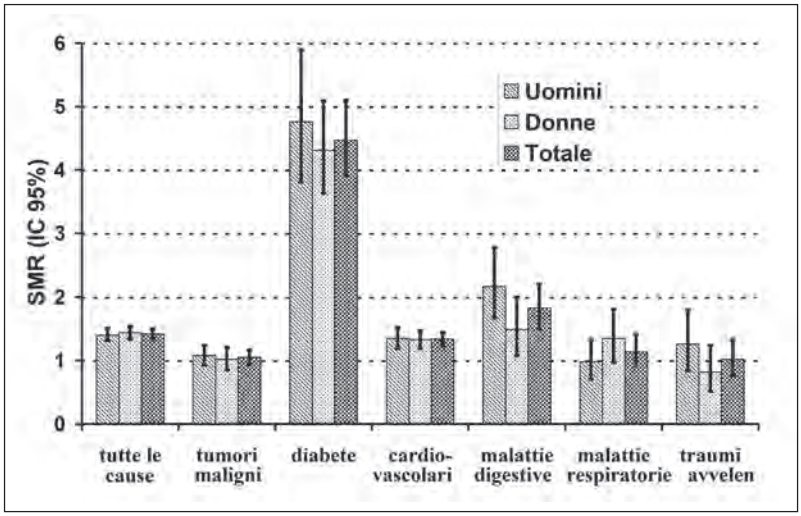


Fig. 10.3 SMR per cause specifiche nella coorte diabetica di Verona[6].

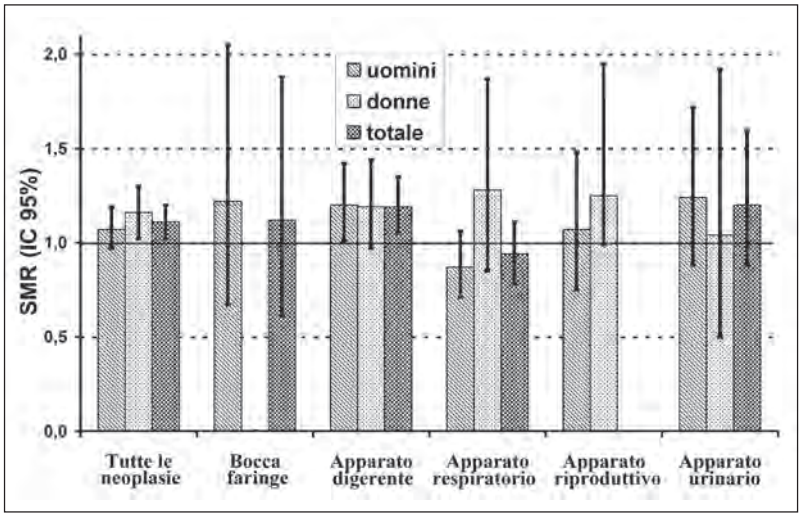


Fig. 10.4 SMR per tumore maligno nella coorte diabetica di Verona, in funzione dell'apparato di insorgenza della neoplasia[7].

scolari negli uomini (SMR = 1,32, IC 95% 1,08-1,59) e per malattie dell'apparato digerente nelle donne (SMR = 1,71, 1,02-2,71).

MORTALITÀ PER TUMORE NEL DIABETE DI TIPO 2

Nel Verona Diabetes Study la mortalità per neoplasie era leggermente ma significativamente aumentata nelle donne con diabete di tipo 2 rispetto alla popolazione femminile della zona. L'esame dei singoli apparati rilevava un aumento della mortalità per tumori dell'apparato digerente (SMR = 1,19, 1,05-1,35) e dell'apparato riproduttivo femminile (SMR=1,25, 0,99-1,55) (Fig. 10.4)[7]. In particolare si rilevava un aumento della mortalità per cancro del fegato in entrambi i sessi (SMR = 1,86, IC 95% 1,44-2,38) e del cancro del pancreas nelle donne (SMR = 1,78, 1,13-2,67).

CONCLUSIONI

La conoscenza della mortalità e delle sue cause nel diabete mellito è di fondamentale importanza per migliorare la cura della malattia e per una corretta allocazione delle risorse.

L'utilizzo integrato delle statistiche correnti e di studi di coorte *population-based* può consentire di inquadrare efficacemente il problema. Non bisogna dimenticare che il diabete mellito è una malattia "curabile". Un modico investimento nell'assistenza diabetologica può consentire una notevole miglioramento della sopravvivenza e della qualità della vita. All'estremo opposto nel cancro pancreatico gli interventi terapeutici non sono ancora in grado di migliorare la sopravvivenza ma solo la qualità della vita. Le conseguenze nefaste della malattia e per contro eventuali successi terapeutici sono distinguibili solo nel lungo periodo, nell'arco di almeno 10-20 anni, sulla base del numero di pazienti che vanno incontro ad infarto, ictus, insufficenza renale, amputazioni, cecità, e da ultimo al decesso.

BIBLIOGRAFIA

1. Waugh NR, Dallas JH, Jung RT, *et al.* Mortality in a cohort of diabetic patients: causes and relative risks. Diabetologia 1989;32:103-4.
2. Muggeo M, Verlato G, Bonora E, *et al.* The Verona Diabetes Study: a population-based survey on known diabetes mellitus prevalence and 5-year all-cause mortality. Diabetologia 1995;38:318-25.
3. Bruno G, Merletti F, Boffetti P, *et al.* Impact of glycaemic control, hypertension and insulin treatment on general and cause-specific mortality: an Italian population-based cohort of Type II (non-insulin-dependent) diabetes mellitus. Diabetologia 1999;42:297-301.
4. Istituto Superiore di Sanità, Centro Nazionale di Epidemiologia, Sorveglianza e Promozione della Salute. La mortalità per causa in Italia: 1980-2002. http://www.iss.it/site/mortalita/.
5. de Marco R, Verlato G, Zanolin ME, *et al.* Atlante della mortalità evitabile della regione Veneto (1969-1991). Padova: CLEUP Editrice; 1997.
6. de Marco R, Locatelli F, Zoppini G, *et al.* Cause-specific mortality in Type 2 diabetes. The Verona Diabetes Study. Diabetes Care 1999;22:756-61.
7. Verlato G, Zoppini G, Bonora E, *et al.* Mortality from site-specific malignancies in type 2 diabetic patients from Verona. Diabetes Care 2003;26:1047-51.
8. Bruno G, Bargero G, Vuolo A, *et al.* A population-based prevalence survey of known diabetes mellitus in Northern Italy based upon multiple independent sources of ascertainment. Diabetologia 1992;35:851-6.
9. Kleinman JC, Donahue RP, Harris MI, *et al.* Mortality among diabetics in a national sample. Am J Epidemiol 1988;128:389-401.
10. Muggeo M, Verlato G, Bonora E, *et al.* Long-term instability of fasting plasma glucose predicts mortality in elderly NIDDM patients. The Verona Diabetes Study. Diabetologia 1995;38:672-9.
11. Muggeo M, Verlato G, Bonora E, *et al.* Long-term instability of fasting plasma glucose: a novel predictor of cardiovascular mortality in elderly patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. The Verona Diabetes Study. Circulation 199796:1750-4.
12. Perotto M, Panero F, Gruden G, *et al*. Obesity is associated with lower mortality risk in elderly diabetic subjects: the Casale Monferrato study. Acta Diabetol 2011;Nov 9; [Epub ahead of print].
13. Zoppini G, Verlato G, Leuzinger C, *et al*. Body mass index and the risk of mortality in type 2 diabetic patients from Verona. Int J Obesity 200327:281-5.
14. Bruno G, Merletti F, Barbero G, *et al.* Estimated glomerular filtration rate, albuminuria and mortality in type 2 diabetes: the Casale Monferrato study. Diabetologia 2007;50:941-8.
15. Targher G, Zoppini G, Chonchol M, *et al*. Glomerular filtration rate, albuminuria and risk of cardiovascular and all-cause mortality in type 2 diabetic individuals. Nutrition, Metabolism & Cardiovascular Diseases 2011;21:294e-301.
16. Zoppini G, Targher G, Negri C, *et al*. Elevated serum uric acid concentrations independently predict cardiovascular mortality in type 2 diabetic patients. Diabetes Care 2009;32:1716-20.
17. Bruno G, Merletti F, Buggeri A, *et al*. Fibrinogen and AER are major independent predictors of 11-year cardiovascular mortalit in type 2 diabetes: the Casale Monferrato Study. Diabetologia 2005;48:427-34.
18. Bruno G, Fornengo P, Novelli G, *et al.* C-reactive protein and 5-year survival in type 2 diabetes: the Casale Monferrato Study. Diabetes 2009;58:926-33.
19. Zoppini G, Targher G, Chonchol M, *et al*. Anaemia, independent of chronic kidney disease, predicts all-cause and cardiovascular mortality in type 2 diabetic patients. Atherosclerosis 2010;210: 575-80.
20. Grundy SC, Benjamin IJ, Burke GL, *et al.* Diabetes and cardiovascular disease, a statement for healthcare professionals from the American Heart Association. Circulation 1999;100:1134-46.

Implementazione delle linee-guida per la prevenzione cardiovascolare nei pazienti con diabete mellito tipo 2 in Italia: i dati dello studio MIND.IT

11

O. Vaccaro, L. Franzini per il gruppo di studio MIND.IT della Società Italiana di Diabetologia[1] e dei Centri Partecipanti[2]

BREVE DESCRIZIONE DELLO STUDIO

Il MIND.IT (*Multifactorial INtervention in type 2 Diabetes-Italy*) registrato in clinical trial.gov con N° NCT01240070 prevede due fasi:

1. una *fase osservazionale* disegnata come *clinical audit*, volta a valutare in che misura vengono applicate nella pratica clinica le linee guida per la prevenzione primaria degli eventi cardiovascolari (CV) e le linee guida nutrizionali nei pazienti con diabete tipo 2 seguiti presso i centri specialistici;
2. una *fase di intervento* disegnata come un trial randomizzato, in aperto, volta a valutare nella pratica clinica la fattibilità di un intervento multifattoriale, mirato al raggiungimento degli obiettivi definiti dalle linee guida per la prevenzione primaria degli eventi cardiovascolari, e la sua efficacia a medio e lungo termine nel migliorare il profilo di rischio CV e nel ridurre l'incidenza di eventi CV. È prevista una osservazione di almeno cinque anni, l'end point primario è l'incidenza di eventi CV fatali e non fatali.

I dati clinici sono stati raccolti con procedura standardizzata. Le analisi biochimiche sono state eseguite presso i centri partecipanti (un solo laboratorio per ogni centro). Prima dell'avvio dello studio è stata effettuata una procedura di allineamento e standardizzazione delle metodiche analitiche. Successivamente, per tutta la durata dello studio i laboratori sono stati costantemente monitorizzati con procedure di controllo di qualità esterna (EQAS). Questo servizio è stato fornito dal laboratorio dell'ospedale S Raffaele di Milano, i dettagli sono stati pubblicati[1].

La metodologia standardizzata con cui sono stati raccolti i dati clinici e di laboratorio e la rappresentatività del campione studiato fanno di questi dati una valutazione estremamente realistica ed attendibile della qualità dell'assistenza ai pazienti con diabete tipo 2 in Italia.

[1] Gruppo di studio MIND.IT: Diego Ardigò, Franco Cavalot, Laura Franzini, Roberto Miccoli, Lidia Patti, Angela A Rivellese, Mariella Trovati, Olga Vaccaro, Ivana Zavaroni.

[2] Centri partecipanti dello studio MIND.IT:

Centro	*Investigatore principale*	*Co-investigatori*
Bari	Francesco Giorgino	Bellomo Damato A., Giampetruzzi F.
Carrara	Maria Dolci	
Chieti	Agostino Consoli	
La Spezia	Francesco Orlandini	Carro S., Dreini L., Marinaro A., Zappa A.
Pavia	Giuseppe Derosa	Ferrari I.
Perugia	Pierpaolo De Feo	Di Loreto C.
Piacenza	Donatella Zavaroni	Livraga S.
Pisa	Roberto Miccoli	Bianchi C.
Roma	Giovanni Ghirlanda	Collinia C., Pitocco D.
Torino	Mariella Trovati	Caccavale F., Cavalot F., De Salve A., Lia S.

Ringraziamenti: lo studio è stato finanziato da Fo.Ri. SID con il contributo incondizionato di Astra Zeneca e Daiichi Sankyo. Ringraziamo i Prof. Riccardo Giorgino e Michele Muggeo, Past Presidents Fo.Ri.SID, per il continuo supporto.

Tab. 11.I Caratteristiche dei partecipanti.

Variabili	Uomini (n.297)	Donne (n.1168)	Tutti (n.2465)
Età (anni)	60 ± 5	61 ± 5*	61 ± 5
Durata diabete (anni)†	7 (8)	7 (8)	7 (8)
IMC (kg/m^2)	28,6 ± 4,1	30,7 ± 5,7*	29,6 ± 5,0
Circonferenza vita (cm)	101 ± 10	100 ± 13	101 ± 12
PA sistolica (mmHg)	141 ± 16	142 ± 17*	141 ± 16
PA diastolica (mmHg)	85 ± 9	84 ± 8*	84 ± 9
HbA1c (%)	7,5 ± 1,4	7,7 ± 1,4*	7,6 ± 1,4
Colesterolo totale (mg/dl)	208 ± 7	219 ± 9*	213 ± 8
Colesterolo HDL (mg/dl)	46 ± 11	53 ± 13*	49 ± 12
Colesterolo LDL (mg/dl)	130 ± 34	135 ± 34*	133 ± 34
Trigliceridi (mg/dl)	164 ± 97	158 ± 89	161 ± 93
Fumatori (%)	27,5	16,0*	22,5

I dati sono espressi come media ± DS o †mediana e range interquartile (IQR) *p<0,01.

STUDIO OSSERVAZIONALE

Lo studio è stato condotto in dieci centri distribuiti in tutta Italia: La Spezia, Torino, Pavia, Piacenza, Pisa, Perugia, Chieti, Carrara, Roma, Bari. Erano eleggibili uomini e donne con diabete tipo 2 da almeno due anni, età 50-75 anni e storia clinica negativa per eventi cardiovascolari.

Nel periodo 2004-2006 sono stati arruolati 2465 pazienti diabetici (1297 uomini, 1168 donne) reclutati consecutivamente tra quelli afferenti ai centri partecipanti. La Tabella 11.I riporta le caratteristiche dei pazienti arruolati: in media hanno 61 anni, sono in sovrappeso e hanno valori di colesterolemia e pressione arteriosa più elevati rispetto ai livelli raccomandati dalle linee guida[2,3]. Queste caratteristiche sono coerenti con quanto si evince da altre fonti[4] che confermano che i pazienti arruolati nello studio sono rappresentativi dei pazienti con diabete tipo 2 seguiti presso i centri specialistici in Italia.

La figura 11.1 mostra che la grande mag-

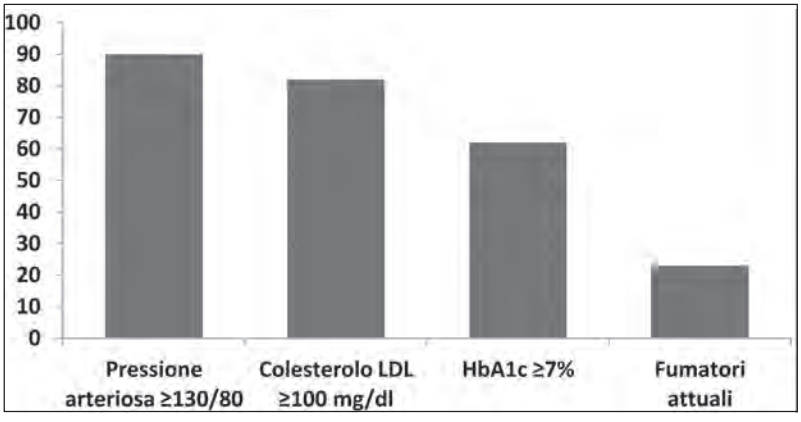


Fig. 11.1 Percentuale di pazienti che non raggiunge gli obiettivi indicati dalle linee guida[1].

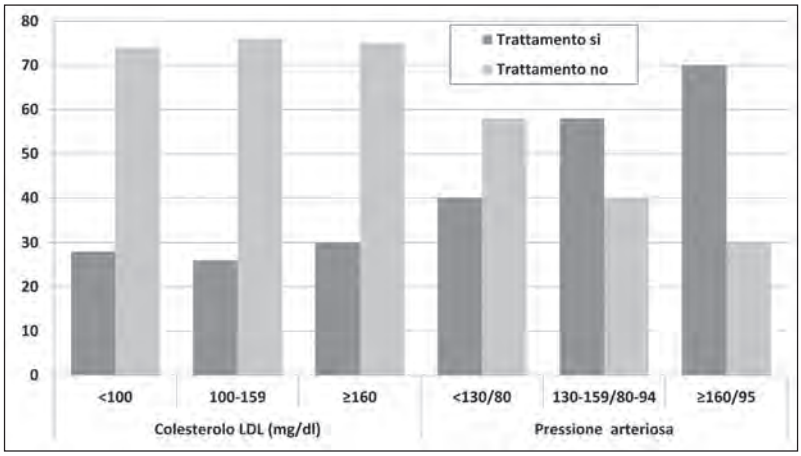


Fig. 11.2 Percentuale di pazienti trattati con ipolipemizzanti secondo i valori di colesterolo LDL o con antipertensivi secondo i valori di pressione arteriosa[1].

gioranza dei pazienti con diabete tipo 2 seguiti presso i centri specialistici non raggiunge i target terapeutici indicati dalle linee guida per la pressione arteriosa (89 %), il colesterolo LDL (83%) e l'emolgobina glicata (63%), inoltre il 22% fuma.

In Figura 11.2 è riportato l'uso dei farmaci ipolipidemizzanti in relazione ai valori di colesterolo LDL (pannello A) e dei farmaci antipertensivi in relazione ai livelli di pressione arteriosa (pannello B). I farmaci ipolipidemizzanti sono utilizzati da circa il 20% dei pazienti indipendentemente dai valori di colesterolo LDL. Per la pressione arteriosa la probabilità di ricevere un trattamento aumenta con l'aumentare dei valori di pressione arteriosa, tuttavia una proporzione elevata di pazienti con valori decisamente fuori controllo (i.e. >160/95) non è in terapia antipertensiva[1]. Questo suggerisce che le decisioni sul trattamento seguono una strategia non sufficientemente mirata al raggiungimento dei target terapeutici.

Per valutare la percezione del livello di rischio da parte dei medici e la loro propensione ad intervenire i maniera coerente con questo dato è stata valutata con la probabilità a 10 anni di un evento cardiovascolare fatale o non fatale con l'algoritmo dell'UKPDS[5] ed è stata messa in relazione con la percentuale di soggetti in terapia ipolipemizzante, antipertensiva o antiaggregante (Fig. 11.3). Si osserva un aumento statisticamente significativo, ma insufficiente sotto il profilo clinico, della percentuale di pazienti in terapia antipertensiva o con antiaggreganti con l'aumentare dei livelli di rischio. Non c'è invece relazione con l'uso dei farmaci ipolipidemizanti.[1] Combinando i dati delle figure 11.2 e 11.3 si può concludere che in generale l'atteggiamento terapeutico non è sufficientemente guidato dal raggiungimento degli obiettivi ed è scarsamente guidato dalla valutazione del rischio CV globale dei pazienti.

In un sottocampione casuale di 540 pazienti è stata studiata la dieta abituale mediante compilazione del diario alimentare di sette giorni[6,7]. La figura 11.4 riporta la proporzione di pazienti che soddisfa le raccomandazioni dietetiche fornite dalle linee guida del gruppo di studio europeo Diabete e Nutrizione[6,8]. Sono abbastanza rispettate le raccomandazioni sul consumo di grassi mono e polinsaturi e colesterolo, molto meno quelle sul consumo di grassi saturi che eccede il livello raccomandato nel 43% dei pazienti. La raccomandazione più disattesa è quella che riguarda il consumo di fibre, solo il 6% dei pazienti consuma le quantità raccomandate, mentre tutti gli altri hanno un consumo più basso[6].

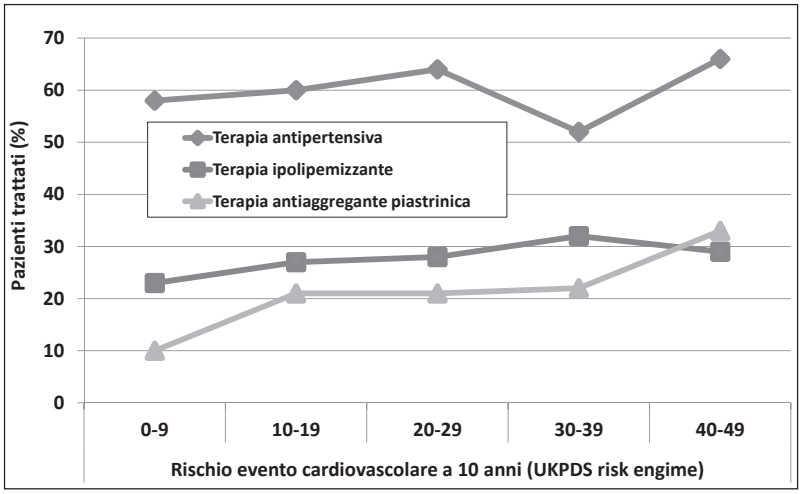


Fig. 11.3 Percentuale di pazienti trattati con farmaci antipertensivi, ipolipemizzanti o antiaggreganti in relazione al rischio di eventi CV a 10 anni.

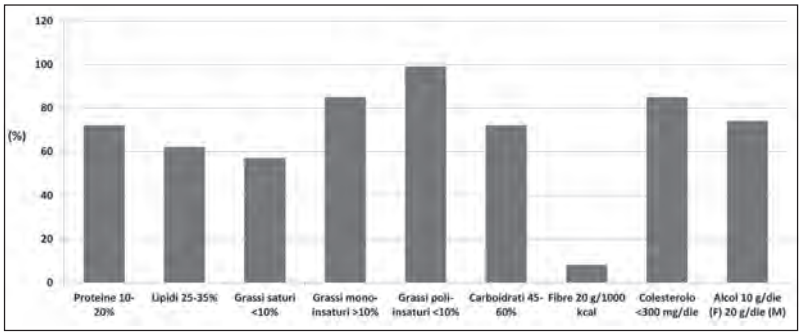


Fig. 11.4 Percentuale di pazienti che rispettano le raccomandazioni dietetiche (DNSG 2004)[9].

Lo studio MIND.IT ha anche evidenziato significative differenze di genere nel controllo della iperglicemia e dei fattori di rischio CV[9]. Le donne sono leggermente più anziane e più obese degli uomini e presentano in generale un compenso glicemico peggiore e valori mediamente più elevati di PA e colesterolo LDL come si evince dalla tabella 1. Coerente con questi dati è l'osservazione (Fig. 11.5). che un proporzione significativamente più alta di donne che di uomini non raggiunge i target terapeutici per HbA1c, PA e lipidi[9].

Queste differenze di genere sono riportate anche da altri studi[10,11], ma le ragioni non sono chiare. Lo studio MIND.IT ha permesso di escludere alcuni dei fattori confondenti più comunemente invocati: l'età più avanzata, la maggiore frequenza di obesità, particolarmente del tipo viscerale, nelle donne ed una sottovalutazione del rischio cardiovascolare da parte del medico che si traduce in un trattamento meno intensivo nelle donne.

In questo studio le differenze di genere vengono attutite, ma non scompaiono correggendo per età e per obesità addominale in una analisi stratificata (Tabb. 11-II-11-IV) e non si osserva un minore uso di farmaci nelle donne. Anzi, queste sono più spesso degli uomini in terapia insulinica e sono trattate per l'ipertensione più frequentemente è più intensivamente degli uomini, mentre non vi sono differenze tra uomini e donne nell'uso della terapia ipolipidemizzante[11]. Evidentemente altri fattori, ancora poco compresi, sono alla base delle differenze di genere nel profilo di rischio CV osservato da noi e da altri nei pazienti con diabete tipo 2.

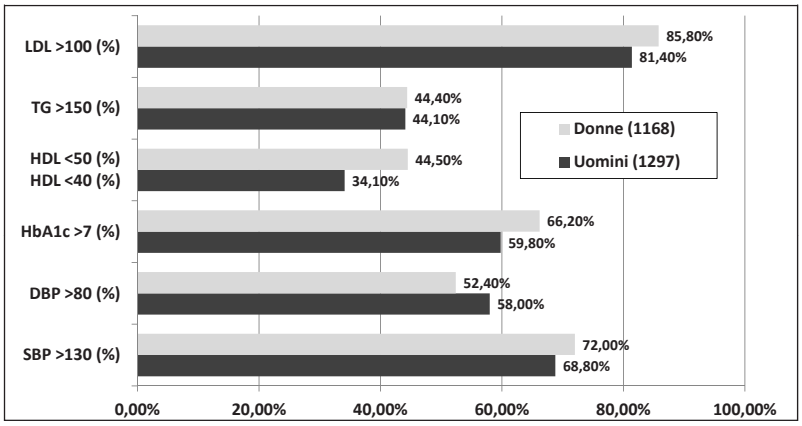


Fig. 11.5 Proporzione di uomini e donne che non raggiungono i target terapeutici.

Tab. 11.II Caratteristiche cliniche e profilo di rischio CV negli uomini e nelle donne: analisi stratificata per età.

Variabili	Età <65 anni		p	Età ≥65 anni		p
	Donne (n=800)	Uomini (n=944)		Donne (n=368)	Uomini (n=353)	
Età (anni)	58 ± 4	58 ± 4	0,189	67 ± 2	67 ± 2	0,612
Durata di diabete (anni)	7 (7)	7 (7)	0,703	10 (11)	9 (11)	0,788
Circonferenza vita (cm)	101 ± 13	101 ± 11	0,565	100 ± 13	101 ± 10	0,350
IMC (kg/m^2)	31,1 ± 5,7	28,8 ± 4,0	0,001	29,8 ± 5,7	28,2 ± 4,1	0,001
PAS (mmHg)	141 ± 17	139 ± 15	0,014	146 ± 17	145 ± 16	0,310
PAD (mmHg)	84 ± 9	85 ± 9	0,050	84 ± 8	84 ± 9	0,426
HbA1c (%)	7,7 ± 1,5	7,5 ± 1,4	0,001	7,7 ± 1,3	7,5 ± 1,2	0,038
Colesterolo HDL (mg/dl)	52 ± 13	45 ± 11	0,001	54 ± 13	48 ± 12	0,001
TG (mg/dl)	139 (91)	131 (33)	0,066	138 (98)	132 (90)	0,663
Colesterolo LDL (mg/dl)	135 ± 34	131 ± 33	0,014	136 ± 33	128 ± 36	0,001
Fumatori (%)	142 (17,8%)	287 (30,4%)	0,001	55 (15,0%)	68 (19,3%)	0,138

I dati sono espressi come media ± DS o mediana e (range interquartile) o come numero e (%).

CONCLUSIONI

In conclusione, i dati ottenuti dalla valutazione osservazionale dimostrano che in Italia il grado di implementazione delle linee guida per la prevenzione primaria degli eventi CV nei pazienti con diabete tipo 2 risulta largamente insoddisfacente, sia per quanto riguarda l'approccio farmacologico che dietetico alla correzione dei fattori di rischio CV e della iperglicemia. In generale le decisioni terapeutiche non sono sufficientemente guidate dal raggiungimento degli obiettivi terapeutici e c'è insufficiente attenzione nelle valutazione del rischio CV globale dei pazienti. Le donne sono più svantaggiate indipendentemente dall'età e dal grado di adiposità.

Tab. 11.III Caratteristiche cliniche e profilo di rischio CV in uomini e donne: analisi stratificata per obesità addominale.

Variabili	Senza obesità addominale		p	Con obesità addominale		p
	donne (n=159)	uomini (n=696)		donne (n=963)	uomini (n=543)	
Età (anni)	62 ± 5	60 ± 6	0,008	61 ± 5	60 ± 5	0,087
Durata di diabete (anni)	9 (8)	9 (7)	0,453	9 (7)	8(7)	0,093
Circonferenza addominale (cm)	80,8 ± 6,0	93,6 ± 6,1	0,001	103,5 ± 10,9	110,0 ± 7,1	0,001
IMC (kg/m^2)	24,8 ± 3,9	26,5 ± 2,8	0,001	31,7 ± 5,5	31,4 ± 3,8	0,217
PAS (mmHg)	142 ± 18	140 ± 16	0,107	143 ± 17	142 ± 15	0,138
PAD (mmHg)	84 ± 9	84 ± 9	0,529	84 ± 9	86 ± 9	0,001
Glicemia a digiuno (mg/dl)	159 ± 52	151 ± 43	0,042	161 ± 46	157 ± 40	0,098
HbA1c (%)	7,6 ± 1,3	7,4 ± 1,3	0,042	7,7 ± 1,4	7,6 ± 1,4	0,025
HDL (mg/dl)	56 ± 14	47 ± 12	0,001	52 ± 13	45 ± 10	0,001
TG (mg/dl)	120 (92)	135 (93)	0,106	142 (95)	153 (111)	0,001
LDL (mg/dl)	140 ± 36	131 ± 34	0,008	135 ± 34	129 ± 34	0,001
Attuali fumatori [num (%)]	38 (24,2%)	210 (30,2%)	0,101	157 (16,4%)	133 (24,6%)	0,001

I dati sono espressi come media ± DS o come mediana e range interquartile (); obesità addominale = circonferenza vita ≥88 cm nelle donne o ≥102 cm negli uomini.

Tab. 11.IV Trattamento farmacologico nella popolazione distinta per sesso.

Variabili	Donne (n=1168)	Uomini (n=1297)
Trattamento ipoglicemizzante		
Sola dieta num (%)	172 (15%)	212 (16%)
Ipoglicemizzanti orali num (%)	802 (80,5%)	933 (86%)*
Insulina (da sola o in combinazione) num (%)	194 (16,6%)	152 (11,7%)*
Trattamento antiipertensivo num (%)	772 (66,1%)	701 (54%)*
Due o più antipertensivi (tra i trattati) num (%)	216 (35,4%)	164 (24,5%)*
Trattamento ipolipemizzante num (%)	316 (27,1%)	345 (26,6%)
Trattamento antiaggregante num (%)	225 (19%)	298 (23%)*

*p<0,05.

La metodologia standardizzata con cui sono stati raccolti i dati clinici e di laboratorio e la rappresentatività del campione studiato fanno di questi dati una valutazione estremamente realistica ed attendibile della qualità dell'assistenza ai pazienti con diabete tipo 2 in Italia.

BIBLIOGRAFIA

1. Vaccaro O, Boemi M, Cavalot F, *et al.*; MIND-IT Study Group. The clinical reality of guidelines for primary prevention of cardiovascular disease in type 2 diabetes in Italy. Atherosclerosis 2008;198:396-402.
2. Comaschi M, Medea G, Panico S, *et al*. Linee guida per la prevenzione cardiovascolare nel paziente diabetico. Ital Heart J 2002;3:669-76.
3. Standard Italiani per la cura del Diabete mellito, 2009-2010, Ed. Infomedica – Formazione & Informazione Medica.
4. Annali AMD 2010, www.aemmedi.it.
5. Stevens R, Kothari V, Adler AI, Stratton IM, Holman RR. The UKPDS risk engine: a model for

the risk of coronary heart disease in Type 2 diabetes (UKPDS 56). Clin Sci 2001;101:671-9.

6. Rivellese AA, Boemi M, Cavalot F, *et al.*; MIND. IT Study Group. Dietary habits in type II diabetes mellitus: how is adherence to dietary recommendations? Eur J Clin Nutr 2008;62:660-4.
7. Bates CJ, Nelson M, Ulijoszeck SJ. Nutritional assessment methods in Human Nutrition. Geinsler C, Powers H (eds) Chapter 31. Elsevier: Oxford; 2005. p.574-95.
8. Mann JI, De Leew I, Hermansen K, *et al.* Evidence-based nutritional approaches to the treatment and prevention of diabetes mellitus. Nutr Metab Cardiovasc Dis 2004;14:373-94.
9. Franzini L, Ardigò D, Cavalot F, *et al.*, on behalf of the MIND.IT Study Group. Women show worse control of type 2 diabetes and cardiovascular disease risk factors than men: results from the MIND. IT Study Group of the Italian Society of Diabetology. NMCD 2012, marzo 5 (Epub head of print).
10. Berthold I, Berthold HK, Mantzoros CS, *et al*. Sex disparities in the treatment and control of cardiovascular risk factors in type 2 diabetes. Diabetes Care 2008;31:1389-91.
11. Homko CJ, Zamora L, Santamore WP, *et al*. Gender differences in cardiovascular risk factors and risk perception among individuals with diabetes. Diabetes Educ 2010;36:483-8.

12

Diabete e malattie cardiovascolari

A. Avogaro

In Italia le malattie cardiovascolari costituiscono una delle principali cause di mortalità, di morbosità e di invalidità. Nel 2003 sono stati registrati 588.897 decessi per tutte le cause, di cui il 34% era ascrivibile a malattie cardiovascolari (http://www.istat.it/sanita/health). Studi trasversali e longitudinali riportano una prevalenza di cardiopatia coronarica del 9‰ a 40-44 anni e del 52‰ a 75-79 anni negli uomini; del 4‰ a 40-44 e del 24‰ a 65-69 anni nelle donne[1,2].

Nell'ambito della malattia vascolare il diabete mellito è (DM) considerato un equivalente di patologia cardiovascolare: numerosi studi hanno dimostrato che questa patologia è caratterizzata da aumentate prevalenza e incidenza di malattia aterosclerotica. Ciò riveste particolare importanza alla luce del notevole incremento della prevalenza di questa patologia nel mondo. Le più recenti stime suggeriscono che il numero di soggetti affetti da DM è destinato ad aumentare fino ai 300 milioni nel 2025. Oltre il 75% dei pazienti con diabete mellito muore per cause cardiovascolari: secondo stime dell'Organizzazione Mondiale della Sanità la prevalenza della complicanza cardiovascolare è calcolabile tra il 26 ed il 36%[3]. Dal 50 all'80% dei diabetici senza una diagnosi di coronaropatia in vita presentano lesioni coronariche significative post-mortem[4] (Fig. 12.1). L'estensione del danno arteriosclerotico è quasi sovrapponibile a coloro che, in vita, avevano avuto una diagnosi di coronaropatia senza avere diabete. Il rapporto tra diabete e aterosclerosi non è un rapporto "soglia" ma, al contrario,

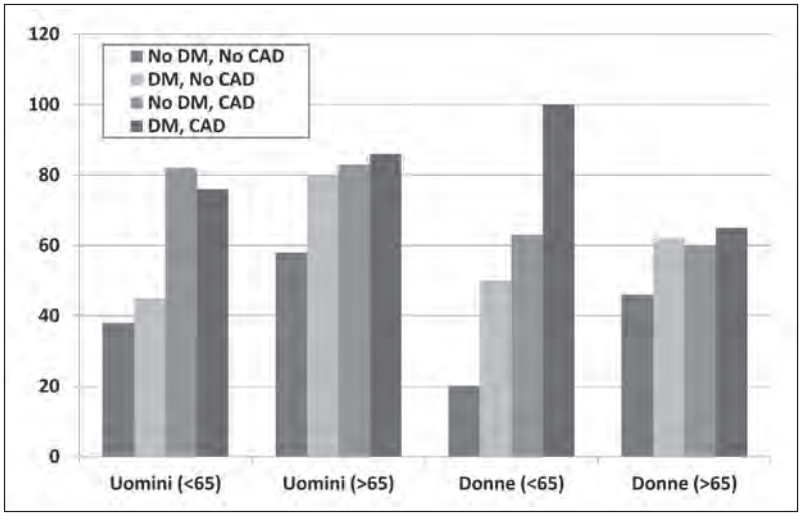


Fig. 12.1 Prevalenza all'autopsia di malattia coronarica severa oppure multivasale (modificata da Goraya *et al.*[4]).

è stato osservato come, anche per aumenti modesti di emoglobina glicata, vi è un incremento significativo del rischio di coronaropatia e di malattia cardiovascolare[5]. Pertanto modesti incrementi della glicemia portano a un sostanziale aumento del rischio di coronaropatia. Vi sono inoltre prove consistenti che il danno microangiopatico influenzi e predica il danno macroangiopatico[6]. Diventa pertanto rilevante anticipare il più possibile la diagnosi di coronaropatia anche alla luce del fatto che una sostanziale proporzione di pazienti diabetici con coronaropatia è totalmente asintomatica.

Altrettanto gravosi sono i costi imposti da questa malattia e dalle sue complicanze. Lo studio ARNO ha dimostrato, in un periodo di 10 anni, che la prevalenza dei pazienti diabetici trattati farmacologicamente è aumentata dallo 3,08% allo 4,45%. Nel 2006 il costo medio totale pro-capite è stato di € 2589, valore questo del 54% più elevato rispetto al costo per un non-diabetico. Il costo per i farmaci è stato pari a € 827, l'80% in più rispetto a un non diabetico. Le complicanze cardiovascolari e l'insufficienza renale sono le complicanze economicamente più gravose.

PREVALENZA E INCIDENZA DELLA MALATTIA CARDIOVASCOLARE

Un discreto numero di studi sia trasversali sia prospettici ha quantificato non solo l'entità del danno cardiovascolare nel paziente diabetico ma anche i fattori di rischio maggiormente coinvolti nell'insorgenza e nella progressione della malattia vascolare nel paziente diabetico di tipo 2. Tra questi studi, uno dei più rilevanti per impatto scientifico è stato il Verona Diabetes Study (VDS). Il VDS ha evidenziato come nella popolazione diabetica il 35% dei decessi era attribuibile alla cardiopatia ischemica e il 24% a stroke. In 3550 soggetti diabetici identificati nel 2002 e seguiti per cinque anni, la mortalità cardiovascolare era pari a 9,6 casi per 1000 persone anno[7].

Successivi dati sulla prevalenza della CHD nel paziente sia con prediabete sia con DM sono stati forniti dallo studio di Brunico che ha dimostrato come nei maschi di età compresa tra 40 e 79 anni, con normale tolleranza ai carboidrati, la prevalenza di cardiopatia ischemica era pari a 8%; nei maschi con alterata tolleranza ai carboidrati (IGT) era 26% e aumentava a 35% nei pazienti con DM. Nelle femmine era pari al 5% tra chi presentava normale tolleranza ai carboidrati, 13% tra chi presentava IGT e 30% tra le pazienti con DM conclamato[8].

Dati di prevalenza della malattia Cardiovascolare sono stati offerti anche dallo Studio DIARIO (*DIAbetic Register in Italian Offices*) che ha studiato la prescrizione di statine nei diabetici sia di tipo 1 che di tipo 2 tra il luglio 2002 e il settembre 2002. In questo studio la percentuale di pazienti con pregresso infarto del miocardio era del 7,4%, con storia di angina del 5,6%, di rivascolarizzazione 4,1%[9]. Lo studio SFIDA (*Survey of risk Factors in Italian Diabetic subjects by AMD*), disegnato per evidenziare le frequenza e la gravità dei vari fattori di rischio nei pazienti con DM seguiti presso i servizi di diabetologia, ha riportato una prevalenza di malattia cardiovascolari pari a 19,6% negli uomini e al 14,9% nelle donne[10].

Lo studio QUED (*Quality of Care and Outcomes in Type 2 Diabetes*), uno studio osservazionale disegnato per valutare la qualità della cura e i suoi effetti sulla patologia cardiovascolare, ha riportato che durante un follow-up di 5 anni, 492 pazienti (15,2%) sviluppavano un evento cardiovascolare[11]. Il dato rilevante di questo studio è che gli eventi erano strettamente correlate alla qualità delle cure: 62.4 per 1000 persone-anno in pazienti con mediocre qualità, 54,8 per 1000 persone-anno per una qualità intermedia e e 39.8 per 1000 persone-anno in coloro che erano seguiti da un buon contesto di cura (Fig. 12.2).

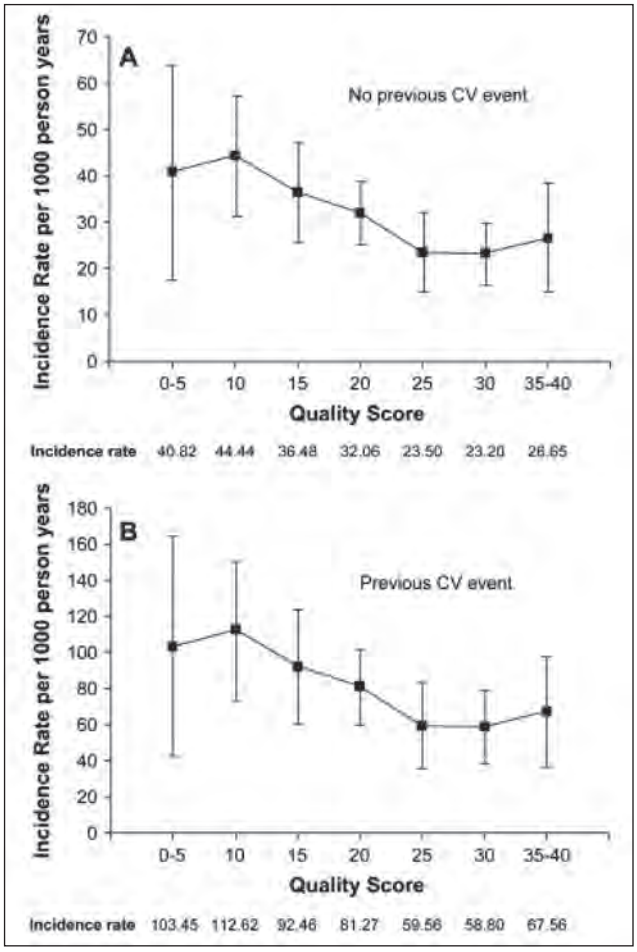


Fig. 12.2 Incidenza e 95% intervallo di confidenza per qualsiasi evento CV stratificata per qualità della cura. L'incidenza è espressa come numero di eventi per 1000 persone-anno. Pannello A pazienti senza precedente e pannello B pazienti con precedente evento CV (Studio QUED). (modificata da De Berardis *et al.*[11])

Un'importante fonte di informazioni sulla malattia cardiovascolare nel paziente diabetico è rappresentata dallo studio DAI, nato dalla nato dalla collaborazione tra DIAINF (*gruppo di studio Diabete e Informatica*), AMD (*Associazione Medici Diabetologi*) e ISS (*Istituto Superiore di Sanità*)[12]. Questo studio si è posto come obiettivo principale l'analisi delle complicanze macrovascolari nei pazienti con DM afferenti ai servizi di diabetologia italiani. Gli eventi considerati sono stati l'infarto del miocardio, la cardiopatia ischemica, le tromboembolie cerebrali, le amputazioni periferiche, gli interventi di angioplastica e di bypass aorto-coronarico. La coorte analizzata era composta di 14.432 persone con DM afferenti a 157 centri di diabetologia. Alla prima visita, 2788 persone (19,3%) presentavano una o più complicanze macroangiopatiche (22,2% negli uomini e 16,4% nelle donne). La prevalenza di cardiopatia ischemica era pari a 8,3% negli uomini e 10,3% nelle donne, di infarto del miocardio da solo o con interventi di rivascolarizzazione era 10,8% negli uomini e 3,9% nelle donne, di ictus 3,4 negli uomini e 2,6% nelle donne. Sia negli uomini che nelle donne la prevalenza di complicanze macrovascolari era maggiore nei soggetti con ipertensione e familiarità per malattie cardiovascolari. Lo studio di incidenza è stato condotto su un totale di 11.644 pazienti (5612 uomini e 6032 donne) che, al momento dell'arruolamento, erano privi di un qualunque tipo di evento macroangiopatico in studio. Durante i quattro anni di osservazione, si sono verificati in totale 881 eventi di CHD, con un corrispondente tasso di incidenza di 28,8 x 1000 anni-persona (IC 95% 25,4-32,3) negli uomini e di 23,3 (IC 95% 20,2-26,4) nelle donne (Fig. 12.3). Gli episodi di IMA, CHD maggiori e gli eventi fatali erano significativamente più frequenti negli uomini. L'incidenza di eventi coronarici e cerebrovascolari aumentava con l'età, ed era massima tra 70 e 80 anni. In particolare, per gli eventi coronarici si accentuava il divario fra i sessi nella fascia di popolazione ultrasettantenne.

Nell'ILSA (*Italian Longitudinal Study on*

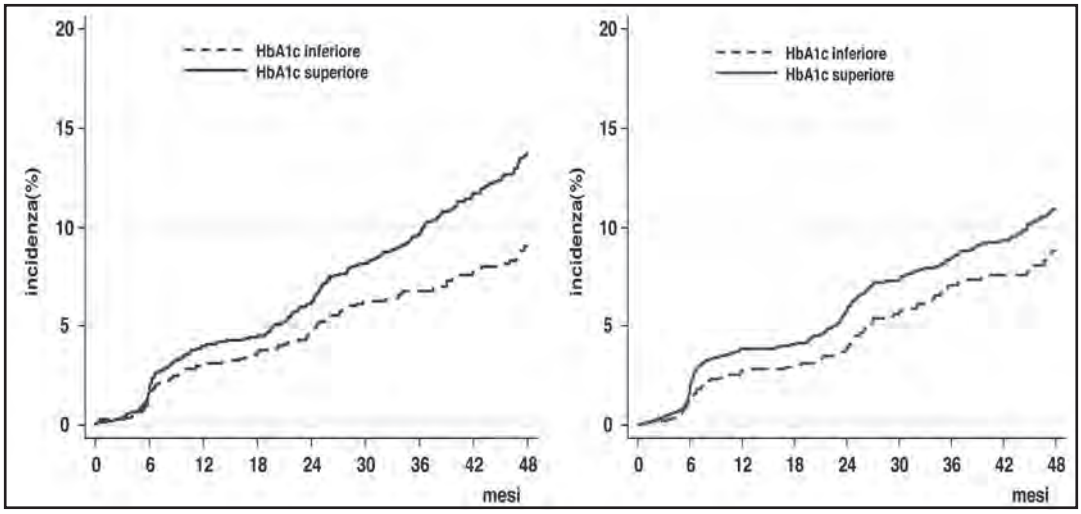


Fig. 12.3 Incidenza di CHD stimata con Kaplan-Meier per sesso e per livello di emoglobina glicata inferiore o superiore al massimo del range (modificata da Avogaro *et al*.[9]).

Aging), uno studio prospettico condotto su soggetti anziani di età compresa tra 65 e 84 anni, la prevalenza di CHD e stroke erano rispettivamente 20,1% e 11,1% nei pazienti affetti da SM per quanto riguarda la CHD e di 9,6% e 6,6% per lo stroke (entrambi significativi rispetto a coloro senza SM)[13]. In questo studio però il rischio di mortalità per malattia cardiovascolare determinato dalla SM ma corretto per età, fumo, insulina plasmatica a digiuno, e fibrinogeno era significativo solamente negli uomini (1,12 [95% C.I. 1,09-1,16]).

Molto importanti si sono rivelati i dati di ricorrenza degli eventi cardiovascolari. Nello studio DAI, durante un periodo di follow-up di circa 4 anni, tra gli 800 pazienti su 2788 che già presentavano un evento avevano un rischio di ri-evento doppio rispetto a coloro che all'arruolamento non presentavano eventi (Fig. 12.4). I pazienti diabetici con evento ricorrente erano più anziani, soprattutto maschi, presentavano livelli di colesterolo e trigliceridi più elevati, pregresso infarto del miocardio o amputazione[14]. L'incidenza di ricorrenza di evento era pari a 89,2 per 1000 persone-anno (95% CI: 71,3-107,2) tra i pazienti con pregressa cardiopatia ischemica, 49,2 (95% CI: 35,5-62,9) tra coloro con pregresso stroke e 79,8 (95% CI: 36,0-123,5) tra i pazienti con pregressa amputazione o più pregressi eventi. L'incidenza di CHD ricorrente era pari a 39,5 per 1,000 persone-anno (95% CI: 30,3-48,7) nei maschi e a 57,1 (95% CI: 36,7-77,5) nelle donne tra chi aveva già avuto un evento; 21,3 (95% CI: 5,7-36,8) nei maschi e 8,3 (95% CI: 2,4-14,3) nelle donne tra chi non presentava eventi al baseline.

■ ATEROSCLEROSI CAROTIDEA

Nel VDS è stato dimostrato come un indice di malattia aterosclerotica subclinica, il rapporto intima media dell'arteria carotide (IMT), è significativamente aumentato nei pazienti diabetici rispetto ai non diabetici anche dopo aggiustamento per sesso, età, indice di massa corporea, giro vita, dislipidemia, fumo ed ipertensione. L'IMT era predetto in modo indipendente anche dalla sensibilità all'insulina e dai livelli pressori[15]. In un recente studio di correlazione tra aterosclerosi carotidea e microangiopatia, De

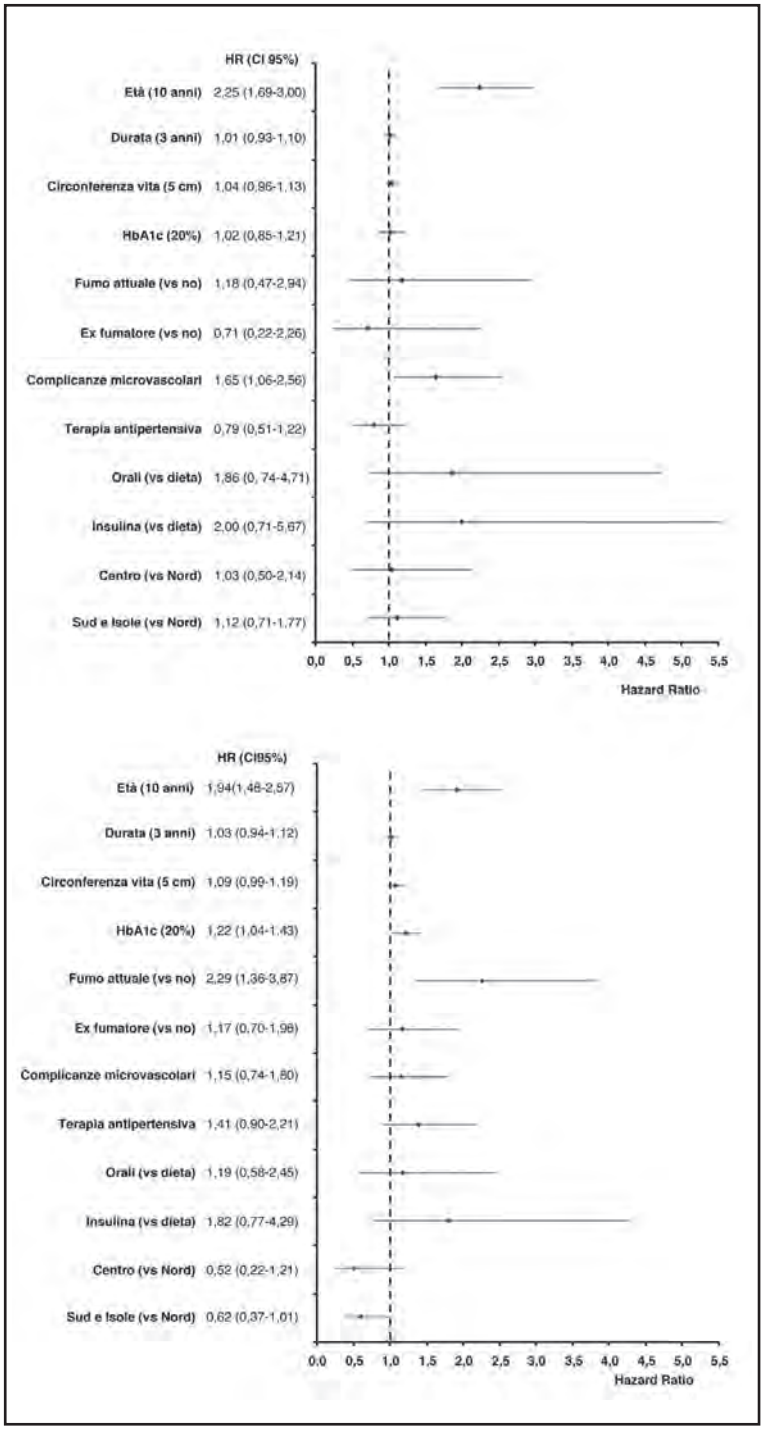


Fig. 12.4 Predittori indipendenti dell'incidenza di ictus nelle donne (sin) e negli uomini (dx). Hazard Ratio (HR) e intervalli di confidenza al 95% (IC 95%) calcolati per gli incrementi indicati in parentesi (modificata da Giorda *et al.*[17]).

Kreutzenberg e colleghi hanno osservato che in 662 pazienti diabetici consecutivamente arruolati, 148 presentavano un IMT <1 mm senza placche carotidee, 28 pazienti presentavano un IMT ≥1 mm senza placche, e 486 presentavano placche (73,4% del totale)[16]. Le placche apparivano eterogenee nel 57% dei casi, ecogeniche nel 29% ecolucenti nel 14%. Rispetto ai pazienti con un IMT <1 mm, I pazienti con placche erano più anziani, più spesso maschi, erano ex fumatori, e presentavano bassi livelli di colesterolo HDL.

Per quanto riguarda lo stroke, durante un follow di 4 anni, in persone senza storia di malattia cardiovascolare sono stati registrati 296 casi di stroke incidente[17]. L'incidenza standardizzata per età era di 5,5 per 1000 persone-anno (95% intervallo di confidenza, 4,2 a 6,8) negli uomini e 6,3 (95% intervallo di confidenza, 4,5 a 8,2) nelle donne. Al contrario, in persone con precedente storia di malattia cardiovascolare, l'incidenza era di 13,7 (7,5 a 19,8 95% intervallo di confidenza) negli uomini e 10.8 (7,3 a 14,4) nelle donne. Tra gli uomini, senza storia di

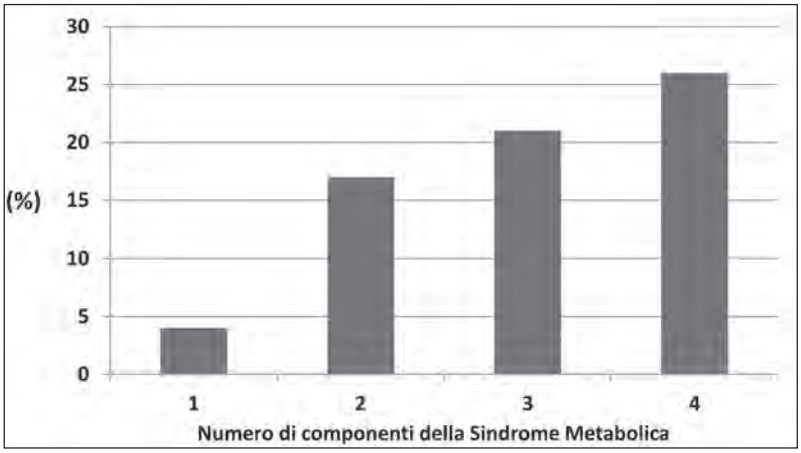


Fig. 12.5 Incidenza di malattia cardiovascolare in funzione del numero di componenti della Sindrome Metabolica che risulta essere predittore indipendente di cardiovasculopatia nei pazienti con diabete mellito di tipo 2.

precedenti cardiovascolari, HbA1c e fumo erano predittori di stroke. Tra i pazienti con storia di eventi pregressi, nei maschi I fattori di rischio erano il trattamento combinato insulina più antidiabetici orali, il trattamento per ipercolesterolemia, e bassi livelli di HDL colesterolo. Nelle donne le complicanze microvascolari erano l'unico predittore indipendente. Un precedente stroke era un potente predittore di nuovo stroke in entrambi i sessi.

DIABETE E SINDROME METABOLICA

Nel VDS il 31,7% di soggetti con età media di 62 anni presentava una diagnosi di malattia cardiovascolare, diagnosi assai più prevalente in coloro che avevano associata SM (32,9 *vs* 17,8%, P=0,005). Tra i soggetti che allo screening non presentavano malattia cardiovascolare, l'incidenza di questa patologia era molto superiore in coloro in cui il DM si associava a SM (19.9% *vs* 3.9%, P <0.001). Alla regressione logistica la SM era predittore indipendente sia della prevalenza (OR 2,01, P=0,045) sia di incidenza di malattia cardiovascolare. (OR 4,89, P = 0,031)[18] (Fig. 12.5). Nello studio di Casale Monferrato la prevalenza di cardiopatia ischemica (CHD) nella popolazione con SM era pari 24,4%; veniva inoltre osservato un trend tra prevalenza di CHD e numero di componenti della sindrome: 18,3% nei soggetti con solo DM, 22,2, 22,9, e 27,5% in coloro che presentavano una, due, tre o più componenti della sindrome. Durante un periodo di follow-up medio di 11 anni, la mortalità cardiovascolare rendeva ragione del 49,2% di decessi tra coloro che avevano SM[19]. I principali fattori di rischio implicati nella mortalità cardiovascolare erano l'ipertensione, la dislipidemia e la microalbuminuria patologica.

In un recentissimo studio condotto nell'ambito della Medicina Generale è stato osservato che la SM era significativamente associata a malattia cardiovascolare (OR 1,53, 95% CI, 1,02 a 2,29), sesso (i maschi presentavano un rischio 6 volte maggiore rispetto alle femmine) ed età (11% per ciascun incremento di un anno di età)[20]. Il colesterolo HDL era l'unica componente della SM significativamente associata a malattia cardiovascolare (OR pari a 2,12 (95%CI, 1,32 to 3,43).

FATTORI DI RISCHIO

Nello studio DAI il fattore di rischio cardiovascolare più diffuso era l'ipertensione (83%), seguito da ipercolesterolemia (65%) e obesità (46%). Il 95% della coorte (92% degli uomini e 98% delle donne) presentava almeno uno di questi fattori di rischio, mentre il 16% degli uomini e il 39% delle donne li presentava tutti e tre.

Alcuni studi hanno recentemente identificato oltre ai classici fattori di rischio tradizionali per malattia cardiovascolare, altri fattori di rischio che possono determinare non solo la comparsa ma anche la progressione della malattia vascolare. È bene ricordare che il VDS è stato il primo a evidenziare come la variabilità della glicemia può predire la mortalità cardiovascolare[21]. Molto importante è inoltre il nesso causale tra funzione renale e malattia vascolare. In un recente articolo Targher e collaboratori hanno osservato, che dopo aggiustamento per numerosi fattori confondenti, la riduzione pari a una deviazione standard del filtrato glomerulare stimato si associava a un aumento della mortalità cardiovascolare di circa il 50%[22]. Un incremento ugualmente importante si osservava anche per la presenza di albuminuria. La relazione esistente tra funzione renale e malattia cardiovascolare è stata oggetto di studio da parte dei ricercatori del progetto RIACE (*The Renal Insufficiency and Cardiovascular Events (RIACE) Italian Multicentre Study*). Su un totale di oltre 15000 pazienti diabetici, questo studio ha evidenziato come la presenza di un precedente evento cardiovascolare (infarto miocardico, stroke, ulcera al piede, gangrena o amputazione, rivascolarizzazione carotidea, coronarica o periferica, intervento per aneurisma) fosse presente nel 23,2% dei casi[23]. Rispetto ai pazienti senza pregresso evento, i pazienti con evento presentavano aumentati livelli di creatinina e una riduzione del filtrato glomerulare stimato.

CONCLUSIONI

Diversi studi di ottimo livello hanno illustrato la prevalenza e l'incidenza della malattia cardiovascolare in Italia che rimane ancora la patologia che maggiormente grava, sui pazienti diabetici in termini di morbidità e mortalità, e sulle strutture sanitarie in termini di costi. Sicuramente la realtà diabetologica italiana, eccellenza mondiale nella gestione e nel trattamento del diabete, ha fatto si che il peso di questa patologia sia rimasto a livelli sostenibili. Purtuttavia molto rimane ancora da fare. In particolare è necessario ricercare sinergie e collaborazioni non solo tra specialisti ma anche tra specialisti e medici di medicina generale; è utile influenzare e sensibilizzare la politica, condividere database delle varie società e strutture sanitarie, e standardizzare metodi di diagnostica e cura a livello dei servizi diabetologia territorio nazionale. Infine appare fondamentale educare il paziente: ad un migliore stile di vita e alla riduzione dei fattori di rischio modificabili.

BIBLIOGRAFIA

1. Ferrario M, Cesana G, Vanuzzo D, *et al*. Surveillance of ischaemic heart disease: results from the Italian MONICA populations. Int J Epidemiol 2001;30(Suppl 1):S23-9.
2. Giampaoli S, Palmieri L, Panico S, *et al*. Favorable cardiovascular risk profile (low risk) and 10-year stroke incidence in women and men: findings from 12 Italian population samples. Am J Epidemiol 2006;163:893-902.
3. Chalmers J, Joshi R, Patel A. Advances in reducing the burden of vascular disease in type 2 diabetes. Clin Exp Pharmacol Physiol 2008;35:434-7.
4. Goraya TY, Leibson CL, Palumbo PJ, *et al*. Coronary atherosclerosis in diabetes mellitus: A population-based autopsy study. Journal of the American College of Cardiology 2002;40:946-53.
5. Khaw K-T, Wareham N, Luben R, *et al*. Glycated haemoglobin, diabetes, and mortality in men in Norfolk cohort of European Prospective Investigation of Cancer and Nutrition (EPIC-Norfolk). BMJ 2001;322:15.
6. Rosenson RS, Fioretto P, Dodson PM. Does microvascular disease predict macrovascular events in type 2 diabetes? Atherosclerosis 2011;218:13-8.
7. de Marco R, Locatelli F, Zoppini G, *et al*. Cause-specific mortality in type 2 diabetes. The Verona Diabetes Study. Diabetes Care 1999;22:756-61.
8. Bonora E, Kiechl S, Willeit J, *et al*. Prevalence of insulin resistance in metabolic disorders: the Bruneck Study. Diabetes 1998;47:1643-9.
9. Avogaro A, Guida P, Giorda C, *et al*. The underuse of statin in type 2 diabetic patients attending diabetic clinics in Italy. Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases 2007;17:32-40.

10. Comaschi M, Coscelli C, Cucinotta D, *et al*. Cardiovascular risk factors and metabolic control in type 2 diabetic subjects attending outpatient clinics in Italy: The SFIDA (survey of risk factors in Italian diabetic subjects by AMD) study. Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases 2005;15:204-11.
11. De Berardis G, Pellegrini F, Franciosi M, *et al*. Quality of diabetes care predicts the development of cardiovascular events: Results of the QuED study. Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases 2008;18:57-65.
12. The DAISG. The prevalence of coronary heart disease in Type 2 diabetic patients in Italy: the DAI study. Diabetic Medicine 2004;21:738-45.
13. Maggi S, Noale M, Gallina P, *et al*. Physical disability among older Italians with diabetes. The ILSA Study. Diabetologia 2004;47:1957-62.
14. Giorda CB, Avogaro A, Maggini M, *et al*. Recurrence of Cardiovascular Events in Patients With Type 2 Diabetes. Diabetes Care 2008;31: 2154-9.
15. Bonora E, Tessari R, Micciolo R, *et al*. Intimal-medial thickness of the carotid artery in nondiabetic and NIDDM patients. Relationship with insulin resistance. Diabetes Care 1997;20:627-31.
16. Vigili de Kreutzenberg S, Tiengo A, Avogaro A. Cerebrovascular disease in diabetes mellitus: The role of carotid intima-media thickness. Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases 2009;19:667-73.
17. Giorda CB, Avogaro A, Maggini M, *et al*. Incidence and Risk Factors for Stroke in Type 2 Diabetic Patients. Stroke 2007;38:1154-60.
18. Bonora E, Targher G, Formentini G, *et al*. The Metabolic Syndrome is an independent predictor of cardiovascular disease in Type 2 diabetic subjects. Prospective data from the Verona Diabetes Complications Study. Diabetic Medicine 2004;21:52-8.
19. Bruno G, Merletti F, Biggeri A, *et al*. Metabolic Syndrome as a Predictor of All-Cause and Cardiovascular Mortality in Type 2 Diabetes. Diabetes Care 2004;27:2689-94.
20. Novelletto BF, Guzzinati S, Avogaro A. Prevalence of Metabolic Syndrome and Its Relationship with Clinically Prevalent Cardiovascular Disease in the Veneto Region, Northeastern Italy. Metab Syndr Relat Disord 2012;10:56-62.
21. Muggeo M, Verlato G, Bonora E, *et al*. Long-term Instability of Fasting Plasma Glucose, a Novel Predictor of Cardiovascular Mortality in Elderly Patients With Non–Insulin-Dependent Diabetes Mellitusì The Verona Diabetes Study. Circulation 1997;96:1750-4.
22. Zoppini G, Targher G, Chonchol M, *et al*. Serum Uric Acid Levels and Incident Chronic Kidney Disease in Patients With Type 2 Diabetes and Preserved Kidney Function. Diabetes Care 2012;35:99-104.
23. Solini A, Penno G, Bonora E, *et al*. Diverging association of reduced glomerular filtration rate and albuminuria with coronary and noncoronary events in patients with type 2 diabetes: the renal insufficiency and cardiovascular events (RIACE) Italian multicenter study. Diabetes Care 2012;35:143-9.

13

Nefropatia diabetica e dialisi

G. Pugliese, G. Penno, A. Solini

La nefropatia è una delle principali complicanze croniche della malattia diabetica. Dal punto di vista patogenetico, è stato evidenziato un ruolo centrale dell'iperglicemia, in base alla relazione diretta tra entità e durata dell'iperglicemia, da un lato, e sviluppo e progressione del danno renale nel diabete, dall'altro, e all'efficacia del ripristino di un buon controllo glicemico nel prevenire o rallentare lo sviluppo della nefropatia diabetica. Tuttavia, oltre all'iperglicemia, va segnalato il possibile ruolo dell'ipertensione arteriosa e delle altre manifestazioni della cosiddetta sindrome metabolica. Sul piano anatomico, il quadro istologico della glomerulopatia diabetica tipica è riscontrabile nella quasi totalità dei pazienti con diabete di tipo 1. Questo quadro è caratterizzato da ispessimento della membrana basale glomerulare con perdita di podociti, espansione della matrice mesangiale e glomerulosclerosi nodulare o diffusa. Si associano anche lesioni glomerulari essudative, arteriolari e tubulo-interstiziali. Nel diabete di tipo 2, invece, il reperto istologico è più eterogeneo, con solo un terzo dei soggetti con microalbuminuria e la metà di quelli con macroalbuminuria che presentano il quadro sopra descritto di glomerulopatia diabetica tipica; nei restanti pazienti, o non è evidenziabile una malattia renale significativa o si repertano lesioni prevalentemente vascolari e/o tubulo-interstiziali. Clinicamente, la nefropatia diabetica è caratterizzata dalla triade: persistente incremento dell'escrezione urinaria di albumina o proteinuria, alterazioni della velocità di filtrazione glomerulare (*Glomerular Filtration Rate*, GFR) e ipertensione arteriosa, che è caratteristicamente secondaria al danno renale nel diabete di tipo 1 ed è invece primaria o essenziale nel diabete di tipo 2. In alcuni casi, la complicanza esita in insufficienza renale terminale (*End-Stage Renal Disease*, ESRD), che richiede trattamento sostitutivo con dialisi o trapianto. In ogni caso, anche prima dell'esito in ESRD, la nefropatia diabetica rappresenta un potente fattore di rischio indipendente per lo sviluppo di malattie cardiovascolari (CV), che rappresentano la causa principale di morbilità e mortalità nei soggetti con diabete.

L'epidemiologia e la storia naturale di questa complicanza sono progressivamente mutate nel corso degli anni, così come la sua prognosi, per effetto di diversi fattori, fra i quali il drammatico incremento di incidenza del diabete, soprattutto di tipo 2, e i progressi raggiunti nello screening, nella diagnosi e nel trattamento dei fattori di rischio e di progressione del danno renale e CV.

I dati italiani disponibili, così come quelli internazionali, provengono essenzialmente da due fonti diverse: studi di coorte su pazienti diabetici, per quanto riguarda la malattia renale cronica (*Chronic Kidney Disease*, CKD) non dialitica, ovvero la condizione in cui vi è un danno renale evidenziato dalla presenza di micro o macroalbuminuria e/o riduzione del GFR, e i registri di dialisi e trapianto, per quanto riguarda l'ESRD.

CKD

Nel 2002, la *National Kidney Foundation's* (NKF)/*Kidney Disease Outcomes Quality Initiative* (KDOQI) ha introdotto una classificazione della CKD[1], basata essenzialmente su 2 marcatori: l'albuminuria (o altri segni di danno renale) e il GFR, stimato a partire dai livelli di creatinina o cistatina C attraverso formule che tengono conto di parametri clinici accessibili quali età, sesso, etnia o peso corporeo. Le equazioni che utilizzano la creatininemia comprendono la formula di Cockroft-Gault, basata su età, sesso e peso corporeo e l'equazione semplificata dello studio *Modification of Diet in Renal Disease* (MDRD), basata invece su età, sesso, ed etnia, che è però limitata dal fatto di essere derivata soltanto da soggetti con CKD. Sebbene la seconda sia risultata più precisa rispetto alla prima, entrambe tendono a sottostimare il GFR per valori ≥60 ml/min/1,73 m^2. Pertanto, recentemente è stata proposta e validata una nuova equazione, la *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration* (CKD-EPI), che utilizza gli stessi parametri della formula semplificata dello studio MDRD, ma che si è rivelata più precisa di quest'ultima. La classificazione NKF/KDOQI prevede per i primi 2 stadi la presenza di segni di danno renale, quali appunto la micro o macroalbuminuria, con eGFR al di sopra di 90 e 60 ml/min/1,73 m^2, rispettivamente. I 3 stadi successivi sono invece caratterizzati da livelli via via più ridotti di eGFR, al di sotto rispettivamente di 60, 30 e 15 ml/min/1,73 m^2, indipendentemente dalla presenza o meno di albuminuria. I primi 4 stadi vengono ulteriormente suddivisi in base al fatto se il paziente sia stato o meno trapiantato, nel qual caso vengono contrassegnati con una "T", e il quinto e ultimo stadio in base al fatto se il paziente sia o meno in dialisi, nel qual caso viene contrassegnato con una "D". L'introduzione di questa classificazione ha prodotto un profondo impatto sulla gestione della malattia, promuovendo l'esecuzione del dosaggio di albuminuria e creatininemia e della stima del GFR a partire da quest'ultima. Ciò ha favorito l'identificazione della CKD, soprattutto nei suoi stadi iniziali, e quindi il suo trattamento al fine di prevenirne l'ulteriore evoluzione vero l'ESRD.

L'applicazione agli studi epidemiologici della classificazione NKF/KDOQI ha consentito altresì di ottenere dati di incidenza, prevalenza e storia naturale della CKD nella popolazione generale e anche in coorti di pazienti diabetici, che descrivono in maniera più attendibile l'andamento di questa complicanza rispetto a quelli disponibili in precedenza e basati sulla sola albuminuria, che può mancare anche in presenza di grave riduzione del GFR.

Per quanto riguarda la situazione italiana, sono stati recentemente pubblicati i dati basali del *Renal Insufficiency And Cardiovascular Events* (RIACE) *Italian Multicenter Study* (registrato su ClinicalTrials.gov, NCT00715481; URL http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00715481), uno studio osservazionale, prospettico, di coorte sul GFR stimato (*estimated GFR*, eGFR) come predittore indipendente di morbilità e mortalità cardiovascolare e *outcome* renale nel diabete di tipo 2. Questi dati, raccolti in maniera consecutiva in 19 centri diabetologici universitari o ospedalieri negli anni 2007-2008, hanno fornito un quadro attuale della complicanza renale nei pazienti italiani con diabete di tipo 2 e hanno consentito di effettuare confronti con casistiche precedentemente raccolte in Italia oppure in altri paesi.

I 15.773 pazienti della coorte del RIACE avevano una età media di of 66.0±10.3 anni, una durata media di malattia di 13,2 ± 10,2 anni, e un rapporto maschi/femmine di 57/43. Complessivamente, i soggetti arruolati erano in buon controllo per i principali fattori di rischio CV, ovvero HbA_{1c}, lipidi e pressione arteriosa, ma non per il peso corporeo e l'adiposità centrale[2].

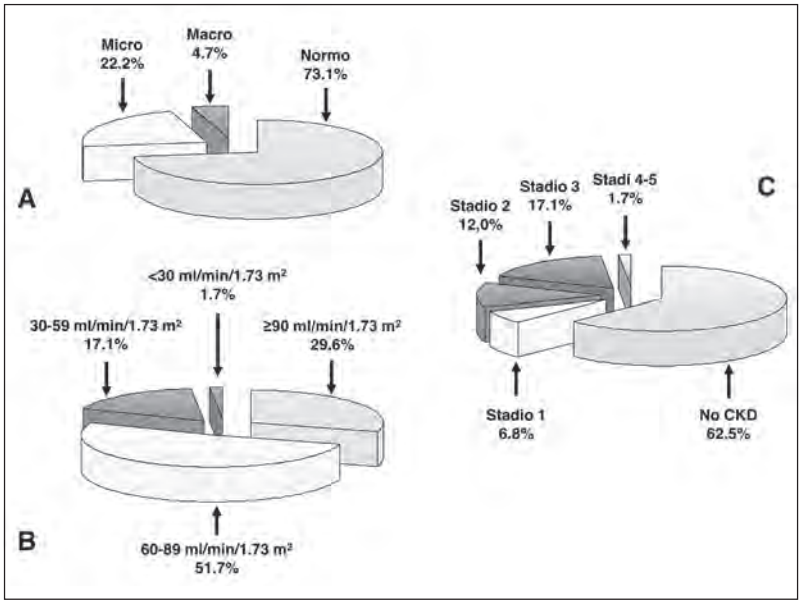


Fig. 13.1 Prevalenza delle categorie di albuminuria (A) e di eGFR (B) e degli stadi di CKD (C) nella coo1rte di pazienti italiani con diabete di tipo 2 dello studio RIACE (modificata da: Penno *et al.*[2]).

▶ Prevalenza di albuminuria, ridotto GFR e CKD

Nello studio RIACE, la prevalenza di normo, micro, e macroalbuminuria era del 73,1%, 22,2%, e 4,7%, rispettivamente (Fig. 13.1A)[2]. Dei soggetti con normoalbuminuria, il 47,8% aveva livelli di albuminuria compresi nel range 10-29 mg/die (cosiddetta "*low albuminuria*") e il 52,2% al di sotto di 10 mg/die (cosiddetta "*normal albuminuria*")[2]. La prevalenza della microalbuminuria in questa coorte è sovrapponibile a quella riscontrata nello studio *Diabetes and Informatics* (DAI)[3] e nello studio Qualità della cura ed Esiti nel Diabete di tipo 2 (QuED)[4], ma è significativamente minore rispetto a quella osservata nello studio di Casale Monferrato[5], che risale agli anni '90, a conferma del decremento già emerso nel DAI e nel QuED. Anche la prevalenza della macroalbuminuria è di gran lunga inferiore nella coorte dello studio RIACE rispetto a quella osservata nello studio di Casale Monferrato[5]. Inoltre, pur se apparentemente bassa, la prevalenza di macroalbuminuria riscontrata nella coorte RIACE è paragonabile a quella del sottogruppo diabetico del *Third National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES III)[6] e di poco inferiore a quella osservata nello studio *National Evaluation of the Frequency of Renal Impairment cOexisting with NIDDM* (NEFRON)[7].

La prevalenza delle classi di eGFR 1, 2, 3, e 4-5, calcolata mediante la formula dello studio MDRD, era del 29,6%, 51,7%, 17,1% e 1,6%, rispettivamente (Fig. 13.1B)[2]. Combinando i valori di albuminuria ed eGFR, secondo la classificazione NKF/KDOQI, il 62,5% dei pazienti non aveva CKD, mentre il 6,8%, 12,0%, 17,1% e 1,6% risultava avere una CKD di stadio 1, 2, 3, e 4-5, rispettivamente (Fig. 13.1C)[2]. È interessante notare che, sebbene la prevalenza di albuminuria e retinopatia aumentasse con la riduzione dell'eGFR, dei pazienti con eGFR ridotto (ovvero <60 mL/min/1,73 m^2), ben il 56,6% non aveva albuminuria e il 43,2% non aveva né albuminuria né retinopatia, mentre solo il 18,2% era portatore di entrambe[2].

Questo dato contrasta con la visione tradizionale della storia naturale della nefro-

patia diabetica, in cui la microalbuminuria rappresenta caratteristicamente il primo segno di danno renale e può eventualmente progredire a macroalbuminuria, che predice il successivo declino del GFR. In realtà, nei pazienti con diabete di tipo 1 di lunga durata, una perdita di GFR indicativa di danno renale può avvenire anche in assenza di albuminuria, come dimostrato da uno studio bioptico[6] e successivamente confermato dal *Diabetes Control and Complications Trial/ Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications* (DCCT]/EDIC)[8]. Questa evenienza è risultata ancor più frequente nel diabete di tipo 2 ed è anzi andata aumentando nel corso degli anni. Infatti, uno studio trasversale condotto nel periodo 1988-1994 nell'ambito del NHANES III ha mostrato che, nei soggetti con CKD, la micro/macroalbuminuria era assente nel 36% dei casi e che albuminuria e retinopatia erano entrambe assenti nel 30% dei casi[9]. Studi più recenti hanno invece dimostrato che la forma non albuminurica di CKD è diventata maggioritaria rispetto a quella albuminurica. È il caso del *follow-up* dello *UK Prospective Diabetes Study* (UKPDS)[10], del NEFRON-11[11] e dell'*Action in Diabetes and Vascular disease: preterAx and diamicroN-MR Controlled Evaluation* (ADVANCE)[12], nei quali il 51%, 55% e 62%, rispettivamente, dei soggetti con eGFR ridotto era normoalbuminurico, percentuali simili a quelle riscontrate nello studio RIACE.

È probabile che l'incremento nel tempo della prevalenza della CKD non albuminurica sia da attribuire ai cambiamenti nel frattempo intervenuti nella terapia della nefropatia diabetica. In particolare, si è assistito a un uso crescente di farmaci bloccanti il sistema renina-angiotensina (*Renin-Angiotensin System*, RAS), che, come è noto, sono molto più efficaci nel ridurre l'albuminuria che il declino del GFR, per lo meno nel breve periodo. Nello studio RIACE, il 70,7% dei pazienti era in terapia anti-ipertensiva, e il 58,8% assumeva bloccanti del RAS. È quindi possibile che una parte dei pazienti normoalbuminurici con eGFR ridotto abbiano presentato in precedenza livelli elevati di albuminuria, successivamente regrediti grazie al trattamento con inibitori dell'enzima di conversione o con sartani. Sebbene questa ipotesi sia plausibile, nello studio RIACE, la percentuale dei soggetti in trattamento con questi farmaci era maggiore nei pazienti albuminurici che in quelli non albuminurici con CKD, per quanto questo possa rappresentare un effetto di indicazione[2]. Più in generale, è possibile che un miglior controllo dei fattori di progressione del danno renale, sulla scorta dei risultati degli studi di intervento intensivo, abbia prodotto dei cambiamenti nella prevalenza delle diverse forme anatomiche che sottintendono la nefropatia diabetica nel diabete di tipo 2, con preponderanza della macroangiopatia rispetto alla microangiopatia. Ciò è in linea con il fatto che, nello studio RIACE[2], i livelli di HbA_{1c} e la prevalenza di retinopatia correlassero in maniera indipendente con la forma albuminurica, ma non o in misura minore, rispettivamente, con quella non albuminurica di CKD.

▶ Relazione tra CKD e malattia CV

Riguardo alla relazione tra CKD e malattia CV, lo studio RIACE ha evidenziato un'associazione indipendente degli eventi CV con il solo eGFR ridotto (CKD di stadio ≥3 non albuminuricaì associazione era maggiore rispetto a quella con la sola albuminuria (CKD di stadio 1-2), e minore rispetto a quella con entrambe le alterazioni (CKD di stadio ≥3 albuminurica, a indicare un rischio CV significativo associato al fenotipo clinico non albuminurico (Fig. 13.2)[2]. Peraltro, è interessante notare come la riclassificazione dei pazienti diabetici mediante l'equazione CKD-EPI rispetto alla formula dello studio MDRD abbia portato a una migliore definizione del rischio CV associato alla CKD in

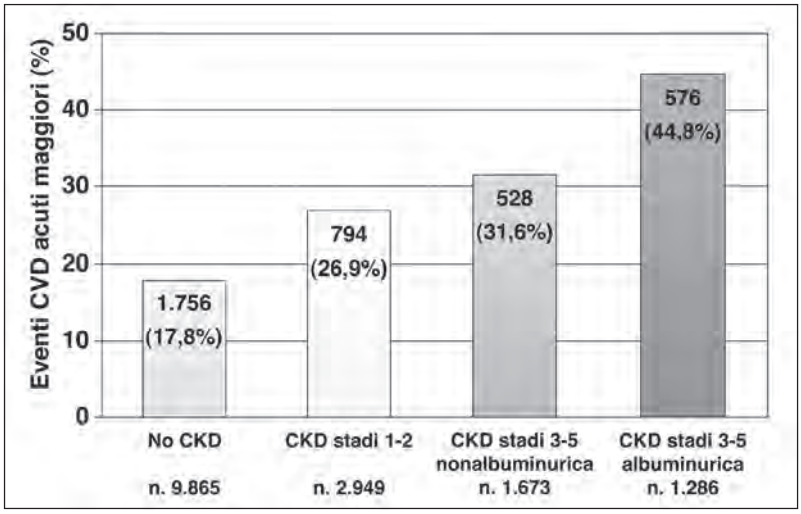


Fig. 13.3 Andamento nel tempo dell'incidenza di ESRD (1) e della percentuale di casi riferibili a diabete (2), cause vascolari (3) e cause ignote (4) nella popolazione italiana (modificata da: Registro Italiano di Dialisi e Trapianto[19]).

questi soggetti, in quanto gli individui che passavano dallo stadio 3 allo stadio 2 oppure 0 (eGFR ≥60 ml/min/1,73 m^2, con o senza albuminuria, rispettivamente) avevano un rischio più basso e quelli che passavano dallo stadio 3 allo stadio 4 (eGFR <30 ml/min/1,73 m^2) avevano un rischio più alto, rispettivamente, dei soggetti che rimanevano in stadio 3 con entrambe le formule (eGFR 30-59 ml/min/1,73 m^2)[13].

Inoltre, gli eventi CV sono risultati essere significativamente associati con la CKD di stadio ≥3 e con la micro o la macroalbuminuria, ma non con l'eGFR "subnormale" (60-89 mL/min/1,73 m^2) o la cosiddetta "low albuminuria" (10-29 mg/die), sebbene la soglia sia risultata essere a valori di eGFR (eGFR <78 ml/min/1,73 m^2) e albuminuria (≥10.5 mg/die) compresi in questi *range*[14]. Questi risultati sono in accordo con i dati della coorte del NHANES III, che mostrano come sia l'incremento dell'albuminuria che la riduzione dell'eGFR siano associati con un aumentato rischio di malattia CV e con la mortalità in generale[15]. Una recente meta-analisi ha confermato che sia l'albuminuria sia l'eGFR <60 ml/min/1,73 m^2 sono predittori indipendenti di mortalità, indicando inoltre che queste due anomalie esercitano un effetto moltiplicativo sul rischio di morte, senza evidenza di interazione[16]. Sia lo studio di Casale Monferrato[17] che uno studio più recente[18] hanno tuttavia messo in luce come individui con un ridotto eGFR senza albuminuria abbiano un più basso rischio di malattia CV rispetto ai soggetti albuminurici con eGFR conservato, in contrasto con i risultati dello studio RIACE[2].

Infine, sempre nello studio RIACE, gli eventi coronarici sono risultati associati in maniera predominante con l'eGFR ridotto, mentre gli eventi cerebrovascolari e gli eventi periferici esibivano una più significativa associazione con i fenotipi albuminurici di CKD, a indicare che la relazione tra disfunzione renale e malattia CV presenta una specificità di distretto vascolare[14]. In particolare, la stretta relazione tra eventi coronarici ed eGFR ridotto, in un'analisi trasversale quale è lo studio RIACE, può anche riflettere la natura bidirezionale delle interazioni tra cuore e rene nel contesto della sindrome cardiorenale, per cui una disfunzione cardiaca può causare un progressivo deterioramento dell'eGFR, oltre che, ovviamente, una disfunzione renale favorire l'aterosclerosi coronarica. Quest'ultimo scenario è in accordo con l'ipotesi che il fenotipo non albuminurico sottenda più un

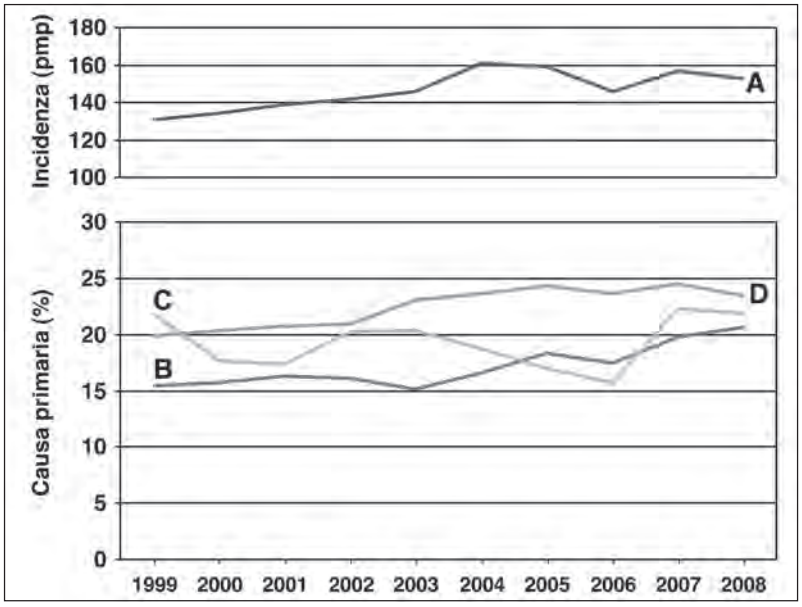


Fig. 13.3 Andamento nel tempo dell'incidenza di ESRD (1) e della percentuale di casi riferibili a diabete (2), cause vascolari (3) e cause ignote (4) nella popolazione italiana (modificata da: Registro Italiano di Dialisi e Trapianto[19]).

quadro macroangiopatico che microangiopatico e anche con il ruolo della disfunzione renale nel promuovere la calcificazione vascolare.

■ ESRD

▶ Incidenza

I dati del Registro Italiano di Dialisi e Trapianto riferiti all'anno 2008 e precedenti[19], così come quelli di altri paesi, dimostrano che, al momento, il progressivo incremento di incidenza della ESRD osservato negli ultimi anni e culminato con un picco nel 2004, si è fermato, se non addirittura invertito (Fig. 13.3A). Ciò è senz'altro legato a una migliore gestione clinica dei pazienti con CKD, che vedono quindi rallentata o impedita l'evoluzione verso l'ESRD. Tuttavia, nei prossimi anni è possibile che si verifichi un nuovo incremento di incidenza, per effetto dell'aumento di alcune delle cause principali di CKD/ESRD, tra cui il diabete.

In ogni caso, pur in presenza di un andamento nel tempo del tutto simile, il tasso di incidenza della ESRD in Italia (153 per milione di popolazione, pmp) è di gran lunga inferiore a quello di altri paesi, quali gli USA (350 pmp), il Giappone (290 pmp) e la stessa Germania (210 pmp). L'incidenza varia altresì fra le regioni d'Italia, tra un minimo di 105 pmp in Basilicata e un massimo di 236 pmp in Valle d'Aosta. L'incidenza è altresì maggiore nel sesso maschile rispetto al sesso femminile e in entrambi i sessi la fascia d'età maggiormente colpita è quella tra 75-79 anni.

▶ Cause primarie

Tra le cause primarie di ESRD incidente in Italia, il diabete è attualmente la terza (20,65%, con un picco tra i 60 e i 69 anni e un'età media all'inizio della ESRD di 67,5 anni), subito dietro le patologie vascolari (23,44%), e le cause ignote (21,93%), che nel nostro paese sono indicate in un'elevata percentuale di casi. Tuttavia, indipendentemente da problemi di codifica, il contributo del diabete alla ESRD in Italia è in aumento, come mostrato dall'andamento degli ultimi anni (Figura 3B). Complessivamente, dal 2000 al 2007 si è verificato un aumento dei casi di pazienti che hanno iniziato un tratta-

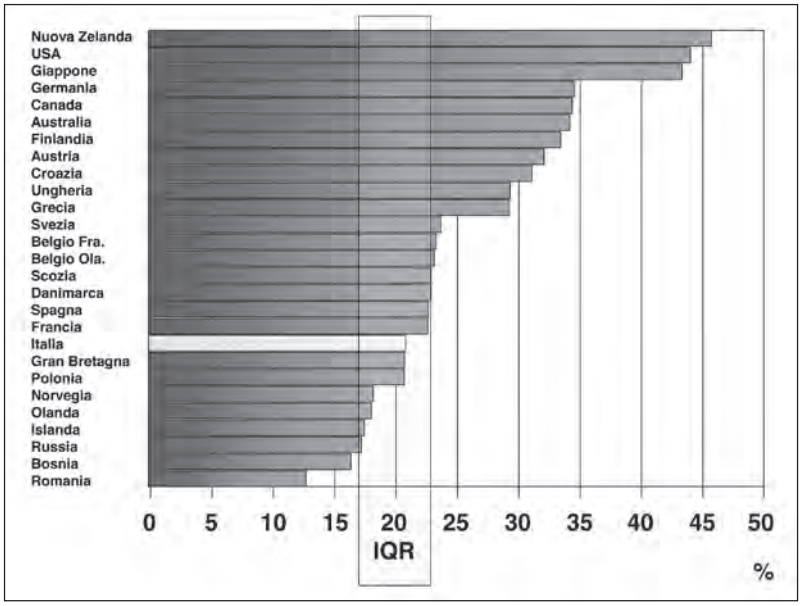


Fig. 13.4 Percentuale di casi di ESRD riferibili a diabete: confronto fra i dati italiani e quelli di altri paesi (modificata da: Registro Italiano di Dialisi e Trapianto[19]).

mento dialitico per ESRD legata al diabete (dal 20 al 25%) e un aumento dell'età dei pazienti che hanno iniziato un trattamento dialitico (da 64 anni a circa 68 anni). Il diabete è altresì tra le principali co-morbilità, insieme all'ipertensione, alla malattia CV e al cancro.

In altri paesi il diabete è già da anni la prima causa di ERSD, con percentuali superiori al 40% in Nuova Zelanda, USA e Giappone, tra il 30 e il 35% in Germania, Canada, Australia, Finlandia, Austria, Croazia, e tra il 25 e il 30% in Ungheria e, Grecia. Altri paesi europei come Belgio, Francia, Spagna, Gran Bretagna, Danimarca e Svezia presentano invece percentuali inferiori al 25%, come in Italia (Fig. 13.4).

▶ Trattamento

In Italia circa l'86% dei pazienti con ESRD viene trattato con emodialisi (*hemodialysis*, HD) e solo il restante 14% con dialisi peritoneale (*peritoneral dialysis*, PD). Le scelte terapeutiche variano da regione a regione, dal 100% di HD in Basilicata al 72% di HD e 28% di PD nelle Marche. Solo una piccola percentuale di pazienti, soprattutto nelle Marche e nel Friuli, è in trattamento doppio (HD+PD). L'HD è la principale modalità terapeutica anche nel resto del mondo, tranne che a Hong Kong e in Messico, dove prevale la PD.

Nel 20% di tutti i casi di variazioni di trattamento dalla PD alla HD, il cambiamento avveniva entro i 30 giorni dall'arruolamento; la mediana del tempo di cambiamento terapeutico era di 3,3 mesi (IQR 1,2-6,6 mesi). Nel 31,5% di tutti quanti i casi di variazione di trattamento dall'HD alla PD, il cambiamento avveniva entro 30 giorni dall'arruolamento; la mediana del tempo di cambiamento terapeutico era di 1,5 mesi; l'IQR era da 0,9 a 2,3 mesi. La prevalenza di pazienti in trattamento dialitico (HD+PD) nel 2008 era di 751,0 pmp su un totale di 60.045.068 abitanti, con una prevalenza maggiore in Sicilia e minore in Trentino Alto Adige. Al 31 dicembre 2008, l'89,41% dei pazienti (673 su 751 pmp) era in trattamento con HD, il 10,54% (78 su 751 pmp) in PD, mentre nello 0,05% dei casi non sono stati rilevati i dati. Mentre non vi è una sostanziale differenza

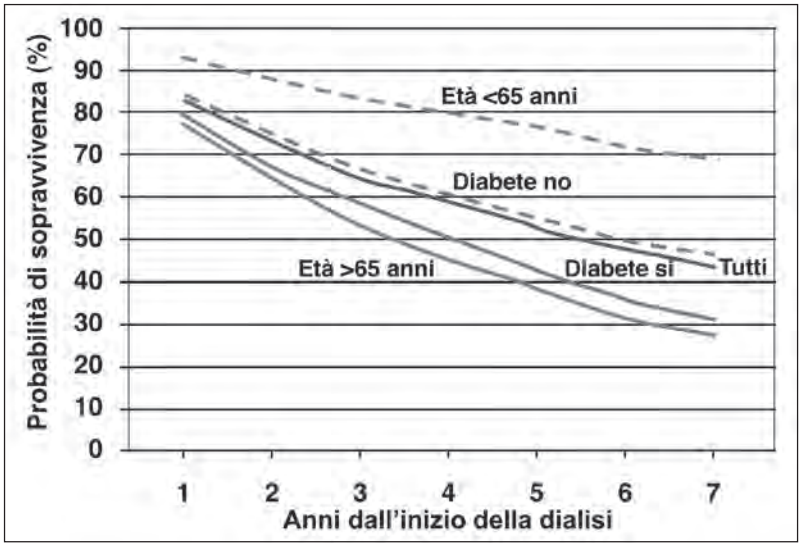


Fig. 13.5 Sopravvivenza in dialisi, globale e stratificata per età e presenza di diabete (modificata da: Registro Italiano di Dialisi e Trapianto[19]).

di età mediana nei pazienti in HD e PD circa 70 anni), questa è significativamente più bassa nei soggetti trapiantati (circa 50 anni). Il trattamento con HD risulta essere il trattamento di scelta sopra i 45 anni di età, mentre la PD non viene assolutamente utilizzata nel gruppo di pazienti con età <25 anni. Il trapianto di rene viene effettuato soprattutto nei pazienti tra 25 e 44 anni e tra 45 e 64 anni, mentre non viene impiegato nei soggetti con età <25 o >75 anni di età. Nei diabetici, l'HD rimane l'opzione preferita, ma si riscontra un maggior ricorso al trapianto (20% dei casi *vs* 8% nei non diabetici), a spese dell'HD, mentre la PD rimane confinata a un 7% dei casi. Il trapianto è per lo più limitato a pazienti con diabete di tipo 1 in dialisi o anche in pre-dialisi, e spesso, ma non sempre, associato a trapianto di pancreas o di isole, combinato, se gli organi provengono da un unico donatore, o separato, con il rene trapiantato prima del pancreas.

▶ Mortalità

I pazienti in ERSD e trattamento dialitico presentano un'elevata mortalità, soprattutto CV, sebbene questa non sembri più in costante aumento come negli anni precedenti e tenda invece a diminuire. La mortalità complessiva è di 14,1 per 100 pazienti per anno (95%CI 13,7-14,4). Al settimo anno dall'inizio della dialisi, la sopravvivenza mostra una riduzione dall'85 al 40 % sia nel sesso femminile sia in quello maschile. I pazienti che hanno iniziato con il trattamento con HD hanno una probabilità di sopravvivenza inferiore rispetto ai pazienti che hanno iniziato con il trattamento con PD. La mortalità per ultimo trattamento è anch'essa superiore per l'HD (17,27%) rispetto alla PD (11,03%) e al trapianto (0,73%). La curva di sopravvivenza mostra come i pazienti con ESRD dovuta a diabete e con età maggiore di 65 anni abbiano una sopravvivenza inferiore rispetto ai pazienti non diabetici e con età inferiore ai 65 anni (Fig. 13.5). Inoltre, mentre i pazienti con ESRD da causa vascolare o sistemica hanno anch'essi una sopravvivenza minore, quelli con ESRD da glomerulonefriti o da causa congenita o ereditaria sono caratterizzati da una sopravvivenza maggiore (Fig. 13.6). Comunque, l'incremento percentuale massimo di mortalità rispetto alla ESRD congenita, ereditaria e da glomerulonefriti si osserva per ESRD da diabete (non aggiustata 380% e aggiustata 300%). Infatti, la sopravvivenza al

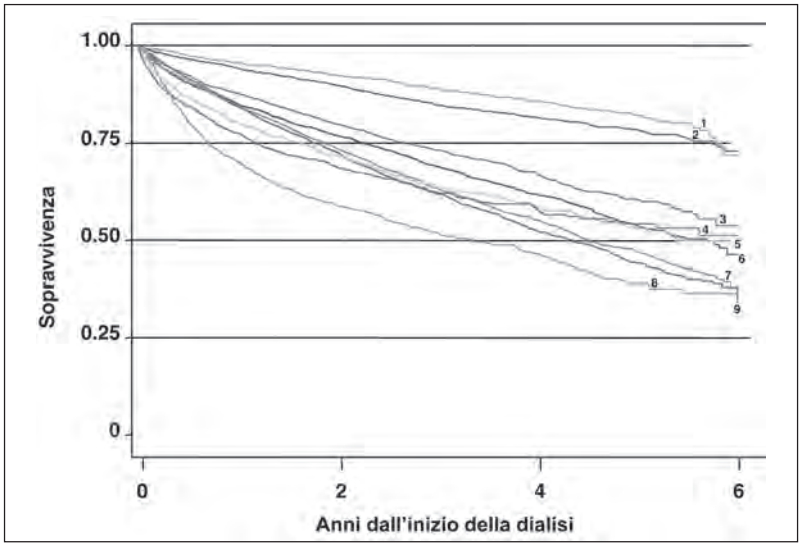


Fig. 13.6 Curva Kaplan-Meier di sopravvivenza cumulativa stratificata per causa primaria di ESRD (modificata da: Registro Italiano di Dialisi e Trapianto19): 1) congenite/ereditarie; 2) glomerulonefriti; 3) pielonefrite/nefrite interstiziale; 4) non inserito; 5) altre; 6) ignota; 7) vascolari; 8) sistemiche; 9) diabete.

settimo anno dall'inizio della dialisi si riduce al 25% nei soggetti diabetici e al 30% nei soggetti con ESRD dovuta a cause vascolari, a fronte del 70% nei pazienti con ESRD congenita, ereditaria e da glomerulonefriti.

CONCLUSIONI

La nefropatia diabetica è una condizione in continuo mutamento, per effetto di diversi fattori che tendono sia ad aumentarne il peso, come il drammatico aumento di incidenza del diabete, soprattutto di tipo 2, sia a diminuirne l'impatto socio-economico, come il miglioramento nella gestione di questa complicanza fin dai suoi stadi iniziali.

Una migliore gestione così come una maggiore conoscenza della nefropatia diabetica è stata resa possibile dall'avvento di un sistema di classificazione, come quello proposto dalla NFK/KDOQI, che, pur con i suoi limiti che ne impongono una rivisitazione, ha avuto il merito di facilitare una precoce identificazione della CKD nel diabete e in altre malattie croniche quali l'ipertensione, e di combinare le informazioni relative a due marcatori, quali albuminuria ed eGFR, che sempre meno appaiono essere alterati in contemporanea nei pazienti diabetici.

I dati disponibili in Italia e nel modo mostrano una progressiva riduzione della prevalenza di micro e macroalbuminuria, presumibilmente dovuta al crescente impiego di bloccanti del RAS. Tuttavia, se si considerano tutte le forme di CKD, compresa quella senza albuminuria, circa il 37% dei diabetici di tipo 2 in Italia risulta essere affetto da questa condizione.

Il diabete, proprio per via dell'aumento di incidenza, costituisce la principale causa di ESRD nel mondo, ma non ancora in Italia, dove tuttavia appare in costante aumento, al netto di possibili problemi di codifica, evidenziati dall'elevata percentuale di ESRD da causa ignota. Fortunatamente, l'incidenza complessiva di ESRD è stabile o in diminuzione in Italia come nel resto del mondo.

Il trattamento dell'ESRD si avvale sempre della terapia dialitica ma, soprattutto nel diabete di tipo 1, vi è anche l'opzione del trapianto, eventualmente combinato con quello di pancreas o di isole.

La mortalità in dialisi, pur se stabile o in riduzione, è comunque rilevante, aumenta con la durata del trattamento, ed è maggiore con la HD, modalità preferita soprattutto nei pazienti diabetici, rispetto alla PD.

BIBLIOGRAFIA

1. National Kidney Foundation. Kidney Disease Outcomes Quality Initiative. Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease: evaluation, classification, and stratification. Am J Kidney Dis 2002;39:s1-266.
2. Penno G, Solini A, Bonora E, *et al*. Clinical significance of nonalbuminuric renal impairment in type 2 diabetes. J Hypertens 2011;29:1802-9.
3. DAI study group. The DAI prospective study on macrovascular complications in patients with type 2 diabetes. Characteristics of the study population. Ann Ist Super Sanita 2001;37:289-96.
4. De Berardis G, Pellegrini F, Franciosi M, *et al*. Quality of care and outcomes in type 2 diabetic patients: a comparison between general practice and diabetes clinics. Diabetes Care 2004;27:398-406.
5. Bruno G, Cavallo-Perin P, Bargero G, *et al*. Prevalence and risk factors for micro- and macroalbuminuria in an Italian population-based cohort of non-insulin-dependent diabetic subjects. Diabetes Care 1996;19:43-7.
6. Bryson CL, Ross HJ, Boyko EJ, Young BA. Racial and ethnic variations in albuminuria in the US Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III) population: associations with diabetes and level of CKD. Am J Kidney Dis 2006;48:720-6.
7. Thomas MC, Weekes AJ, Broadley OJ, *et al*. The burden of chronic kidney disease in Australian patients with type 2 diabetes (the NEFRON study). Med J Aust 2006;185:140-4.
8. Molitch ME, Steffes M, Sun W, *et al*. Development and progression of renal insufficiency with and without albuminuria in adults with type 1 diabetes in the diabetes control and complications trial and the epidemiology of diabetes interventions and complications study. Diabetes Care 2010;33:1536-43.
9. Kramer HJ, Nguyen QD, Curhan G, *et al*. Renal insufficiency in the absence of albuminuria and retinopathy among adults with type 2 diabetes mellitus. JAMA 2003;289:3273-7.
10. Retnakaran R, Cull CA, Thorne KI, *et al*.; UKPDS Study Group. Risk factors for renal dysfunction in type 2 diabetes: U.K. Prospective Diabetes Study 74. Diabetes 2006;55:1832-9.
11. Thomas MC, Macisaac RJ, Jerums G, *et al*. Non-albuminuric renal impairment in type 2 diabetic patients and in the general population (national evaluation of the frequency of renal impairment cO-existing with NIDDM [NEFRON] 11). Diabetes Care 2009;32:1497-502.
12. Ninomiya T, Perkovic V, de Galan BE, *et al*. Albuminuria and kidney function independently predict cardiovascular and renal outcomes in diabetes. J Am Soc Nephrol 2009;20:1813-21.
13. Pugliese G, Solini A, Bonora E, *et al*. The Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) equation provides a better definition of cardiovascular burden associated with CKD than the Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) Study formula in subjects with type 2 diabetes. Atherosclerosis 2011;218:194-9.
14. Solini S, Penno G, Bonora E, *et al*. Diverging association of reduced glomerular filtration rate and albuminuria with coronary and noncoronary events in patients with type 2 diabetes: the Renal Insufficiency And Cardiovascular Events (RIACE) Italian Multicentre Study. Diabetes Care 2011; E-pub Nov 28.
15. Astor BC, Hallan SI, Miller ER 3rd, *et al*. Glomerular filtration rate, albuminuria, and risk of cardiovascular and all-cause mortality in the US population. Am J Epidemiol 2008;167:1226-34.
16. Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium. Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality in general population cohorts: a collaborative meta-analysis. Lancet 2010;375:2073-81.
17. Bruno G, Merletti F, Bargero G, *et al*. Estimated glomerular filtration rate, albuminuria and mortality in type 2 diabetes: the Casale Monferrato study. Diabetologia 2007;50:941-8.
18. Di Angelantonio E, Chowdhury R, Sarwar N, *et al*. Chronic kidney disease and risk of major cardiovascular disease and non-vascular mortality: prospective population based cohort study. BMJ 2010;341:c4986.
19. Registro Italiano di Dialisi e Trapianto. http://www.sin-italy.org.

14

Retinopatia diabetica e andamento temporale del rischio in Italia

M. Porta

La retinopatia diabetica (RD) rimane una delle prime cause di danno visivo nei paesi industrializzati e un problema emergente nei paesi in via di sviluppo. Benché la panfotocoagulazione laser permetta di prevenire la progressione verso la cecità in più del 90% dei casi di retinopatia proliferante non avanzata[1], l'aumento dei casi di diabete tipo 2 è alla base della crescente incidenza di edema maculare diabetico (DME), una condizione molto più difficile da controllare e attualmente la causa principale di deficit visivo nei pazienti diabetici.

Per quanto riguarda gli aspetti preventivi, sono progrediti in alcuni paesi i programmi di screening sistematico della retinopatia a rischio. Sul piano epidemiologico, nel corso degli ultimi anni sono stati pubblicati i follow-up a lungo termine di studi di popolazione e trial clinici di intervento. Fra i primi risultano di particolare interesse i dati a 25 anni del *Wisconsin Epidemiology Study of Diabetic Retinopathy* (WESDR) e di alcune casistiche scandinave che sembrano mostrare, nei pazienti con diabete tipo 1, un rallentamento nell'incidenza della retinopatia proliferante. Nel caso dei trial, due recenti metanalisi sembrano ridimensionare il ruolo del controllo metabolico ottimizzato nel prevenire incidenza e progressione della retinopatia diabetica anche iniziale, almeno nel diabete tipo 2[2,3].

SCREENING DELLA RD

Gli obiettivi della Dichiarazione di Saint Vincent sono stati incorporati nella programmazione dell'assistenza al paziente diabetico di molti paesi europei, con riferimento specifico anche alla prevenzione della cecità, con la realizzazione di programmi nazionali di screening.

I progressi più consistenti sono stati realizzati nel Regno Unito, dove Inghilterra, Galles e Scozia si sono dotate di network per l'effettuazione dello screening sui rispettivi territori nazionali mediante funduscamere digitali operate da personale tecnico opportunamente addestrato, nell'ambito di un processo sottoposto a verifica continua della qualità. Nella sola Inghilterra sono attivi 93 centri di screening in un'attività che coinvolge circa 2500 operatori[4]. I dati indicano un progressivo aumento della copertura della popolazione diabetica e nei prossimi anni questo si dovrebbe tradurre in una riduzione della cecità secondaria al diabete.

I paesi Scandinavi sono storicamente i più avanzati nell'attività di screening, con la popolazione diabetica islandese interamente coperta fin dagli anni '90 e programmi molto avanzati in Svezia, Finlandia e Norvegia[5].

In Francia, nella zona di Parigi, è stato implementato il programma Ophdiat per lo screening telematico della retinopatia, nei pazienti ambulatoriali e ospedalizzati. Un recente lavoro ha dimostrato che la proporzione di pazienti ricoverati in 5 ospedali e sottoposti a screening è aumentata dal 50,4% al 72,4% dopo l'avvio del programma stesso[6,7].

Negli Stati Uniti un recente reassessment del programma Diabetes 2000 ha mostrato

invece scarsi progressi dell'azione di screening della retinopatia diabetica[8] e l'unica realtà organizzata su base multicentrica rimane il programma della *Joslin Diabetes Network*[9] che ha recentemente riferito un volume di attività di 70.000 pazienti distribuiti nei vari stati dell'Unione, con la ripresa di retinografie in varie sedi periferiche, loro trasmissione telematica verso punti di diagnosi centralizzati e ritrasmissione dei referti ai punti di partenza.

Purtroppo mancano dati italiani recenti. Nel nostro paese infatti l'esame del *fundus oculi* viene spesso demandato allo specialista oftalmologo e questo è causa di mancata raccolta sistematica dei referti clinici, tanto che a tutt'oggi l'esame non figura fra gli indicatori nazionali di processo dell'assistenza al paziente diabetico. In Italia è stata invece completata una valutazione metodologica sulla procedura fotografica di screening, che concludeva come un campo di 45° sia sufficiente per escludere la presenza di retinopatia ma che almeno 2-3 campi sono necessari per un corretto grading della stessa[10].

Sul piano dell'economia sanitaria, una recente meta-analisi ha confermato che lo screening sistematico della retinopatia è costo-efficace in termini di anni di vista preservati. La retinografia digitale ha il potenziale di permettere procedure di screening efficaci e accessibili anche in aree rurali e/o remote. Le aree di incertezza sono piuttosto legate alla effettiva adesione ai programmi, sia da parte degli operatori che dei pazienti, e agli intervalli ottimali di re-screening nei pazienti non retinopatici[11].

EPIDEMIOLOGIA

Sono stati pubblicati i dati dei 25 anni di follow-up del WESDR, il più importante survey epidemiologico sulla RD[12]. La progressione cumulativa della retinopatia è risultata dell'83% e quella di RD proliferante del 42% in un campione di 955 pazienti con diabete tipo 1 residenti nel sud Wisconsin. Per la prima volta è stata verificata e misurata anche la regressione spontanea della RD, risultata del 18%. Principali fattori di rischio per la progressione della RD si sono confermati valori elevati di HbA1c, la durata complessiva della malattia e, per la progressione a RD proliferante, la presenza di microalbuminuria.

L'unica altra indagine prospettica di simile durata, anche se con casistica inferiore, è lo studio danese di Fyn County[13]. Su 201 pazienti rivisitati a distanza di 25 anni dalla valutazione basale, la prevalenza di DR era del 97%, di cui 45,8% non proliferante e 51,2% proliferante, con un'incidenza cumulativa a 25 anni di RD proliferante del 42,9%. In questo studio l'HbA1c e lo stadio di RD alla prima osservazione, ma non la durata di malattia, risultavano i migliori predittori di progressione a RD proliferante. Nella stessa coorte l'incidenza cumulativa di cecità, corretta per la mortalità, era del 9,5% (IC 95%, 7,1-12,0) corrispondente a un tasso di incidenza di 4,11 casi ogni 1000 persone/anno (IC 95%, 3,03-5,59). La cecità era a sua volta predittore di mortalità (61,0% *vs* 42,1%; p=0,02)[14].

Dal WESDR arrivano altri dati incoraggianti riguardo la prognosi visiva dei pazienti con diabete tipo 1. Infatti, nei pazienti in cui il diabete tipo 1 era stato diagnosticato nei periodi <1960, 1960-69, 1970-74 e 1975-79, la prevalenza di deficit visivo (definito come visus <5/10 dall'occhio migliore) risultava progressivamente migliore nelle coorti con insorgenza avvenuta negli anni più recenti (OR per categoria = 0,91; IC 95% 0,88-0,93) anche dopo correzione per HbA1c, pressione arteriosa e altri fattori di rischio. Gli Autori interpretano questo dato come possibile risultato di una ridotta incidenza di RD proliferante e di DME, a loro volta dovuti al miglioramento del controllo metabolico ed al trattamento laser più tempestivo e mirato nei pazienti con diagnosi più recente di diabete tipo 1[15].

Dati analoghi che suggeriscono una ridotta incidenza di RD proliferante nel diabete tipo 1 sono stati pubblicati da Hovind *et al.*[16] in Danimarca e da Kytö *et al*. nel FinnDiane Study[17]. Anche una meta-analisi condotta su 28 studi e 27.120 pazienti complessivi mostra tassi di incidenza in riduzione per la RD proliferante e per il deficit visivo grave: 11,0 e 7,2%, rispettivamente dopo 4 anni, con valori più bassi nelle coorti seguite negli anni 1986-2008 che in quelle esaminate nel 1975-1985 ([18])

La tendenza sembra però quella di un ritardo nello sviluppo della RD proliferante, piuttosto che una sua riduzione in termini assoluti. Ciò è in accordo anche con una vecchia estrapolazione dei dati del DCCT, che suggeriva come mantenere valori di HbA1c confrontabili con quelli del gruppo a controllo intensivo avrebbe prodotto, rispetto a chi si fosse mantenuto sui valori di controllo dello studio (7% *vs* 9%), un guadagno di 14,7 anni di vita prima dello sviluppo di RD proliferante (da 39,1 a 53, 9), di 8,2 anni prima di sviluppare DME (da 44,7 a 52,9) e di soli 7,7 anni (da 49,1 a 56,8) prima di arrivare alla cecità[19].

Un lavoro che ha messo a confronto "testa a testa" i dati delle due coorti (intensiva e convenzionale) del DCCT-EDIC e di quella puramente osservazionale del *Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications (EDC) Study*, simile per caratteristiche e durata a quella "convenzionale" del DCCT-EDIC, ha mostrato che, dopo 30 anni di durata di diabete tipo 1, l'incidenza cumulativa di RD proliferante era del 50% e del 47% rispettivamente nei pazienti DCCT-EDIC convenzionali e dell'EDC, e del 21% in quelli del DCCT-EDIC *intensivo*, con incidenza di cecità inferiore all'1%, confermando l'efficacia del controllo intensivo e della *metabolic memory*[20].

Uno studio prospettico spagnolo su 334 pazienti ha verificato l'incidenza a 10 anni della RD (35,9%) e del DME (11,07%), confermando i "classici" fattori di rischio (durata, HbA1c, ipertensione, nefropatia) e anche il rapporto ApoB/ApoA1[21].

Il *Beijing Eye Study* ha condotto un'indagine epidemiologica sul territorio urbano e rurale limitrofo alla capitale cinese, verificando una prevalenza della RD del 27,9%. Il 75% dei casi erano di RD lieve[22]. Peraltro, in Cina la RD non è fra le cause principali di cecità, in questo preceduta da altre patologie correggibili in altri paesi con maggiore possibilità di accesso alle cure. Sempre nel *Beijing Eye Study*, la RD rappresenta comunque un rischio indipendente di aumentata mortalità (OR = 2.13, IC 95% 1.25–3.62) così come nelle altre casistiche internazionali ([23]).

Emergono inoltre dati a suggerire che la retinopatia, oltre a essere una complicanza tardiva del diabete, possa comparire in forma molto lieve ancora prima del diabete stesso, e ne sia in questo caso addirittura un predittore. Nello studio australiano prospettico e osservazionale AusDiab, la presenza di alterazioni retiniche in soggetti non diabetici ne raddoppiava infatti il rischio di sviluppare diabete tipo 2 nei 5 anni successivi[24].

Il NHANES 1999-2004 mostra che negli Stati Uniti il diabete è associato a una prevalenza di deficit visivo (5/10 dall'occhio migliore) doppio rispetto alla popolazione non diabetica (11% vs 5,9%, di cui il 3,8% e l'1,7% non correggibili con lenti e quindi legati a problemi organici e non funzionali)[25]. Il successivo NHANES 2005-2008 ha rivalutato la prevalenza di RD ed RD ad alto rischio nella popolazione americana, mostrando rispettivamente valori del 28.5% (IC 95%, 24,9%-32,5%) e del 4.4% (IC 95%, 3,5%-5,7%), con maggior prevalenza nei maschi e nei soggetti di colore[26].

In Italia, in provincia di Viterbo, nel periodo 2002-2003, la RD risulta causa del 15% dei casi di invalidità civile per cecità, insieme al glaucoma (15%) e dopo la degenerazione maculare senile (19%)[27].

Una più recente indagine condotta fra

15,725 membri dell'Unione Italiana Ciechi, di cui 6133 (39%) ipovedenti e 9592 (61%) ciechi totali, le cause principali di deficit visivo risultavano la miopia grave (11,78%), la degenerazione maculare senile (11,0%), la cataratta (8,92%), il glaucoma (8,31%), la RD (8,23%) e la retinite pigmentosa (6,96%)[28]. Peraltro la casistica dell'Unione Italiana Ciechi è verosimilmente soggetta a bias di selezione, in quanto si tratta di soggetti prevalentemente più giovani che richiedono l'iscrizione per i benefici di supporto sociale e di ausili per ipovedenti che l'Unione può aiutare a ottenere.

Fra i pochi altri dati recenti emersi da casistiche italiane è interessante l'osservazione di Targher e coll. che la prevalenza di RD è nettamente aumentata dei pazienti con steatoepatite non alcolica (adjusted OR 3,31, IC 95% 1,4-7,6) indipendentemente da età, sesso, durata del diabete, HbA1c, terapia antiiperglicemica e presenza di sindrome metabolica[29].

Per il futuro, se da un lato l'incidenza di RD grave sembra rallentare, dall'altro la situazione sembra destinata a peggiorare in virtù del numero di persone che ammaleranno di diabete. Una estrapolazione basata sui dati di prevalenza della RD lieve-moderata e ad alto rischio raccolti dal National Health Interview Survey e dal US Census Bureau suggerisce che il numero di cittadini statunitensi di età uguale o superiore ai 40 anni con RD è destinato a triplicare dai 5,5 milioni del 2005 a 16 milioni nel 2050, e quello dei pazienti con RD a rischio da 1,2 a 3,4 milioni nello stesso periodo. Anche i casi di cataratta sono destinati a crescere del 235% nello stesso periodo[30].

TRIAL CLINICI SU CONTROLLO METABOLICO OTTIMIZZATO E PREVENZIONE DELLA RD

Due recenti meta-analisi hanno molto ridimensionato l'efficacia del controllo glicometabolico ottimizzato nel prevenire le complicanze oculari, almeno nel diabete tipo 2. Nella prima[2] sono stati presi in esame 13 studi, per un totale di 34.533 pazienti (18.315 a trattamento intensivo e 16218 a trattamento standard). A parte gli ormai noti e deludenti risultati in termini di mortalità e morbilità cardiovascolare, le due forme di trattamento non differivano per incidenza e progressione di retinopatia (RR 0,85, IC 95% 0,71-1,03), necessità di fotocoagulazione (RR 0,91, IC 95% 0,71-1,17), deterioramento visivo o cecità (RR 1,00; IC 95% 0,96-1,05). Nella seconda[3] (20 trial, 28.614 pazienti, 15.269 a controllo intensivo e 13.345 a controllo convenzionale), per la retinopatia veniva stimato un effetto significativo in favore del controllo intensivo (RR 0,80, 0,67-0,94; P=0,009; 10.793 pazienti, 7 trial) sebbene con importante grado di eterogeneità (I2=59%; P=0,02). All'analisi sequenziale dei trial non risultava tuttavia sufficiente evidenza per sostenerne la capacità di ridurre del rischio di retinopatia del 10% (IC 95% 0,54-1,17).

CONCLUSIONI

Le complicanze oculari del diabete continuano a rappresentare le più frequenti e comuni manifestazioni microangiopatiche e a rimanere una causa importante di cecità nella popolazione ancora attiva. Negli anni più recenti si è forse diffuso fra gli operatori sanitari un malinteso senso di ottimismo, legato a una percezione di minor incidenza delle manifestazioni più gravi della retinopatia, tanto da generare la infondata opinione che le complicanze oculari non rappresentino più una minaccia come nei tempi andati. In realtà, come dimostrano i dati epidemiologici e degli studi di intervento riferiti più sopra, l'insorgenza della retinopatia proliferante e del DME sono purtroppo solo rimandati e non destinati a ridursi per frequenza e gravità. Anzi i numeri assoluti tenderanno ad aumentare nei prossimi anni, per cui è necessario mantenere alta la guardia, soprattutto in termini di screening periodico e sistemati-

co, e non abbandonarsi a ingiustificati atteggiamenti di inerzia diagnostica.

BIBLIOGRAFIA

1. Early Treatment of Diabetic Retinopathy Study Research Group. Early photocoagulation for diabetic retinopathy. ETDRS Report No. 9. Ophthalmology; 1991;98:766-85.
2. Boussageon R, Bejan-Angoulvant T, Saadatian-Elahi M, *et al*. Effect of intensive glucose lowering treatment on all cause mortality, cardiovascular death, and microvascular events in type 2 diabetes: meta-analysis of randomised controlled trias. BMJ 2011;343:d4169.
3. Hemmingsen B, Lund SS, Gluud C, *et al*. Intensive glycaemic control for patients with type 2 diabetes: systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis of randomised clinical trials. BMJ 2011;343:d6898.
4. Scanlon PH. The English national screening programme for sight-threatening retinopathy. J Med Screen 2008;15:1-4.
5. Stefansson E, Bek T, Porta M, *et al*. Screening and prevention of diabetic blindness. Acta Ophtahlmol Scand 2000;78:374-85.
6. Chabouis A, Berdugo M, Meas T, *et al*. Benefits of Ophdiat, a telemedical network to screen for diabetic retinopathy: a retrospective study in five reference hospital centres. Diabetes Metab 2009;35:228-32.
7. Porta M. To screen or not to screen? High-tech responses to a not-so-hamletic question. Diabetes Metab 2008;34:189-91.
8. Hazin R, Colyer M, Lum F, *et al*. Revisiting Diabetes 2000: challenges in establishing nationwide diabetic retinopathy prevention programs. Am J Ophthalmol 2011;152:723-9.
9. Sanchez CR, Silva PS, Cavallerano JD, *et al*. Ocular telemedicine for diabetic retinopathy and the Joslin Vision Network. Semin Ophthalmol 2010;25:218-24.
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;148:111-8.
11. Jones S, Edwards RT. Diabetic retinopathy screening: a systematic review of the economic evidence. Diabet Med 2010;27:249-56.
12. Klein R, Knudtson MD, Lee KE, *et al*. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy: XXII the twenty-five-year progression of retinopathy in persons with type 1 diabetes. Ophthalmology 2008;115:1859-68.
13. Grauslund J, Green A, Sjoelie AK. Prevalence and 25 year incidence of proliferative retinopathy among Danish type 1 diabetic patients. Diabetologia 2009;52:1829-35.
14. Grauslund J, Green A, Sjoelie AK. Blindness in a 25-year follow-up of a population-based cohort of Danish type 1 diabetic patients. Ophthalmology 2009;116:2170-4.
15. Klein R, Lee KE, Knudtson MD, *et al*. Changes in visual impairment prevalence by period of diagnosis of diabetes: the Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. Ophthalmology 2009;116:1937-42.
16. Hovind P, Tarnow L, Rossing K, *et al*. Decreasing incidence of severe diabetic microangiopathy in type 1 diabetes. Diabetes Care 2003;26:1258-64.
17. Kytö JP, Harjutsalo V, Forsblom C, *et al*.; Finn-Diane Study Group. Decline in the cumulative incidence of severe diabetic retinopathy in patients with type 1 diabetes. Diabetes Care 2011;34:2005-7.
18. Wong TY, Mwamburi M, Klein R, *et al*. Rates of progression in diabetic retinopathy during different time periods: a systematic review and meta-analysis. Diabetes Care 2009;32:2307-13.
19. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. Lifetime benefits and costs of intensive therapy as practiced in the Diabetes Control and Complications Trial. JAMA 1996;276:1409-15.
20. Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Research Group, Nathan DM, Zinman B, Cleary PA, *et al*. Modern-day clinical course of type 1 diabetes mellitus after 30 years‘ duration: the diabetes control and complications trial/epidemiology of diabetes interventions and complications and Pittsburgh epidemiology of diabetes complications experience (1983-2005). Arch Intern Med 2009;169:1307-16.
21. Romero-Aroca P, Baget-Bernaldiz M, Fernandez-Ballart J, *et al*. Ten-year incidence of diabetic retinopathy and macular edema. Risk factors in a sample of people with type 1 diabetes. Diabetes Res Clin Pract 2011;94:126-32.
22. Xie XW, Xu L, Wang YX, *et al*. Prevalence and associated factors of diabetic retinopathy. The Beijing Eye Study 2006. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 2008;246:1519-26.
23. Jonas JB, Xu L, Wang YX. The Beijing Eye Study. Acta Ophthalmol 2009;87:247-61.
24. Tapp RJ, Tikellis G, Wong TY, *et al*.; Austral-

ian Diabetes Obesity and Lifestyle Study Group. Longitudinal association of glucose metabolism with retinopathy: results from the Australian Diabetes Obesity and Lifestyle (AusDiab) study. Diabetes Care 2008;31:1349-54.

25. Zhang X, Gregg EW, Cheng YJ, *et al*. Diabetes mellitus and visual impairment: national health and nutrition examination survey, 1999-2004. Arch Ophthalmol 2008;126:1421-7.
26. Zhang X, Saaddine JB, Chou CF, *et al*. Prevalence of diabetic retinopathy in the United States, 2005-2008. JAMA 2010;304:649-56.
27. Cruciani F, Abdolrahimzadeh S, Vicari A, *et al*. Causes of blind certification in an Italian province and comparison with other European countries. Clin Ter 2010;161:e11-6.
28. Cruciani F, Amore F, Albanese G, *et al*. Investigation about causes of blindness and low vision among members of Blind and Visually Impaired Italian Union (UICI). Clin Ter 2011;162:e35-42.
29. Targher G, Bertolini L, Chonchol M, *et al*. Non-alcoholic fatty liver disease is independently associated with an increased prevalence of chronic kidney disease and retinopathy in type 1 diabetic patients. Diabetologia 2010;53:1341-8.
30. Saaddine JB, Honeycutt AA, Narayan KM, *et al*. Projection of diabetic retinopathy and other major eye diseases among people with diabetes mellitus: United States, 2005-2050. Arch Ophthalmol 2008;126:1740-7.

15

Neuropatia diabetica in Italia

V. Spallone

Prima di affrontare le evidenze epidemiologiche sulla neuropatia diabetica in Italia al fine di ottenere una stima della sua prevalenza, occorre fare alcune considerazioni per chiarire le ragioni delle limitazioni degli studi disponibili e della non uniformità dei loro risultati. La neuropatia diabetica è in realtà l'insieme di forme cliniche eterogenee. L'identificazione della sua forma più comune, la polineuropatia diabetica (non dolorosa e dolorosa), richiede una definizione e criteri diagnostici precisi e una diagnosi differenziale verso altre forme di neuropatia diabetica e verso cause non diabetiche di polineuropatia. Peraltro, l'approccio diagnostico ha subito una rivalutazione critica negli ultimi due decenni. Per queste ragioni, nel valutare gli studi disponibili occorre tenere conto di modalità e criteri diagnostici, accuratezza della diagnosi differenziale ed esclusione di fattori confondenti, insieme con le caratteristiche del campione esaminato e dell'ambito in cui lo studio è stato realizzato [ambulatori o casistiche di medici di medicina generale (MMG), oppure ambulatori diabetologici o specialistici del territorio, ospedalieri o universitari, ecc.]. Prima di entrare nel merito dei dati disponibili in Italia, è quindi opportuno fornire alcune precisazioni.

DEFINIZIONE E CRITERI DIAGNOSTICI DELLA POLINEUROPATIA DIABETICA E DELLA NEUROPATIA DIABETICA DOLOROSA

Tra le neuropatie diabetiche si distinguono forme generalizzate e forme focali o multifocali. La forma più tipica e più comune (oltre l'80% dei casi) è la polineuropatia sensitivomotoria (PND), di cui si può considerare una variante la neuropatia diabetica dolorosa (NDD). Forme diffuse e simmetriche sono anche la neuropatia dolorosa acuta e la neuropatia autonomica, mentre le mononeuropatie dei nervi cranici o degli arti, le radiculopatie toracoaddominali, la radiculoplessopatia lombosacrale o amiotrofia, e le multineuropatie multifocali sono forme più rare a distribuzione asimmetrica, focale o multifocale. Nei pazienti con diabete vi è anche una maggiore prevalenza di neuropatie periferiche non specifiche del diabete o possono presentarsi altre condizioni causa di sintomi neuropatici o simil neuropatici agli arti inferiori, come la poliradiculopatia infiammatoria demielinizzante cronica o la stenosi spinale lombare.

La PND è stata ridefinita di recente come una polineuropatia simmetrica sensitivomotoria lunghezza-dipendente nei pazienti diabetici attribuibile ad alterazioni metaboliche e microvascolari conseguenti all'esposizione a iperglicemia cronica e a cofattori di rischio cardiovascolare[1,2]. Applicando la definizione di dolore neuropatico dell'*International Association for the Study of Pain* (IASP)[3], la NDD è definita come la forma di polineuropatia simmetrica sensitivomotoria cronica in cui è presente dolore neuropatico (cronico, vale a dire da almeno 3-6 mesi), come diretta conseguenza delle anormalità del sistema somatosensitivo periferico in persone diabetiche.

Le modalità diagnostiche della PND includono la valutazione di sintomi e segni neuropatici, la valutazione quantitativa delle sensibilità con la misura delle soglie di percezione (particolarmente utile per la sensibilità termica), lo studio elettroneurografico (ENG) e la biopsia di cute per lo studio delle piccole fibre intraepidermiche. Un approccio basato sulla gradazione della certezza o probabilità diagnostica di PND, considera che se sono presenti sintomi oppure segni di deficit sensitivi simmetrici e distali o di riduzione dei riflessi achillei la diagnosi di PND è possibile, quando coesistono sintomi e segni diventa probabile, e se si aggiunge l'anormalità dello studio ENG o delle piccole fibre (della biopsia di cute o delle soglie di percezione termica) la diagnosi è confermata[1,2,4]. L'identificazione del dolore neuropatico, necessaria per la diagnosi di NDD, avviene su base clinica e può utilizzare questionari di screening che favoriscono la discriminazione del dolore neuropatico da quello nocicettivo[5].

PREVALENZA E INCIDENZA DI POLINEUROPATIA SENSITIVOMOTORIA

I dati di prevalenza della PND disponibili in letteratura sono influenzati dalle caratteristiche degli studi (modalità di campionamento) e della popolazione studiata, e dall'approccio diagnostico (è difficile trovare due studi che abbiano usato la stessa metodologia e gli stessi criteri diagnostici). Una stima affidabile di prevalenza della PND con diagnosi basata su criteri clinici (valutazione di sintomi e segni di deficit sensitivomotori) si colloca intorno al 30% in casistiche ospedaliere e intorno al 20% in pazienti con diabete noto in studi di popolazione o casistiche di medici di medicina generale (MMG) con range dal 13 al 54% nei pazienti con diabete di tipo 1 e dal 19 al 45% in quelli con diabete di tipo 2[6]. Gli scarsi studi longitudinali disponibili forniscono dati di incidenza annuali di PND clinica dal 1,7%[7] al 3,2%[8] nel diabete di tipo 1, e dal 2% al 8% nel diabete di tipo 2[9-12].

PREVALENZA DI POLINEUROPATIA SENSITIVOMOTORIA IN ITALIA

Gli studi di prevalenza della polineuropatia sensitivomotoria condotti in Italia sono sintetizzati nella tabella 15.I.

Studi di popolazione: studio SNES e studio ILSA

Nel 1993 è stata pubblicata una indagine epidemiologica sulla prevalenza di neuropatia diabetica (diverse forme cliniche) condotta dal *Sicilian Neuro-Epidemiologic Study* (SNES) *Group* nella popolazione generale di due comuni siciliani Santa Teresa di Riva (Messina) e Terrasini (Palermo)[13]. Il 90% dei residenti dei due comuni (14.540 di 16.149) è stato sottoposto a somministrazione porta a porta di uno strumento di screening (questionario su alterazioni sensitive agli arti, deficit motori agli arti o deficit dei nervi cranici e valutazione della deambulazione e del mantenimento della stazione eretta a occhi chiusi) e nei casi positivi (796) a esame neurologico completo da parte di un neurologo. La diagnosi si basava su giudizio clinico del neurologo e sulla presenza di una precedente diagnosi di diabete ed esclusione di altre cause di neuropatia. La prevalenza di neuropatie diabetiche periferiche risultava essere di 268,2 casi su 100.000 abitanti, 39 casi complessivamente di cui 30 di PND e 9 di altre forme asimmetriche. Non essendo stata eseguita una indagine contestuale sulla prevalenza di diabete, il dato non consente la valutazione della prevalenza di PND nella popolazione diabetica locale. Per una prevalenza nella popolazione generale di diabete noto in Italia stimata intorno al 3% a metà degli anni '90[14] si otterrebbe una prevalenza di PND del 6,9% nella popolazione diabetica. La prevalenza di neuropatie diabetiche aumentava con l'età ed era nettamente mag-

Tab. 15.I Descrizione analitica degli studi epidemiologici di prevalenza della polineuropatia diabetica in Italia in ordine cronologico: autore (anno), disegno dello studio, città o regione dello studio, numero e tipo di diabete del campione studiato, metodi e criteri diagnostici, valori di prevalenza, correlati clinici ed eventuali commenti.

Autore (anno)	Disegno studio	Paese	Numero (tipo)	Metodi diagnostici	Criteri diagnostici	Prevalenza (%)	Correlati clinici	Commenti
Savettieri per SNES Group (1993)	Studio di popolazione porta a porta	Santa Teresa di Riva (Messina), Terrasini (Palermo)	14540 di 16149 residenti (non nota prevalenza diabete) (soggetti di età ≤12 anni non screenati ma inclusi nei calcoli di prevalenza)	Screening con questionario ed esame deambulazione su punte e talloni e manovra di Romberg; esame neurologico	Positività allo screening confermato da esame clinico neurologico e diagnosi nota di diabete senza altre cause di neuropatia	Nella popolazione generale 0,268 (PND e neuropatie diabetiche focali); 0,206 (solo PND)	Età e sesso femminile	Definizione dei casi in due fasi: 1. screening e 2. conferma con esame neurologico (neurologo) dei positivi. No ENG, questionario non specifico per i sintomi neuropatici della PND, probabile sottostima dei casi asintomatici; no dati su prevalenza del diabete
Veglio per GdS Neuropatia SID Piemonte (1993)	22 centri diabetologici, campione random	Alba, Alessandria, Biella, Carmagnola, Chieri, Chivasso, Cuneo, Fossano, Ivrea, Pinerolo, Rivarolo, Santhià, Torino, Torre Pellice, Valenza, Verbania, Vercelli (Piemonte)	379 tipo 1	Questionario sintomi motori, sensitivi, autonomici e disfunzione erettile; riflessi rotulei e achillei; presenza di ulcere; sensibilità vibratoria con diapason; 2 test cardiovascolari	Due anormalità tra: 1) questionario sintomi score >1 uomini, >2 donne; 2) assenza riflessi achillei e rotulei o presenza di ulcere pregresse o in atto, 3) assenza sensibilità vibratoria all'alluce o malleolo esterno destro, 4) anormalità del test del deep breathing o ipotensione ortostatica	28.5 neuropatia diabetica (somatica e autonomica); 7,2 non sintomatica; 21,3 sintomatica	Età e durata diabete	Ampia casistica rappresentativa popolazione tipo 1 Inclusa sia forma somatica sia autonomica; possibile sottostima per campione randomizzato non partecipante di età e durata superiori a quelli del campione partecipante.
Scionti (1993)	2 centri diabetologici ospedalieri, campione random	Perugia, Gualdo tadino (Umbria)	44 tipo 1; 226 tipo 2 (età media 55 anni, durata diabete media 10.6 anni)	Questionario 10 sintomi; valutazione riflessi rotulei e achillei + forza e trofismo muscolare + ispezione piedi	Questionario sintomi score >4 (età ≤50 anni) e >5 (età >50 anni), esame neurologico score >3	34 (presenza di segni); 33,6 (presenza di sintomi); 8,1 (presenza di segni e sintomi)	Età e durata diabete	Non valutazione deficit sensitivi, no ENG; limiti di normalità derivati da gruppo di controllo e più restrittivi; sintomi autonomici inclusi nel questionario
Gentile per SIMSDN Group (1995)	13 centri diabetologici ospedalieri e territoriali	Salerno, Nola, Napoli, Cava dei Tirreni, Pompei, Torre Annunziata, Castellammare di Stabia, Portici, Nocera Inferiore, Benevento, Avellino, Caserta (Campania)	198 tipo 2, 6 tipo 1, età media 58 anni, durata diabete media 9 anni	ENG con conduzione sensitiva dei nervi mediano, ulnare, e surale, conduzione motoria dei nervi ulnare e peroniero	Due nervi alterati (almeno uno tra surale e peroniero)	23,8: 9 sintomatica	-	Esclusione accurata di confondenti e condizioni causa potenziale di PND. Dati di prevalenza forniti solo per diagnosi basata su ENG, malgrado valutazione sintomi, segni e VPT.
Tesfaye per EURODIAB IDDM Study Group (1996)	9 (su 26) centri diabetologici ospedalieri italiani dello EURODIAB IDDM Complications Study	Bari, Cagliari, Milano, Padova, Perugia, Pisa, Roma, Torino, Verona	989 (tipo 1)	Sintomi neuropatici e autonomici, riflessi rotueli e achillei, VPT, test del lying to standing e ipotensione ortostatica	Due alterazioni tra 1) sintomi neuropatici e autonomici, 2) riflessi rotulei e achillei, 3) VPT, 4) test dei riflessi cardiovascolari	28 neuropatia diabetica (somatica e autonomica)	Età, durata diabete, HbA1c, altezza, retinopatia, fumo, HDL, chetoacidosi, macroalbuminuria, trigliceridemia	Nella definizione di neuropatia diabetica anche neuropatia autonomica, non valutati tutti i deficit sensitivi, prevalenza nei 9 centri italiani dal 15 al 40%; no ENG.

(segue)

(continua)

Tab. 15.I Descrizione analitica degli studi epidemiologici di prevalenza della polineuropatia diabetica in Italia in ordine cronologico: autore (anno), disegno dello studio, città o regione dello studio, numero e tipo di diabete del campione studiato, metodi e criteri diagnostici, valori di prevalenza, correlati clinici ed eventuali commenti.

Autore (anno)	Disegno studio	Paese	Numero (tipo)	Metodi diagnostici	Criteri diagnostici	Prevalenza (%)	Correlati clinici	Commenti
Beghi per IGPSG (1997)	27 ambulatori di MMG, campione random	Varese, San Giovanni Rotondo (FG)	4191, ≥55 anni selezionati random da 19882 pazienti richiedenti visita nel corso di 1 anno, (347 con diabete noto)	Screening con questionario sintomi; conferma con esame neurologico	Screening positivo (≥2 sintomi) confermato da esame clinico neurologico (compromissione di 2 funzioni nervose tra forza, sensibilità e riflessi a distribuzione simmetrica distale)	19	Durata diabete, glicemia a diguno e glicemia postprandiale	Definizione dei casi in due fasi: 1. screening dei sintomi e 2. conferma con esame neurologico. No ENG; esclusione dei casi asintomatici; dati relativi a età ≥55 anni.
Fedele (1997)	109 ambulatori diabetologici	Italia Nord, Centro, Sud	8757 (14.6% tipo 1 e 85,4% tipo 2; 51,2% uomini); età media 55.8 anni	DNI (score ispezione piedi e deficit sensitivi); DNS (score esame neurologico + ENG 5 nervi)	DNI score >2; DNI>2 confermato da DNS (score esame neurologico >6 o ENG anormale in 1 nervo su 5)	32,3 (anormalità DNI) 28,2 (anormalità DNI e DNS)	Età e durata associati a gravità (classi di score DNS)	Definizione dei casi in due fasi: 1. screening e 2. conferma con esame neurologico e ENG dei positivi. No valutazione dei sintomi con possibile sottostima.
Baldereschi per ILSA (2007)	Studio di popolazione	Casamassima (BA), Fermo (MC), Impruneta (FI), Rubano-Selvazzano (PD), un quartiere di Catania, Genova, Milano, e Napoli	Campione di 5632 soggetti (di 44737); età media 74,3 anni (range 65-84); 49,9% uomini	Screening con questionario e breve esame neurologico; conferma con esame neurologico e valutazione clinica	Screening positivo (sintomi o diagnosi o 1 test neurologico anormale) confermato da valutazione clinica neurologica	Prevalenza nella popolazione generale 2,91; nei diabetici 22,35 (IC 95%, 18,98-25,72)	Prevalenza aumenta con età fino a 79 anni e poi declina	Definizione dei casi in due fasi: 1. screening con sintomi e segni e 2. conferma clinica dei positivi. No ENG, no valutazione dei soggetti screening negativi; dati relativi a età ≥65 anni
Rubino (2007)	38 MMG e diabetologi selezionati da database nazionale , campione random di 10 pazienti >18 anni con diabete	Italia diverse regioni (distribuzione regionale omogenea)	51 tipo 1, 245 tipo 2	Non indicati criteri minimi	Criteri diversi: storia clinica, sintomi neuropatici, esame neurologico, esame ENG, esami di laboratorio	23,1	34% tipo 1 e 25% tipo 2 con PND presentavano storia di ulcere e amputazioni	Valutazione retrospettiva delle cartelle ambulatoriali; criteri diagnostici per PND non indicati; non screening universale dei pazienti asintomatici.
Bellavere (2008)	Centro diabetologico ospedaliero universitario	Verona	1260 tipo 1 e 2	Questionario sintomi, VPT, monofialmento	Sintomi neuropatici e autonomici, anormalità della VPT, anormalità della sensibilità al monofilamento	Non ricavabile per PND; 52.7 (presenza di sintomi), 24 (anormalità VPT); 10 (anormalità monofilamento)		Alta numerosità, valutazione retrospettiva, indicata prevalenza delle anormalità isolate, inclusi anche sintomi autonomici. Dati preliminari.
La Cesa (2011)	8 ambulatori diabetologici e neurologici ospedalieri e universitari	Roma, Milano, Genova, Ferrara, Napoli, Verona	596 tipo 1 e 2	Esame neurologico, esame ENG, DN4	Presenza di segni neuropatici + alterazioni ENG +/- positività DN4	36 (13 per NDD)	Durata diabete e HbA1c per PND, non per NDD	Diagnosi accurata. Dati preliminari.

SNES: Sicilian Neuro-Epidemiologic Study; PND: polineuropatia diabetica; ENG: Esame elettroneurografico; GdS: Gruppo di studio; SIMSDN: Southern Italy Multicentre Study on Diabetic Neuropathy; VPT: soglia di percezione vibratoria; IGPSG: Italian General Practitioner Study Group; MMG: Medici di medicina generale; DNI: Diabetic Neuropathy Index; DNS: Diabetic Neuropathy Score; ILSA: Italian Longitudinal Study on Aging; IC: intervalli di confidenza; DN4: Doleur Neuropatique en 4 Questions; NDD: neuropatia diabetica dolorosa.

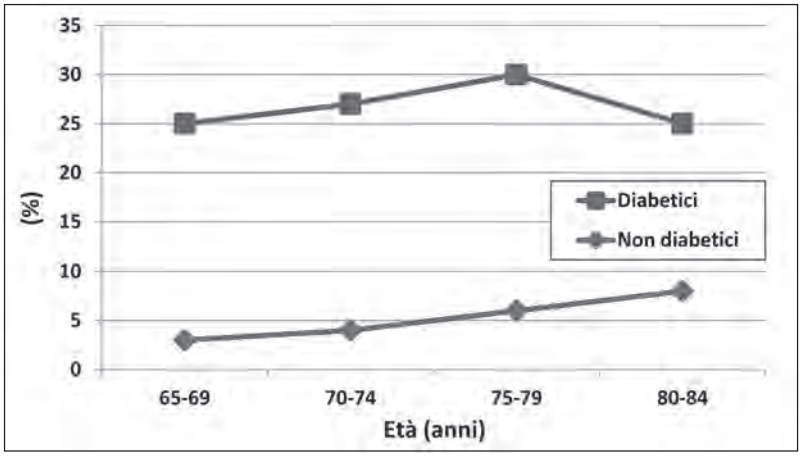


Fig. 15.1 Prevalenza di polineuropatia simmetrica distale nello studio ILSA in relazione alla presenza di diabete e all'età. Da Baldereschi *et al*.[15]).

giore - più che doppia - nel sesso femminile, per motivi non chiariti dallo studio (migliore sopravvivenza, maggiore prevalenza di diabete, maggior rischio di sviluppare PND, facilitazione alla diagnosi nel sesso femminile ecc.?)[13].

Le caratteristiche dello screening con un questionario dei sintomi e breve esame obiettivo non disegnato in maniera specifica per le polineuropatie simmetriche lunghezza-dipendente (non valutazione dei riflessi achillei e della sensibilità vibratoria) potrebbe aver escluso dalla diagnosi persone asintomatiche potenzialmente affette con sottostima della prevalenza.

La prevalenza di polineuropatie simmetriche distali (PN) è stata valutata all'interno dell'*Italian Longitudinal Study on Aging* (ILSA), uno studio italiano di popolazione sulle condizioni croniche invalidanti associate all'età, che ha interessato quattro comuni (Casamassima, Fermo, Impruneta e Rubano-Selvazzano) e quattro quartieri di diverse città (Catania, Genova, Milano e Napoli)[15]. Un campione di 5632 soggetti (dei 44.737 residenti di età compresa tra 65 e 84 anni) selezionato secondo la strategia dell'assegnazione equa è stato valutato in due fasi, una prima di screening con questionario su sintomi neuropatici (dolore urente distale, intorpidimento/parestesia), diagnosi precedente di PN e farmaci assunti, e breve esame neurologico (marcia sui talloni, riflessi achillei, sensibilità tattile e dolorifica); e una seconda fase solo nei soggetti positivi allo screening (almeno un sintomo o diagnosi nota o almeno un test anormale all'esame neurologico) con conferma da parte di un neurologo con esame neurologico e storia clinica completi e giudizio clinico conclusivo. Confermata la diagnosi di neuropatia clinica si procedeva alla sua classificazione eziologica soprattutto in base alle informazioni cliniche disponibili. La prevalenza di PN è risultata in tutto il campione di 6,98% con il 39,2% di forme di PND, 51,5% di forme idiopatiche e lo 0,93% di forme a eziologia mista. La prevalenza quindi di PN nei diabetici era del 22,35% rispetto al 6,98% in tutto il campione. Nei diabetici la prevalenza aumentava con l'età ma solo fino a 79 anni perché dopo questa età si osservava un declino della prevalenza per supposto effetto della storia naturale del diabete o effetto sopravvivenza o altri effetti biologici (Fig. 15.1). Non si osservavano invece differenze di genere[14]. Lo studio ILSA includeva anche un follow-up di 3,9 anni riguardante 2845 soggetti dei 4144 risultati di base esenti da PN. L'incidenza di PN nei diabetici era di 32,2/1000 persone/anno (IC al 95%, 21,7-42,7) rispetto a 5,8 nei non diabetici, e complessivamente il 49% di nuo-

vi casi erano attribuibili a PND. Predittore della comparsa di PN nei diabetici era l'età (e non il sesso) con un RR per ogni anno di età di 1,07 (IC al 95%, 1,01 to 1,14)[15].

Da notare che i dati di prevalenza e incidenza nei diabetici riguardavano sia forme di PND sia forme di PN di diversa eziologia. Rispetto agli altri studi, questo prevedeva uno screening di tutto il campione di popolazione basato su valutazione di sintomi e segni, e forniva dati di incidenza per la prima volta in uno studio di popolazione. Altro dato di interesse è l'alta percentuale di casi prevalenti di PN (>85%) per i quali non era stata richiesta valutazione medica, la più alta tra le undici diverse patologie croniche indagate nello studio ILSA. Limiti dello studio erano la mancata conferma della diagnosi mediante esame ENG, la mancata valutazione dei soggetti negativi allo screening, ma la modalità di screening aveva una sensibilità del 94,7% e specificità del 70%, e infine l'applicabilità dei valori osservati a età ≥65 anni.

▶ Studi condotti in ambulatori di MMG: studio IGPSG

Un'indagine sulla prevalenza di polineuropatie simmetriche croniche in età geriatrica (≥55 anni) - l'*Italian General Practitioner Study Group* (IGPSG) - è stata condotta in due comuni italiani, Varese e San Giovanni Rotondo (FG) da 27 MMG, con complessivamente 31685 assistiti[16]. Un campione (4191) degli assistiti, selezionato in maniera random tra quelli di età ≥55 anni (19882) richiedenti una visita nell'arco di un anno, è stato sottoposto a un questionario su 7 sintomi neuropatici (crampi, sindrome delle gambe senza riposo, piedi urenti, dolore muscolare, problemi nel manneggiare oggetti, compromissione dell'andatura e della stazione eretta, parestesie distali), e quelli risultati positivi allo screening (almeno due sintomi presenti) sono stati inviati dal neurologo per un esame neurologico completo. Per la definizione del caso occorreva la presenza di sintomi e di almeno due funzioni nervose compromesse tra forza, sensibilità e riflessi agli arti superiori e/o inferiori con una distribuzione simmetrica e distale. A fronte di una prevalenza di polineuropatie simmetriche croniche (di diversa etiologia) nel campione studiato del 3,6%, quella di PND era di 1,6%, mentre nei 347 diabetici identificati nel campione (8,3% di tutti i soggetti studiati) la prevalenza risultava essere del 19% (odds ratio 8,8). Durata del diabete e glicemia a digiuno e post-prandiale erano i correlati clinici della PND[16]. In questo studio quindi lo screening era basato sulla presenza di sintomi neuropatici con conseguente esclusione di pazienti asintomatici dalla seconda fase dell'accertamento diagnostico, e quindi una possibile sottostima della prevalenza di PND.

▶ Studi condotti in centri diabetologici

In uno studio multicentrico in 22 centri diabetologici, promosso dal Gruppo di Studio (GdS) Neuropatia della SID sezione Piemonte[17] a partire da una popolazione di 766 pazienti con diabete di tipo 1 di età 15-59 anni, un campione stratificato per età e durata di diabete è stato randomizzato (467 pazienti) e sono stati selezionati 379 pazienti in accordo con un campione calcolato di 27 pazienti per tre gruppi di età (15-29, 30-44, 45-59 anni) per un totale di 189 uomini e 189 donne. Sono stati valutati sintomi autonomici (tre domande), disfunzione erettile (quattro domande), sintomi motori (quattro domande) e sensitivi (quattro domande) ispirandosi al questionario strutturato a punteggio del *Neurological Symptom Score* (Dyck *et al.* 1988) con un *cut-off* per positività in ciascuna delle quattro sottosezioni >1 per gli uomini e >2 per le donne (in accordo al 95° percentile della distribuzione delle risposte riscontrate in una popolazione di 117 soggetti di controllo). La valutazione dei segni comprendeva i riflessi rotulei e achillei, la presenza di ulcere pregresse o in atto, la sensibilità vibratoria con

diapason all'alluce e al malleolo esterno di destra. Erano anche eseguiti due test cardiovascolari di neuropatia autonomica (*deep breathing* e ipotensione ortostatica). La prevalenza di sintomi sensitivi era del 16,9%, di sintomi motori del 24,01%, la prevalenza di neuropatia diabetica valutata come presenza di almeno due anormalità tra sintomi, esame neurologico, sensibilità vibratoria e test cardiovascolari era del 28,5%, con molte più forme sintomatiche (21,3%) che asintomatiche (7,2%)[17]. In questo studio viene seguita la valutazione diagnostica proposta nella San Antonio Conference sulla neuropatia diabetica del 1988 ([18]) a sua volta mutuata soprattutto dalla posizione di Peter J. Dyck[19] e quindi i dati di prevalenza riguardano la polineuropatia diabetica nelle sue forme sensitivomotoria e autonomica. Il vantaggio dello studio è nell'ampia casistica di pazienti con diabete di tipo 1 e nelle modalità della selezione del campione che dovevano garantire la rappresentatività rispetto alla popolazione di pazienti con diabete di tipo 1 del Piemonte. Tuttavia, come riconosciuto dagli autori, i pazienti randomizzati (88) che non avevano partecipato allo studio erano di età e durata maggiori di quelli partecipanti con possibile sottostima della prevalenza reale di neuropatia diabetica. Si osservava, infatti, un trend verso un'associazione tra prevalenza di neuropatia diabetica e sia età sia durata di diabete.

Nel 1993, Scionti *et al.* hanno valutato la prevalenza di PND in 44 diabetici di tipo 1 e 226 di tipo 2 (età media 55 anni, range 11-80, durata media del diabete 10,6 anni, 138 maschi) selezionati in maniera casuale tra quelli afferenti a due centri diabetologici ospedalieri (Perugia e Gualdo Tadino)[20]. Per lo studio dei sintomi e segni di PND erano utilizzati il questionario di 10 domande (cinque relative a sintomi somatici e cinque autonomici, range 0-20) e l'esame obiettivo (valutazione dei riflessi rotuleo e achilleo, trofismo e forza muscolare e ispezione del piede, punteggio 0-24) del Protocollo di screening della neuropatia diabetica messo a punto dal GdS Neuropatia della SID nel 1989[21]. I *cut-off* per la positività del questionario e dell'esame obiettivo erano stati stabiliti in base al 95° percentile dei valori ottenuti in una popolazione di riferimento di 212 soggetti normali (età media 41 anni). Pertanto la prevalenza di PND era risultata del 34% (punteggio >3 all'esame obiettivo) e quella di PND sintomatica del 8,1% (positività all'esame obiettivo più punteggio al questionario >4 per età ≤50 anni e >5 per età >50 anni). La prevalenza aumentava con età (da 6.6% con età <30 anni a 37.8% con età superiore a 50 anni) e durata del diabete (da 23,8 con durata <11 anni a 53,6% con durata >20 anni)[20]. Occorre segnalare che la popolazione studiata era costituita da diabetici seguiti in centri diabetologici ospedalieri e che l'esame obiettivo non includeva una valutazione delle sensibilità, elementi che possono aver prodotto effetti di segno opposto sulla stima della prevalenza di PND. Inoltre, l'aver derivato i limiti di normalità del questionario da un gruppo di controllo e aver applicato *cut-off* più restrittivi di quelli originariamente proposti dal GdS Neuropatia (≥2) con una prevalenza di pazienti sintomatici che passava dal 68,8 al 33,6% (con un *cut-off* di quattro), insieme con la presenza di sintomi autonomici nel questionario, potrebbe spiegare la non concordanza tra presenza di segni e sintomi neuropatici e il fatto che solo un quarto dei pazienti con segni neuropatici avesse anche sintomi.

Nello studio multicentrico del *Southern Italy Multicentre Study on Diabetic Neuropathy* (SIMSDN) *Group* condotto in tredici centri diabetologici campani[22], 204 diabetici prevalentemete di tipo 2 (età media 58 anni e durata media del diabete di 9 anni) selezionati in maniera random ed escludendo accuratamente fattori confondenti o condizioni causa potenziale di neuropatia, sono stati sottoposti a esame ENG dei nervi ulna-

re (motorio e sensitivo), peroniero (motorio), surale e mediano (sensitivo). La prevalenza di PND diagnosticata sulla base dell'esame ENG (anormalità di almeno due nervi di cui uno tra surale e peroniero) risultava essere del 23%, con un 14% di forme asintomatiche. Lo studio finalizzato a individuare un protocollo diagnostico semplificato e a valutare rispetto al gold standard dell'esame ENG diverse modalità diagnostiche della PND [sintomi mediante il questionario del GdS Neuropatia della SID, esame neurologico con valutazione dei riflessi, trofismo e forza muscolare, ispezione del piede, e soglia di percezione vibratoria (VPT)] non forniva quindi i dati di diagnosi clinica basata su sintomi e segni e documentava una ottima sensibilità e specificità dell'esame neurologico (94% e 92% rispettivamente), buona sensibilità del questionario dei sintomi (87%) e buona specificità della VPT (97%)[22].

Nove centri italiani hanno partecipato allo studio epidemiologico europeo sulle complicanze microangiopatiche del diabete di tipo 1 (*EURODIAB IDDM Complications Study*) [23] con un totale di 989 pazienti (età media 31 anni e durata media del diabete di 14 anni) sui 3250 complessivi. Erano valutati i sintomi neuropatici (intorpidimento ai piedi, formicolio ai piedi, dolore profondo od urente alle gambe, difficoltà inusuale a salire le scale) e autonomici (relativi a cistopatia, diarrea notturna, e disfunzione erettile), i riflessi achillei e rotulei, la VPT, e due test dei riflessi cardiovascolari (ipotensione ortostatica e test del *lying to standing*). Criterio per la diagnosi di PND era la presenza di almeno due anormalità tra sintomi, riflessi osteotendinei, VPT e test autonomici. La prevalenza di PND risultava globalmente in Europa del 28%, con valori nei 9 centri italiani che variavano dal 15% (Roma e Pisa) al 40% (Bari)[23]. Occorre anche osservare che nella definizione di PND era compresa la presenza di sintomi e test autonomici, con possibile sovrastima, mentre era incompleta la valutazione dei deficit sensitivi.

In una rivalutazione del dataset italiano dello studio *EURODIAB Prospective Complications Study* (Eurodiab-PCS) tra i 569 pazienti che avevano completato il follow-up di 6-8 anni la prevalenza era aumentata di circa il 7%, nelle femmine da 27,6% a 35,3% (IC al 95% 22,1-33,1) e nei maschi da 26,7% a 33,2% (IC al 95% 27,9-38,8) senza differenze significative tra i due sessi. Età, durata del diabete e controllo glicemico erano predittori dello sviluppo della PND come di retinopatia e nefropatia diabetica[24].

Nel 1997 è stato pubblicato un vasto studio epidemiologico condotto in 109 ambulatori diabetologici sparsi sul territorio nazionale e riguardante 8757 pazienti diabetici reclutati in maniera consecutiva[25]. La diagnosi di PND e quindi la definizione dei casi avveniva in due fasi: una prima di screening, utilizzando il sistema strutturato a punteggio *Diabetic Neuropathy Index* (DNI) (ispezione dei piedi, esame della sensibilità vibratoria all'alluce e riflesso achilleo), mutuato dal *Michigan Neuropathy Screening Instruments* (MNSI)[26] e conferma dei casi positivi al DNI con esame neurologico [utilizzando il *Michigan Diabetic Neuropathy Score* (MDNS) ribattezzato *Diabetic Neuropathy Score* (DNS), basato su valutazione della sensibilità vibratoria e alla puntura di spillo all'alluce, valutazione della forza muscolare e dei riflessi osteotendinei agli arti superiori e inferiori] ed esame ENG dei nervi mediano, ulnare, peroniero e surale. La prevalenza di PND è risultata uguale a 32% in base ai risultati del DNI e a 28% quando la positività al DNI era confermata nella seconda fase in base all'esame neurologico completo e all'esame ENG[25]. Da notare la mancanza di valutazione dei sintomi neuropatici e la possibile sottostima della prevalenza di PND determinata dall'uso del DNI come test di screening.

Dati di prevalenza della PND in Italia sono ricavabili da un'indagine condotta in Francia, Italia, Spagna e Gran Bretagna da un campione di 162 MMG e per Italia e

Spagna anche da diabetologi, selezionato da database nazionali e individuato in maniera da garantire una omogenea distribuzione regionale[27]. I partecipanti erano addestrati a utilizzare come fonte dei dati le cartelle ambulatoriali e a identificare un campione random di dieci pazienti di età >18 anni con diabete di tipo 1 o 2 da almeno un anno, e con diagnosi di PND. Finalità dello studio era oltre a quantificare le diagnosi di PND, anche descrivere le caratteristiche cliniche dei pazienti con PND e descrivere i sintomi. Dallo studio emergeva sia una sottodiagnosi della PND, sia una marcata disomogeneità nell'approccio diagnostico con ricorso all'esame ENG per la diagnosi che variava dal 10 al 50% dei casi e una percentuale di diagnosi attribuite in assenza di esame neurologico che variava dal 21 al 38% dei casi[27]. In particolare, in Italia erano coinvolti 38 medici, un campione di 51 diabetici di tipo 1 e 245 diabetici di tipo 2, con una prevalenza di PND del 23,1%, maggiore di quella riportata negli altri paesi europei (da 9,6% in Spagna a 14,1% in Gran Bretagna). Solo il 10,5% di questi medici riferivano di sottoporre a screening per la PND l'81-100% dei loro pazienti diabetici. La diagnosi era stata basata su storia clinica nel 66%, sintomi neuropatici 79,8%, esame neurologico 79,1%, esame ENG nel 45,8%, esami di laboratorio nel 8,1% dei casi, con differenze di approccio diagnostico tra i diversi paesi europei soprattutto per il ricorso all'esame ENG (di frequenza uguale alla Spagna, ma molto maggiore che in Francia e Gran Bretagna, 50,3%, 19,8% e 9,6%, rispettivamente). L'esame neurologico non era stato ritenuto necessario alla diagnosi nel 20,9% dei casi. Occorre però notare che il 34% e il 25% dei diabetici di tipo 1 e 2 con PND avevano storia di ulcere e amputazioni. Parestesie (formicolii e punture di spillo), intorpidimento, insensibilità e sensazione di piedi morti erano i sintomi più frequenti (68 e 69%) seguiti da bruciore (56,%), disestesia (43,8%), dolore profondo (35,4%) e dolore parossistico (27,6%). Ipertensione, nefropatia, retinopatia, dislipidemia, cardiopatia ischemica e depressione erano le più frequenti comorbilità della PND[27].

Una valutazione retrospettiva di un periodo di 15 anni nel centro diabetologico ospedaliero universitario di Verona ha consentito di raccogliere dati da 1260 diabetici consecutivi, nei quali la PND era stata valutata con questionario dei sintomi (tra cui parestesie, ipoestesie, dolore profondo e urente, sintomi ortostatici), VPT e sensibilità al monofilamento[28]. Sintomi erano presenti nel 52,7% dei soggetti (parestesie nel 24%, anestesia nel 20,2%, dolore profondo nel 14,4%, dolore urente nel 14,2%, sintomi ortostatici nel 9%), VPT alterata nel 24% e alterata sensibilità al monofilamento nel 10%. Non erano forniti dati di prevalenza di PND come coesistenza di sintomi e deficit sensitivi[28].

PREVALENZA E INCIDENZA DI NEUROPATIA DIABETICA DOLOROSA

I dati di prevalenza della NDD in letteratura variano tra il 3,3 e il 65,3%, anche in questo caso in base ai criteri diagnostici usati (forme sintomatiche di PND, dolore neuropatico associato e riferibile a PND, dolore neuropatico senza valutazione di PND ecc.), alle modalità di indagine e di valutazione neurologica (dall'intervista telefonica alla valutazione di sintomi e segni neuropatici con uso di sistemi strutturati a punteggio e questionari di *screening* per il dolore neuropatico), e al rigore usato nel distinguere il dolore neuropatico da NDD da quello da altra causa o non neuropatico o misto. Calcolando la mediana dei valori di prevalenza ottenuti applicando come criteri diagnostici la presenza di dolore neuropatico e di segni di PND (16,2%[29], 19%[30], 13,3%[31], 14,1%[32], 10,8%[33], 21%[34]) si ottiene un valore intorno al 15%.

Un isolato dato di incidenza di NDD (15,3/100.000 persone/anno con un trend significativo a un suo aumento durante l'osser-

vazione) viene da un database di 686 MMG in Gran Bretagna (*General Practice Research Database*) relativo a 6.8 milioni di pazienti seguiti dal 1992 al 2002 ([35]). Erano considerati casi di NDD i pazienti con registrazione nel database di uno dei seguenti:
– NDD;
– PND insieme con trattamento stabile con farmaci analgesici o anticonvulsivanti (in assenza di epilessia) o antidepressivi;
– diabete e dolore neuropatico;
– diabete e nevralgia insieme con trattamento stabile con farmaci analgesici o anticonvulsivanti o antidepressivi[35].

Era quindi possibile una sovrastima dell'incidenza di NDD per l'impossibilità di discriminare i diabetici con PND in trattamento con antidepressivi per depressione e non per dolore neuropatico.

PREVALENZA DELLA NEUROPATIA DIABETICA DOLOROSA IN ITALIA

È in corso uno studio multicentrico finalizzato alla stima della prevalenza in Italia di NDD e di dolore neuropatico associato a neuropatia focale (post-traumatica e postchirurgica), stroke e sclerosi multipla e a definire le caratteristiche qualitative del dolore. Sono coinvolti 8 centri diabetologici e neurologici ospedalieri e universitari e l'iter diagnostico prevede valutazione dei sintomi, esame neurologico (sensibilità alla puntura di spillo, al tatto, alla pressione con monofilamento 10 g, vibratoria con diapason, riflessi osteotendinei e forza muscolare agli arti inferiori), esame ENG su 4 nervi (due surali, uno ulnare motorio e sensitivo, uno peroniero) e in presenza di dolore la compilazione del questionario di screening per il dolore neuropatico DN4. Dati molto preliminari su un campione di 596 diabetici documentano una prevalenza di PND (diagnosi basata su esame neurologico e ENG) del 36% e di positività al DN4 del 13%[36].

PREDITTORI DI POLINEUROPATIA SENSITIVOMOTORIA E NEUROPATIA DIABETICA DOLOROSA

Negli studi riportati sono risultati correlati clinici o predittori di PND soprattutto l'età e la durata del diabete, e nello studio Eurodiab anche HbA1c, altezza, retinopatia, fumo, colesterolo HDL, chetoacidosi, macroalbuminuria, e trigliceridemia[23].

In uno studio trasversale in un centro diabetologico ospedaliero di Napoli in 294 diabetici di tipo 2, durata del diabete, età, circonferenza addominale e HbA1c erano predittori indipendenti di PND[37]. Nello studio di La Cesa *et al.*[36], durata del diabete e HbA1c erano associati con la presenza di PND ma non con quella di NDD. In uno studio trasversale in un centro diabetologico universitario di Roma riguardante 191 pazienti diabetici, predittori indipendenti di NDD erano la gravità dei segni neuropatici, valutata con il MDNS, e l'indice di massa corporea, quest'ultimo con un odds ratio di 1,22 (aumento del 22% del rischio per ogni punto)[38].

In uno studio di coorte di 471 diabetici di tipo 1 di un centro diabetologico ospedaliero in Piemonte, in cui il 35% presentava PND (diagnosi basata su presenza di sintomi neuropatici, anormalità dei riflessi e della VPT) o neuropatia autonomica, il tertile superiore dei valori di peptide C (≥0,06 nmol/l) rispetto al tertile inferiore (<0,06 nmol/l) conferiva un effetto protettivo indipendente (-41%) sulle complicanze microangiopatiche compresa la neuropatia diabetica ([39]).

CONCLUSIONI

Vi è un discreto numero di studi epidemiologici sulla PND in Italia. Questi presentano però le stesse limitazioni e criticità, in parte intrinseche alla PND, di altri studi epidemiologici, vale a dire la non uniformità delle modalità e dei criteri diagnostici e

Tab. 15.II Prevalenza di polineuropatia diabetica in Italia in relazione alle caratteristiche degli studi epidemiologici e a gradazione di certezza della diagnosi (possibile, probabile e confermata).

Autore (anno)	Prevalenza nella popolazione generale	Prevalenza nella popolazione diabetica	Commenti
Studi di popolazione			
Savettieri per SNES Group (1993)	0,2	6,9 (PND probabile: sintomi e segni)	14540 soggetti. Non dati su prevalenza diabete e stima PND nei diabetici ricavata da prevalenza di diabete noto del 3%
Baldereschi per ILSA (2007)	2,92	22,35 (PND probabile: sintomi e segni)	5632 soggetti, età ≥65 anni
Studi in ambulatori di MMG			
Beghi per IGPSG (1997)	1,6	19 (PND probabile: sintomi e segni)	4191 soggetti, età ≥55 anni
Studi in ambulatori diabetologici (del territorio e ospedalieri)			
Veglio per GdS Neuropatia Piemonte (1993)		28,5 (PND possibile: sintomi e/o segni); 21,3 (PND probabile: sintomi e segni)	379 con diabete tipo 1, range età 15-59 anni. Inclusa nella PND la NAD.
Scionti (1993)		34 (PND possibile: segni); 33,6 (PND possibile: sintomi) 8,1 (PND probabile: segni e sintomi)	270 con diabete tipo 1 e 2, età media 55 anni, durata media 10.6 anni. Limitata concordanza tra sintomi e segni, non valutati deficit sensitivi.
Gentile per SIMSDN Group (1995)		23,8 (anormalità ENG); 9 (anormalità ENG e sintomi)	198 con diabete tipo 1 e 2, età media 58 anni, durata media 9 anni. Non dati sui segni.
Tesfaye per EURODIAB IDDM Complications Study (1996)		28 (range in Italia 14-40) (PND probabile: sintomi e segni)	989 con diabete tipo 1, età media 31 anni, durata media 14 anni. Inclusa nella PND anche la NAD.
Fedele (1997)		32,3 (PND possibile: segni); 28,2 (PND confermata: segni e ENG)	8757 con diabete tipo 1 e 2, età media 55,8 anni. Possibile sottostima per non valutazione dei sintomi.
Rubino (1997)		23,1	296 con diabete tipo 1 e 2. Non dati su combinazione tra sintomi, segni e anormalità ENG.
Bellavere (2008)		52,7 (PND possibile: sintomi); 24 (PND possibile: VPT)	1260 con diabete tipo 1 e 2. Non dati su combinazione tra sintomi e segni (dati preliminari).
La Cesa (2011)		36 (PND confermata: segni e ENG)	597 con diabete tipo 1 e 2 (dati preliminari)

SNES: Sicilian Neuro-Epidemiologic Study; PND: polineuropatia diabetica; ILSA: Italian Longitudinal Study on Aging; IGPSG: Italian General Practitioner Study Group; GdS: Gruppo di studio; NAD: Neuropatia autonomica diabetica; SIMSDN: Southern Italy Multicentre Study on Diabetic Neuropathy; ENG: Esame elettroneurografico; VPT: soglia di percezione vibratoria; NDD: Neuropatia diabetica dolorosa; DN4: Doleur Neuropatique en 4 Questions.

le differenze di campionamento. La tabella 15.II presenta i dati di prevalenza secondo le caratteristiche epidemiologiche degli studi (studi di popolazione, di casistiche da ambulatori di MMG o da ambulatori specialistici) e secondo un approccio di gradazione della certezza diagnostica (PND possibile, probabile e confermata)[1,2]. Le figure 15.2 e 15.3 sintetizzano graficamente i dati di prevalenza di questi studi secondo i criteri diagnostici adottati dagli Autori (Fig. 15.2) e secondo quelli di gradazione della certezza diagnostica (Fig. 15.3).

Occorre segnalare che il dato di prevalen-

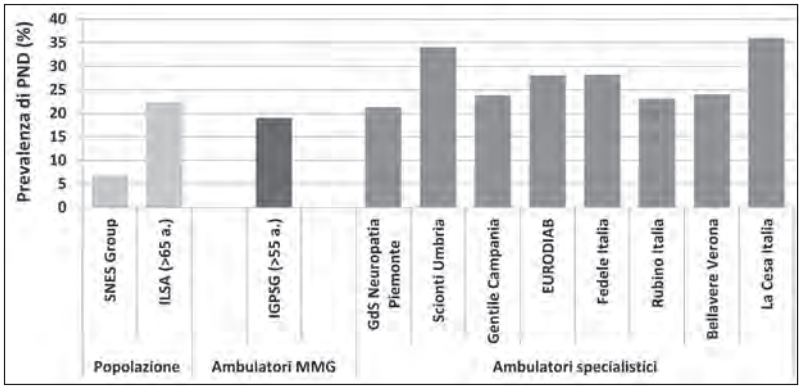


Fig. 15.2 Dati di prevalenza della polineuropatia diabetica (PND) in studi epidemiologici di popolazione, da ambulatori di medici di medicina generale (MMG) e di specialisti diabetologi e neurologi.

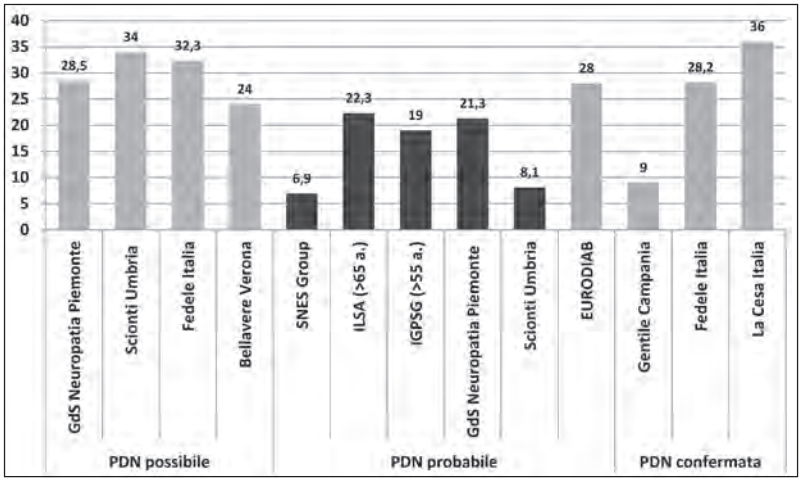


Fig. 15.3 Dati di prevalenza della polineuropatia diabetica (PND) secondo i criteri di gradazione della certezza della diagnosi: possibile (presenza di sintomi o segni), probabile (presenza di sintomi e segni), confermata (presenza di sintomi e/o segni più anormalità elettroneurografiche).

za di PND nella popolazione diabetica dello studio di popolazione dello SNES Group[13] è ricavato da una stima di prevalenza del diabete noto nei primi anni '90 intorno al 3% e fa riferimento all'intera popolazione diabetica di tutte le età. Essendo lo screening basato solo sui sintomi, lo studio può aver sottostimato i pazienti asintomatici. La prevalenza di PND corrisponde a circa un terzo di quella ottenuta nello studio ILSA. Lo studio ILSA del 2007[15] utilizza una modalità di screening affidabile – in quanto basata sulla valutazione sia di sintomi sia di segni pertinenti alla PND – e fornisce dati di prevalenza di PND probabile secondo la gradazione della certezza diagnostica proposta di recente[1,2]. I dati sono però riferibili a soggetti di età superiore a 65 anni. Lo studio IGPSG[16], svolto da MMG nel 1997 in soggetti di età superiore ai 55 anni, applica uno screening basato sui sintomi che quindi potrebbe aver escluso dalla diagnosi i pazienti asintomatici. Di converso, il vasto studio del 1997 di Fedele *et al.* in ambito diabetologico[25] ha escluso la valutazione dei sintomi, e quindi, per quanto sia uno dei pochi studi a dare indicazioni di prevalenza di PND confermata (con studio ENG), è possibile che abbia sottostimato i pazienti sintomatici. I risultati preliminari dello studio di La Cesa *et al.*[36], sempre in ambito specialistico e ancora in corso, offrono valori sensibilmente superiori di prevalenza di PND confermata. I dati nel diabete di tipo 1[17,23], abbastanza omogenei tra loro, comprendono però la neuropatia autonomica insieme con quella periferica, con possibile sovrastima

dei casi di PND. I dati particolarmente bassi di prevalenza di PND probabile di Scionti *et al.*[20] corrispondono a una inusuale discrepanza tra segni e sintomi, per cui malgrado il 34% dei pazienti studiati presentasse segni e il 33.6% sintomi neuropatici, solo l'8.1% aveva compresenza di segni e sintomi. Le caratteristiche del questionario dei sintomi, che includeva anche sintomi autonomici, e i criteri di normalità adottati potrebbero spiegare in parte questo comportamento. La bassa prevalenza di coesistenza di anormalità ENG e di sintomi neuropatici nello studio di Gentile *et al.*[22] potrebbe dipendere anch'essa dalle caratteristiche del questionario per i sintomi adottato[21]. Lo studio di Bellavere *et al.*[28], disponibile in forma preliminare, non fornisce dati di combinazione di sintomi e segni, per cui nelle Figure 15.2 e 15.3 è stato inserito il dato più solido della anormalità della VPT. Infine nello studio di Rubino *et al.*[27], non è dettagliata la combinazione di sintomi, segni e anormalità ENG su cui era basata la diagnosi di PND e pertanto questo studio non è incluso nella figura 15.3. Molto scarsi sono i dati di prevalenza della NDD, con il solo dato preliminare del 13% fornito dallo studio di La Celsa *et al.*[36], peraltro abbastanza vicino ai dati della letteratura.

In conclusione, i dati di prevalenza di PND in Italia si attestano intorno al 20% per casistiche non selezionate (studi di popolazione e di MMG) di età superiore a 55 anni e al 28% per casistiche provenienti da centri diabetologici (range da 21 a 36%). Lo studio di Rubino *et al.*[27] conferma la necessità di un approccio diagnostico condiviso per acquisire dati epidemiologici di maggiore affidabilità e omogeneità, alla luce delle indicazioni e proposte delle più recenti linee guida[1,2,4]. Lo studio ILSA richiama l'attenzione sulla sottovalutazione delle polineuropatie nella popolazione in età geriatrica, riportando che per più dell'85% dei casi non era stata richiesta alcuna valutazione medica. Questo risulta vero anche per la popolazione diabetica, potendo essere diversi in Italia rispetto ad altri paesi europei l'attenzione e l'approccio diagnostico a questa complicanza nella pratica clinica[27].

BIBLIOGRAFIA

1. Tesfaye S, Boulton AJ, Dyck PJ, *et al.*; Toronto Diabetic Neuropathy Expert Group. Diabetic neuropathies: update on definitions, diagnostic criteria, estimation of severity, and treatments. Diabetes Care 2010;33:2285-93.
2. Dyck PJ, Albers JW, Andersen H, *et al.*; on behalf of the Toronto Expert Panel on Diabetic Neuropathy. Diabetic Polyneuropathies: Update on Research Definition, Diagnostic Criteria and Estimation of Severity. Diabetes Metab Res Rev 2011;27:620-8.
3. Treede RD, Jensen TS, Campbell JN, *et al*. Neuropathic pain: redefinition and a grading system for clinical and research purposes. Neurology 2008;70:1630-5.
4. England JD, Gronseth GS, Franklin G, *et al.*; American Academy of Neurology; American Association of Electrodiagnostic Medicine; American Academy of Physical Medicine and Rehabilitation. Distal symmetric polyneuropathy: a definition for clinical research: report of the American Academy of Neurology, the American Association of Electrodiagnostic Medicine, and the American Academy of Physical Medicine and Rehabilitation. Neurology 2005;64:199-207.
5. Spallone V, Morganti R, D'Amato C, *et al*. Validation of DN4 as a screening tool for neuropathic pain in painful diabetic polyneuropathy. Diabet Med 2012;29:578-85.
6. Shaw JE, Zimmet PZ, Gries FA, *et al*. Epidemiology of diabetic neuropathy. In: Gries FA, Cameron NE, Low PA, Ziegler D (Eds). Textbook of diabetic neuropathy. Thieme, Stuttgard New York; 2003. p.64-82.
7. Albers JW, Herman WH, Pop-Busui R, *et al.*; Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group. Effect of prior intensive insulin treatment during the Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) on peripheral neuropathy in type 1 diabetes during the Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC) Study. Diabetes Care 2010;33:1090-6.
8. Tesfaye S, Chaturvedi N, Eaton SE, *et al*. EURODIAB Prospective Complications Study Group.

Vascular risk factors and diabetic neuropathy. N Engl J Med 2005;352:341-50.

9. Partanen J, Niskanen L, Lehtinen J, *et al*. Natural history of peripheral neuropathy in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. N Engl J Med 1995;333:89-94.
10. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Lancet 1998;352:837-53.
11. Sands ML, Shetterly SM, Franklin GM, *et al*. Incidence of distal symmetric (sensory) neuropathy in NIDDM. The San Luis Valley Diabetes Study. Diabetes Care 1997;20:322-9.
12. Adler AI, Boyko EJ, Ahroni JH, *et al*. Risk factors for diabetic peripheral sensory neuropathy. Results of the Seattle Prospective Diabetic Foot Study. Diabetes Care 1997;20:1162-7.
13. Savettieri G, Rocca WA, Salemi G, *et al*. Prevalence of diabetic neuropathy with somatic symptoms: a door-to-door survey in two Sicilian municipalities. Sicilian Neuro-Epidemiologic Study (SNES) Group. Neurology 1993;43:1115-20.
14. Garancini MP. L'epidemiologia del diabete non-insulino-dipendente e della ridotta tolleranza al glucosio. In: Vaccaro O, Bonora E, Bruno G, *et al.* (editors). Il diabete in Italia. Milano: Editrice Kurtis; 1996, p.17-30.
15. Baldereschi M, Inzitari M, Di Carlo A, *et al.*; ILSA Working Group. Epidemiology of distal symmetrical neuropathies in the Italian elderly. Neurology 2007;68:1460-7.
16. Beghi E, Monticelli ML. Diabetic polyneuropathy in the elderly. Prevalence and risk factors in two geographic areas of Italy. Italian General Practitioner Study Group (IGPSG). Acta Neurol Scand 1997;96:223-8.
17. Veglio M, Sivieri R. The Neuropathy Study Group of the Italian Society for the Study of Diabetes, Piemonte Affiliate. Prevalence of neuropathy in IDDM patients in Piemonte, Italy. Diabetes Care 1993;16:456-61.
18. Consensus statement: Report and recommendations of the San Antonio conference on diabetic neuropathy. American Diabetes Association American Academy of Neurology. Diabetes Care 1988;11:592-7.
19. Dyck PJ. Detection, characterization and staging of polyneuropathy: assessed in diabetics. Muscle Nerve 1988;11:21-32.
20. Scionti L, Ciabattoni P, Bottini P, *et al*. Validazione del questionario e dell'esame obiettivo proposti dalla Società Italiana di Diabetologia per lo screening della neuropatia diabetica. Giorn Ital Diab 1994;14:215-21
21. Proposta di protocollo diagnostico da parte del Gruppo di Studio della SID sulla neuropatia diabetica. Il Diabete 1989;1:59-62.
22. Gentile S, Turco S, Corigliano G, *et al*. Simplified diagnostic criteria for diabetic distal polyneuropathy. Preliminary data of a multicentre study in the Campania region. S.I.M.S.D.N. Group. Acta Diabetol 1995;32:7-12.
23. Tesfaye S, Stevens LK, Stephenson JM, *et al*. Prevalence of diabetic peripheral neuropathy and its relation to glycaemic control and potential risk factors: the EURODIAB IDDM Complications Study. Diabetologia. 1996;39:1377-84.
24. Reboldi GP per Gruppo di lavoro EURODIAB Italian Dataset. Dataset italiano dello Studio EURODIAB. Il Diabete 2004;16:358-67.
25. Fedele D, Comi G, Coscelli C, *et al*. A multicenter study on the prevalence of diabetic neuropathy in Italy. Italian Diabetic Neuropathy Committee Diabetes Care 1997;20:836-43.
26. Feldman EL, Stevens MJ, Thomas PK, *et al*. A practical two-step quantitative clinical and electrophysiological assessment for the diagnosis and staging of diabetic neuropathy. Diabetes Care 1994;17:1281-9.
27. Rubino A, Rousculp MD, Davis K, *et al*. Diagnosis of diabetic peripheral neuropathy among patients with type 1 and type 2 diabetes in France, Italy, Spain, and the United Kingdom. Prim Care Diabetes 2007;1:129-34.
28. Bellavere F, Gemma ML, Zoppini G, *et al*. Analysis of neurological manifestations in a cohort of 1260 successive diabetic outpatients. 18th Annual Meeting of the Diabetic Neuropathy Study Group of the EASD (Neurodiab), Orvieto 4-7 September 2008, p. 33 (abstract).
29. Daousi C, MacFarlane IA, Woodward A, *et al*. Chronic painful peripheral neuropathy in an urban community: a controlled comparison of people with and without diabetes. Diabet Med 2004;21:976-82.
30. Davies M, Brophy S, Williams R, *et al*. The prevalence, severity and impact of painful diabetic peripheral neuropathy in type 2 diabetes. Diabetes Care 2006;29:1518-22.
31. Ziegler D, Rathmann W, Dickhaus T, *et al.*; KORA Study Group. Prevalence of polyneuropathy in pre-diabetes and diabetes is associated with abdominal obesity and macroangiopathy. The MONICA/KORA Augsburg Surveys S2 and S3. Diabetes Care 2008;31:464-9.

32. Van Acker K, Bouhassira D, De Bacquer D, *et al*. Prevalence and impact on quality of life of peripheral neuropathy with or without neuropathic pain in type 1 and type 2 diabetic patients attending hospital outpatients clinics. Diabetes Metab 2009;35:206-13.
33. Erbas T, Ertas M, Yucel A, *et al*.; TURNEP Study Group. Prevalence of peripheral neuropathy and painful peripheral neuropathy in Turkish diabetic patients. J Clin Neurophysiol 2011;28:51-5.
34. Abbott CA, Malik RA, van Ross ER, *et al*. Prevalence and characteristics of painful diabetic neuropathy in a large community-based diabetic population in the U.K. Diabetes Care 2011;34:2220-4.
35. Hall GC, Carroll D, Parry D, *et al*. Epidemiology and treatment of neuropathic pain: the UK primary care perspective. Pain 2006;122:156-62.
36. La Cesa S, Truini A, Schenone A, *et al*., and the Neuropathic Pain Special Interest Group of the Italian Neurological Society. Prevalence of peripheral neuropathies and neuropathic pain in patients with diabetes. Preliminary results of an Italian multicentre study. XLII Congresso Società Italiana di Neurologia. Torino, 22-25 Ottobre 2011 (abstract).
37. De Simone R, De Feo EM, Piscopo G, *et al*. Obesità addominale: fattore di rischio per la polineuropatia nel diabete di tipo 2? G It Diabetol Metab 2010;30:158-64.
38. Spallone V, Morganti R, D'Amato C, *et al*. Clinical correlates of painful diabetic neuropathy and relationship of neuropathic pain with sensorimotor and autonomic nerve function. Eur J Pain 2011;15:153-60.
39. Panero F, Novelli G, Zucco C, *et al*. Fasting plasma C-peptide and micro- and macrovascular complications in a large clinic-based cohort of type 1 diabetic patients. Diabetes Care 2009; 32:301-5.

16

Ricoveri per diabete, piede diabetico e amputazioni in Italia

R. Anichini[1], F. Lombardo, M. Maggini

I ricoveri ospedalieri nelle persone con diabete sono causati principalmente dalle sue complicanze acute quali ictus cerebrale e infarto del miocardio, e croniche quali retinopatia diabetica, insufficienza renale e amputazioni degli arti inferiori. Tra le complicanze croniche, il "piede diabetico" è considerata una tra quelle a maggior impatto sia per il paziente sia per le organizzazioni sanitarie che se ne prendono cura. Colpisce in Europa circa il 3% di tutti i pazienti diabetici[1] ed è la causa più frequente di amputazioni non traumatiche agli arti inferiori, per la sua prevalenza rappresenta, dal punto di vista sanitario, un problema molto rilevante in termini di costi sociali ed economici[1,2]. La maggior parte delle amputazioni sono precedute da ulcere, soltanto i 2/3 delle ulcere guariscono e le rimanenti che si cronicizzano possono portare ad amputazioni minori o maggiori.

A oggi sia la prevalenza sia l'incidenza delle amputazioni varia da nazione a nazione in funzione dei diversi sistemi sanitari esistenti e della implementazione di approcci multidisciplinari di prevenzione, diagnosi e cura[1-5]. L'obiettivo posto dall'OMS nel 1989, con la Saint Vincent Declaration, di riduzione del 50% delle amputazioni nelle persone con diabete è lontano dall'essere raggiunto. A oggi non esistono in Italia dati nazionali sull'andamento delle amputazioni, ma solo dati regionali o di aree locali[6-7].

Le ospedalizzazioni per diabete scompensato e per amputazioni agli arti inferiori, evitabili tramite un buon programma di prevenzione e un buon controllo della patologia, sono considerate un indicatore di qualità di assistenza alle persone con diabete. Queste misure, seppure basate sui ricoveri ospedalieri, possono fornire elementi per valutare i servizi e l'assistenza forniti a livello territoriale[7-9].

DATI E METODO DI ANALISI

Sono state considerate le Schede di Dimissione Ospedaliera (SDO) rese disponibili dal Ministero della Salute, relativamente al periodo 2001-2009, per qualunque tipologia di ricovero (acuti, lungodegenza e riabilitazione). Sono stati selezionati i ricoveri con indicazione di diabete (codice 250.x, classificazione ICD-9-CM) nella diagnosi principale o in una delle secondarie. Sono stati esclusi i ricoveri con diabete gestazionale e quelli relarivi a pazienti con con età maggiore di 100 anni. Sono inoltre stati identificati i ricoveri per diabete scompensato in assenza di complicanze (250,02, 250,03 in diagnosi principale). Fra i ricoveri con diagnosi di diabete, sono stati selezionati quelli con patologie e interventi relativi al piede secondo i codici riportati nella legenda della tabella 16.II.

Per le amputazioni, sono stati selezionati i ricoveri con indicazione di amputazione agli arti inferiori fra gli interventi principali o secondari (ICD-9-CM 84,10-84,19).

[1] Per il gruppo di Studio SID-AMD sul piede diabetico.

Sono state escluse le amputazioni per trauma (ICD-9-CM 895-896-897; DRG 442-443) e per tumore maligno delle ossa (ICD-9-CM 170,7 e 170,8; DRG 213 e 408). Le amputazioni sono state suddivise in maggiori e minori. I ricoveri per amputazione nelle persone con diabete sono stati identificati attraverso lo specifico codice di patologia, nella diagnosi principale o in una delle secondarie, registrato in un qualsiasi ricovero del paziente durante l'anno.

I tassi di dimissione (TD) per le patologie e gli interventi in studio sono stati calcolati come rapporto fra il numero di ricoveri e la popolazione residente (ISTAT). I tassi regionali sono stati standardizzati sulla base della distribuzione per età e sesso della popolazione residente italiana del 2001.

■ RISULTATI

▶ Ricoveri per diabete

Nel 2009, in Italia sono stati effettuati 105.109 ricoveri per diabete (in cui il diabete era riportato come causa principale). Tuttavia, se si considerano tutti i ricoveri con indicazione di diabete sia in diagnosi principale sia in quella secondaria, il numero delle ospedalizzazioni sale a oltre 700.000 (circa il 6% di tutti i ricoveri effettuati in Italia). Tali ricoveri sono effetuati prevalentemente in regime ordinario (circa l'80%) e con una durata media di degenza di 9 giorni.

Nel 2009, ogni mille abitanti sono stati registrati 12 ricoveri con diagnosi di diabete dei quali 2 presentavano il diabete come causa principale di ricovero. I ricoveri per diabete sono diminuiti del 33% dal 2001 al 2009; tuttavia, il numero di ricoveri per diabete in assenza di complicanze (60.904) rimane elevato (Tab. 16. I).

Come possibile indicatore della qualità dell'assistenza, è stato considerato il tasso di dimissione per diabete non controllato in assenza di complicanze in regime ordinario. Il tasso standardizzato nazionale è pari a 24 per 100.000 residenti e presenta un'alta variabilità geografica; il range infatti varia da 1 a 42 per 100.000 residenti, con una tendenza a valori più elevati nelle regioni del Sud (Fig. 16.1).

Tab. 16.I Ricoveri e tassi di dimissione (per 10.000 residenti) con diagnosi di diabete in Italia.

Anno	Diabete in qualunque diagnosi		Diabete in diagnosi principale					
			Totale		Senza complicanze[a]		Con complicanze[b]	
	Ricoveri	Tassi di dimissione	Ricoveri	Tassi di dimissione	Ricoveri	Tassi di dimissione	Ricoveri	Tassi di dimissione
2001	740178	130	151255	27	91120	16	60135	11
2002	765109	134	145201	25	86431	15	58770	10
2003	768013	134	136355	24	79181	14	57174	10
2004	784891	136	137098	24	79570	14	57528	10
2005	801404	137	136793	23	79427	14	57366	10
2006	794551	135	132868	23	77099	13	55769	9
2007	766431	130	119785	20	68616	12	51169	9
2008	758025	127	116546	20	66698	11	49848	8
2009	722860	120	105109	18	60904	10	44205	7

[a]Diabete senza menzione di complicanze: ICD-9 250,0
[b]Diabete con complicanze a breve o lungo termine: ICD-9 250,1-205,9

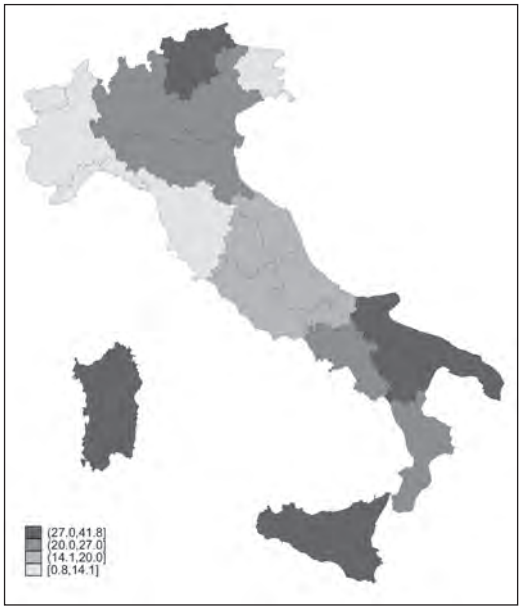


Fig. 16.1 Tassi di dimissione standardizzati per 100.000 residenti per diabete non controllato (senza complicanze), ricoveri in regime ordinario. Distribuzione in quartili - anno 2009.

▶ Ricoveri per le patologie del piede e le amputazioni

Nella tabella 16.II sono riportati i dati riferiti al periodo 2001-2009, relativi al tasso di ricovero in Italia per patologie relative al piede diabetico, alle amputazioni maggiori e minori, e alle patologie vascolari periferiche associate al piede diabetico. Inoltre, sono riportati i dati relativi agli approcci terapeutici vascolari (endoluminali e chirurgici) utilizzati negli anni. Nel 2009, il tasso di ricovero per patologie del piede è 73 per 100.000 residenti, determinato prevalentemente dai ricoveri per aterosclerosi (48 per 100.000) e per ulcera agli arti inferiori (30 per 100.000). Negli anni si osserva una variazione dei ricoveri per patologie legate al piede diabetico senza un trend chiaramente identificabile; è possibile che variazioni nelle modalità di codifica possano aver influenzato questi dati. Mentre i ricoveri per patologia aterosclerotica con ulcera o gangrena mostrano un trend di incremento negli anni.

Dai dati relativi agli interventi e procedure sull'arto inferiore si evidenzia negli anni 2001-2009 un progressivo e significativo incremento del numero delle rivascolarizzazioni arteriose agli arti inferiori da 8,0 a 19,6 per 100.000 abitanti. Tuttavia, mentre le rivascolariozzazioni endoluminali sono aumentate da 3,9 a 16,2, le rivascolarizzazioni chirurgiche sono diminuite da 4,0 a 3,0 per 100.000 abitanti. Nello stesso periodo, il TD per amputazione nelle persone con diabete varia da 12,0 a 14,7 per 100.000 residenti, e da 4,3 a 4,2 per 100.000 se si considerano solo gli interventi di amputazione maggiore.

Le amputazioni fra i diabetici rappresentano circa il 60% di tutti i ricoveri per amputazione non traumatica registrati in Italia. In Tabella 16.III sono riportati i tassi di dimissione standardizzati per le persone con e senza diabete. Nella popolazione diabetica si effettuano più amputazioni minori mentre la frequenza delle amputazioni maggiori è simile nelle due popolazioni (nel 2009 è pari a 3,8 per 100.000). Tuttavia, va osservato che le persone con diabete rappresentano solo il 5% della popolazione, pertanto calcolando i tassi di amputazione maggiore sulla corrispondente popolazione a rischio, nel 2009 il tasso nella popolazione diabetica è oltre 20 volte superiore a quello della popolazione non diabetica.

Le amputazioni sono più frequenti fra gli uomini, con un tasso di circa due volte superiore a quello delle donne e sono fortemente associate all'età, con valori prossimi allo zero prima dei 40 anni e successivamente crescenti esponenzialmente con l'età con valori, nel 2009, pari a 50 per 100.000 residenti nelle persone con più di 70 anni.

La frequenza dei ricoveri per patologie del piede, ma soprattutto per amputazione maggiore, hanno una elevata variabilità regionale; il range del tasso standardizzato per patologie del piede varia da 35,5 a 113,7 per 100.000, mentre quello del tasso per amputazione maggiore varia da 0,7 a 5,3 per

Tab. 16.II Tassi di dimissione (per 100.000 residenti) per patologie e interventi relativi al piede diabetico.

	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009
Patologie									
Aterosclerosi [a]	45,2	50,5	51,7	53,8	54,8	55,0	51,2	51,1	48,3
Senza ulcera	33,1	34,6	34,8	36,1	36,4	35,6	33,3	32,3	29,5
Con ulcera	5,5	7,6	8,1	8,6	8,9	9,4	8,3	8,7	8,6
Con gangrena	6,0	7,6	8,1	8,5	9,0	9,3	8,8	9,4	9,5
Gangrena e ulcera	0,1	0,0	0,1	0,1	0,0	0,0	0,1	0,1	0,1
Ulcera [b]	23,7	27,7	29,7	30,8	32,1	32,3	30,2	30,9	29,8
Gangrena [c]	13,8	16,1	16,3	16,8	16,9	16,8	15,4	15,7	15,8
Qualsiasi patologia del piede	76,8	85,2	87,3	89,7	92,0	87,8	83,0	82,9	73,2
Interventi e procedure									
Rivascolarizzazione [d]	8,0	10,2	12,6	15,3	17,7	18,7	19,0	20,8	19,6
Endoluminale	3,9	5,9	8,0	10,6	13,3	14,7	15,3	17,1	16,2
Chirurgica	4,0	4,2	4,3	4,4	4,1	3,7	3,3	3,3	3,0
Entrambe	0,1	0,2	0,3	0,3	0,3	0,4	0,4	0,4	0,4
Arteriografia [e]	9,2	10,9	12,0	13,0	13,7	13,2	13,2	13,6	12,6
Amputazione [f]	12,0	13,7	13,9	14,3	14,5	14,5	13,7	14,7	14,7
Minore (dita del piede)	5,4	6,1	6,3	6,9	6,9	7,1	6,8	7,1	7,3
Minore (livello del piede)	1,7	2,1	2,2	2,4	2,5	2,4	2,3	2,5	2,7
Maggiore	4,3	4,9	4,7	4,5	4,5	4,4	4,1	4,5	4,2
Sede non specificata	0,6	0,7	0,6	0,6	0,6	0,6	0,5	0,5	0,5

[a]Aterosclerosi delle arterie native: ICD-9 440.2.
[b]Ulcera: ICD-9 707.1, 440.23 e/o flemmone: ICD-9 681.10, 681.11, 682.7 e/o Osteomielite: ICD-9 730.06, 730.07 e/o Fascite: ICD-9 729.4
[c]Aterosclerosi con gangrena: ICD-9 440.24 e/o gangrena non specificata: ICD-9 785.4 in presenza di circolatorie periferiche: ICD-9 250.7 e/o di aterosclerosi e/o ulcera
[d]Rivascolarizzazione endoluminale: ICD-9 39.90, 39.50; rivascolarizzazione chirurgica: ICD-9 39.25, 39.29
[e]Arteriografia delle femorali e di altre arterie dell'arto inferiore: ICD-9 88.48
[f]Amputazioni minori (dita del piede): ICD-9 84.11; minori (livello del piede): ICD-9 84.12; maggiore: ICD-9 84.13- 84.19; non specificata: ICD-9 84.10

100.000 (Fig. 16.2), senza però evidenziare un gradiente Nord-Sud.

CONCLUSIONI

Negli anni 2001-2009, le ospedalizzazioni per diabete si sono ridotte del 33%, riduzione ancora più consistente se si considera che la prevalenza della patologia è in continuo aumento; tuttavia il numero di ricoveri per diabete in assenza di complicanze rimane nel 2009 ancora elevato. Il tasso di amputazione totale è rimasto sostanzialmente stabile negli anni, dato da valutare insieme all'incremento dei tassi di ospedalizzazione per ulcere e gangrene nella popolazione ad alto rischio amputativo come quello dei diabetici con vasculopatia periferica. Tale stabilità è il risultato di un aumento delle amputazioni minori e una sostanziale riduzione delle amputazioni maggiori; tale aspetto potrebbe essere conseguenza di un precoce trattamento delle ulcere e/o gangrene degli arti inferiori. I dati riguardanti l'incremento negli anni delle rivascolarizzazioni periferiche possono fornire un

Tab. 16.III Tasso di amputazione minore e maggiore standardizzato (per 100.000 residenti) per la popolazione diabetica e non diabetica.

Anno	Persone con diabete		Persone senza diabete	
	Minore	Maggiore	Minore	Maggiore
2001	7,1	4,3	3,6	5,1
2002	8,2	4,9	3,8	5,2
2003	8,4	4,6	3,6	4,8
2004	9,1	4,3	3,5	4,6
2005	9,2	4,3	3,8	4,2
2006	9,1	4,2	4,0	4,1
2007	8,7	3,8	3,8	4,0
2008	9,0	4,2	3,8	4,1
2009	9,3	3,8	3,9	3,8

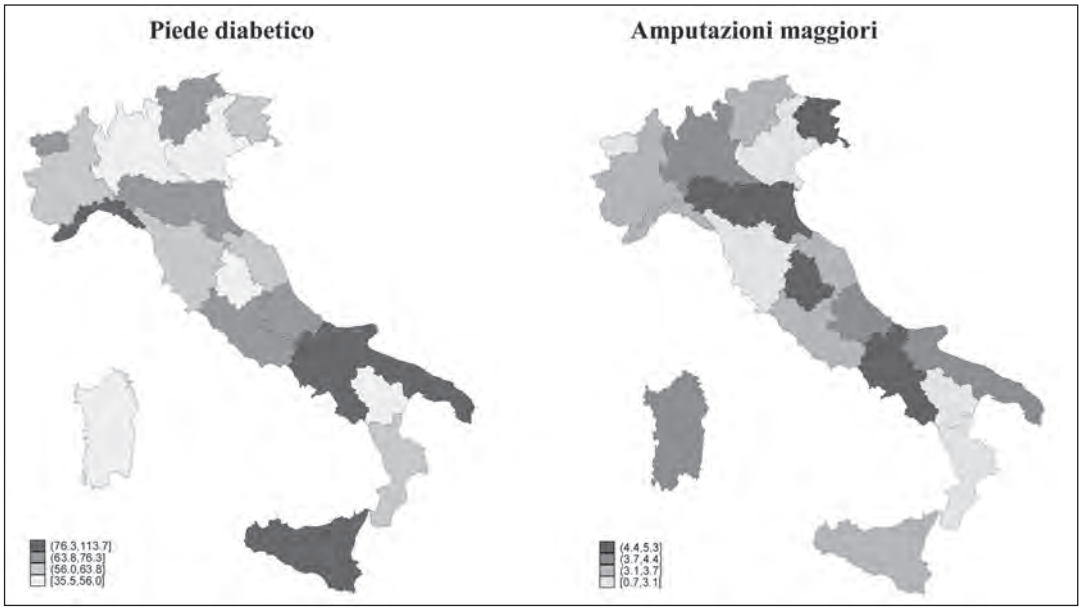


Fig. 16.2 Tassi di dimissione standardizzati (per 100.000 residenti) per patologie del piede e per amputazione maggiore. Distribuzione in quartili – anno 2009.

elemento di riflessione e analisi sul ruolo di queste procedure sul trattamento delle lesioni e sulla prevenzione delle amputazioni.

Le ospedalizzazioni per diabete non controllato e le ospedalizzazioni per amputazione maggiore agli arti inferiori, possono essere considerate un valido strumento per la valutazione della qualità della cura del diabete, permettendo un continuo monitoraggio nel tempo e confronti fra aree geografiche. Tuttavia, l'interpretazione di tali indicatori dovrebbe sempre tenere conto delle possibili distorsioni dovute agli stili di codifica, della prevalenza della malattia, e di fattori individuali quali la severità degli episodi, le comorbidità e le condizioni socio-economiche.

BIBLIOGRAFIA

1. Boulton AJM, Vileikyte L, *et al*. The global burden of diabetic foot disease. Lancet 2005;366:1719-24.
2. Bakker K. International Working Group on the diabetic foot. International consensus on the diabetic foot. 2011, homepage: www.iwgdf.org.
3. Margolis DJ, Scot Malay DS, *et al.* Economic burden of diabetic foot ulcers and amputations: data Data Points Publication Series [Internet]. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2011 - Mar 08.
4. Margolis DJ, Malay DS, *et al.* Incidence of Diabetic Foot Ulcer and Lower Extremity Amputation Among Medicare Beneficiaries, 2006 to 2008: Data Points #2. Data Points Publication Series [Internet]. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2011 - Feb 17.
5. Anichini R, Zecchini F, *et al*. Improvement of diabetic foot care after the Implementation of the International Consensus on the Diabetic Foot (ICDF): results of a 5-year prospective study. Diabetes Res Clin Pract 2007;75:153-8. Epub 2006 Jul 21.
6. Vaccaro O, De Feo E, *et al*. Diabetes-related lower extremity amputations in the comunity: a study based on Hospital discharged diagnoses. Nutr Metab Cardiovasc Dis 2002;12:3331-6.
7. Jeffcoate WJ, Van Houton WH. Amputation as a marker of the quality of foot care in diabetes. Diabetologia 2004;2051-8.
8. Anichini R, De Bellis A, *et al.* The number of amputationa as a quality marker of diabetic foot therapy- results after 5 years implementation of a disease management project. Diabetologia 2005; 48(suppl1):A254.
9. AHRQ Quality Indicators. Prevention Quality Indicators Technical Specifications. Version 4.2-2010 (www.qualityindicators.ahrq.gov).

17

Ricoveri ospedalieri per complicanze acute del diabete in Italia: andamento temporale e variabilità regionali

G. Bruno, F. Lombardo

Nel corso della storia naturale del diabete mellito le complicanze acute e croniche sono purtroppo molto frequenti. Tuttavia, mentre le seconde dipendono largamente dal controllo dei fattori di rischio, nella quasi totalità dei casi le complicanze acute conseguono a carenze organizzative assistenziali e meritano, pertanto, un approfondimento particolare soprattutto da parte dei decisori della sanità, nell'ottica di una efficiente allocazione delle risorse[1-3].

Gli studi UKPDS e STENO hanno infatti fornito l'evidenza inequivocabile di come un approccio globale intensivo ai diversi fattori di rischio (compenso glicemico, pressione arteriosa, compenso lipidico) sia in grado di prevenire la comparsa e l'evoluzione delle complicanze croniche del diabete mellito; le complicanze acute riflettono, invece, in larga parte problematiche gestionali e, in quanto tali, sarebbero in larga parte evitabili tramite il miglioramento dell'assistenza erogata alla popolazione diabetica. Il coma chetoacidosico/iperosmolare all'esordio della malattia è indice di un ritardo diagnostico, imputabile in parte alla scarsa conoscenza della sintomatologia associata alla malattia nella popolazione generale, soprattutto nell'età giovanile. Nelle persone con diabete noto, invece, il ricorso all'ospedalizzazione per complicanze acute (chetoacidosi, iperosmolarità, coma ipoglicemico) è un forte indicatore di inadeguatezza della risposta assistenziale erogata a livello territoriale[4-9]. L'ubiquitaria presenza di servizi diabetologici territoriali, di facile accesso e con corsie preferenziali per le visite urgenti, è infatti requisito essenziale per favorire una rapida presa in carico da parte del diabetologo di situazioni cliniche che tenderebbero a evolvere negativamente, rendendo necessario il ricovero ospedaliero. Il coma ipoglicemico, sebbene raramente fatale, rappresenta inoltre una barriera al raggiungimento e al mantenimento del controllo glicemico, riducendone i benefici a lungo termine e penalizzando la qualità di vita.

Oltre all'inevitabile impatto psicologico che il ricovero per una complicanza acuta riveste per la persona diabetica, vi è indubbiamente anche un risvolto economico sull'intera collettività. Il costo assistenziale di una persona con diabete è quattro volte superiore a quello di una persona non diabetica di pari età e sesso e il 50% del costo è attribuibile al ricovero ospedaliero[10].

È quindi di estremo interesse analizzare l'andamento temporale e le variazioni geografiche dei ricoveri ospedalieri per complicanze acute di diabete, al fine di evidenziare aree che necessitano di un intervento organizzativo. Tramite la banca dati delle dimissioni ospedaliere (SDO) del Ministero della Salute sono stati identificati tutti i ricoveri nel periodo 2001-2009 con diagnosi principale o secondaria di chetoacidosi (ICD-9-CM 250.1), iperosmolarità (ICD-9-CM 250.2), altri tipi di coma (ICD-9-CM 250.3). In accordo con i dati internazionali sono stati poi identificati i ricoveri per complicanze iperglicemiche (250.1-250.3) e complicanze ipoglicemiche

Tab. 17.I Descrizione dei ricoveri per complicanze acute iperglicemiche e coma ipoglicemico. I dati sono espressi come media e deviazione standard o percentuale.

	Ricoveri N.	Pazienti N.	Degenza media (giorni)	Codifica in diagnosi principale (%)	Maschi (%)	Età (anni)		
						Tutti	Maschi	Femmine
2001	32.096	27.824	9,1±11,1	45,8	46,1	63,5±21,3	60,3±21,0	66,3±21,1
2002	30.304	26.556	9,2±12,9	43,3	46,9	64,3±20,9	61,1±20,6	67,0±20,8
2003	30.072	27.316	8,9±10,4	40,9	47,5	64,4±21,0	61,6±20,6	67,0±21,1
2004	27.694	25.224	9,1±10,2	40,9	47,1	63,7±21,4	60,6±21,1	66,4±21,3
2005	26.861	24.495	9,3±11,1	40,6	47,8	63,9±21,9	61,0±21,2	66,5±22,1
2006	26.512	24.280	9,3±11,4	39,2	48,6	63,6±22,3	60,7±21,8	66,3±22,4
2007	25.177	23.029	9,2±10,9	40,4	49,1	62,8±23,2	60,3±22,7	65,2±23,5
2008	24.732	22.980	9,4±10,8	38,6	49,0	63,5±22,8	60,4±22,4	66,5±22,8
2009	22.052	20.547	9,4±11,1	40,6	49,7	63,2±23,4	60,3±23,0	66,0±23,4

(coma ipoglicemico 251.0 e diabete 250.x in qualunque diagnosi). Sono stati esclusi i ricoveri per diabete gestazionale (ICD-9-CM 648.80-648.84), per gravidanza, parto e puerperio (MDC 14) e per nuovi nati o altri neonati (MDC 15). I tassi di dimissione sono calcolati per ogni anno come il numero di dimissioni sul totale della popolazione residente italiana, ed espressi per 100.000 residenti. È stata effettuata la standardizzazione diretta per età e sesso, adottando come riferimento la popolazione Istat 2001. Inoltre, sono stati presentati i tassi relativi alla popolazione diabetica utilizzando le stime Istat (fonte dati: Annuario Istat) ed espressi per 1000 diabetici. La diagnosi principale di dimissione riportata nella SDO è quella che ha comportato il maggior utilizzo di risorse e viene pertanto remunerata secondo il relativo DRG; al fine di identificare tutti i ricoveri con complicanza diabetica acuta, indipendentemente dalla valorizzazione economica che ne è associata, sono stati esaminati tutti i ricoveri, sia quelli nei quali la complicanza acuta diabetica era riportata in diagnosi principale sia quelli nei quali era considerata diagnosi secondaria.

Come mostra la Tabella 17.I, nel periodo 2001-2009 sono stati identificati 245.500 ricoveri per complicanze acute, che coinvolgono circa 25.000 persone all'anno. Lo scompenso diabetico è indicato in diagnosi principale solo nel 40-45% dei ricoveri, a indicare come le comorbidità abbiano assorbito la maggior parte delle risorse legate al ricovero. Nell'intero periodo 2001-2009 il maggior numero di ricoveri riporta in diagnosi diabete con chetoacidosi (51,5%), il 20,4% diabete con altro tipo di coma, il 22,5% diabete con iperosmolarità e il 5,6% coma ipoglicemico.

La Tabella 17. II presenta i tassi di dimissione per anno, usando come denominatori la popolazione residente o la popolazione diabetica, stimata dalle rilevazioni Istat. Il coma ipoglicemico rappresenta il 5-6% dei ricoveri per complicanze acute, ma è presente come diagnosi principale in 77-84% delle dimissioni contro il 36-44% delle complicanze acute iperglicemiche.

La Figura 17.1 evidenzia un trend in diminuzione dei ricoveri per complicanze acute nel periodo esaminato, con una riduzione complessiva del 39% ($p<0,001$) e un decremento annuale medio pressoché lineare pari al 4,8%; la riduzione dei tassi specifici per 1000 diabetici è del 47% ($p<0,001$), con un decremento annuale medio del 5,9%. Di analoga entità

Tab. 17.II Tassi di dimissione (TD) espressi per 100.000 residenti (grezzi e standardizzati) e per 1.000 diabetici (grezzi), per il totale delle complicanze e per tipologia.

	Complicanze acute				Coma ipoglicemico			Complicanze iperglicemiche			
	TD/ 100.000 residenti	TD std/ 100.000 residenti	TD /1.000 diabetici*	% ricoveri	TD/ 100.000 residenti	TD std / 100.000 residenti	TD / 1.000 diabetici	% ricoveri	TD/ 100.000 residenti	TD std / 100.000 residenti	TD / 1.000 diabetici
2001	56,3	56,3	14,4	5,6	3,1	3,1	0,8	94,4	53,2	53,4	13,6
2002	53,2	53,1	13,7	5,8	3,1	3,1	0,8	94,2	50,1	50,2	12,9
2003	52,5	51,7	13,5	5,4	2,8	2,8	0,7	94,6	49,6	49,1	12,7
2004	47,8	46,9	11,9	5,4	2,6	2,5	0,6	94,6	45,3	44,5	11,2
2005	45,9	44,7	11,0	5,5	2,5	2,4	0,6	94,5	43,4	42,4	10,4
2006	45,1	43,5	10,2	5,5	2,5	2,3	0,6	94,5	42,7	41,3	9,6
2007	42,6	40,7	9,3	5,8	2,5	2,3	0,5	94,2	40,1	38,5	8,7
2008	41,5	39,3	8,6	5,5	2,3	2,1	0,5	94,5	39,2	37,3	8,2
2009	36,7	34,5	7,7	5,8	2,1	1,9	0,4	94,2	34,6	32,8	7,2

*Pop. diabetica secondo la stima Istat (Annuario Statistico Italiano).

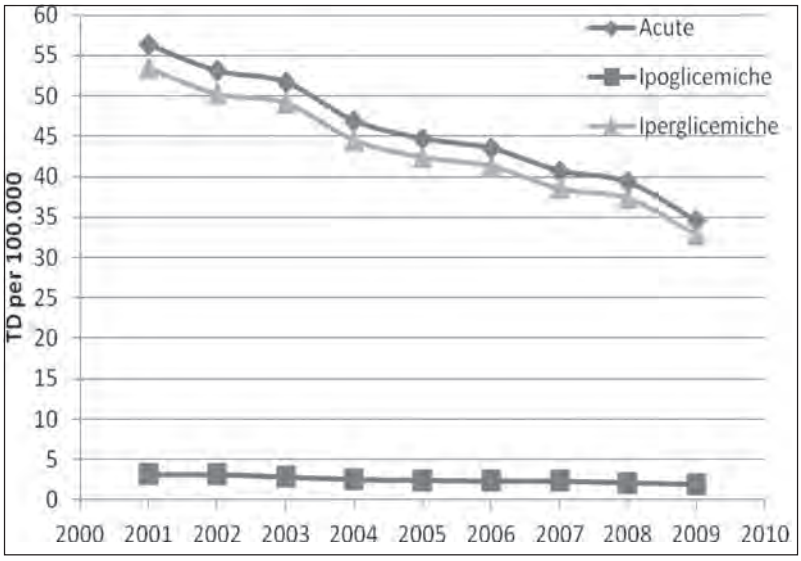


Fig. 17.1 Tassi standardizzati di dimissione per complicanze iperglicemiche, ipoglicemiche e per il totale delle complicanze acute per 100.000 residenti.

è la riduzione del tasso per coma ipoglicemico.

La riduzione dei tassi di dimissione è particolarmente evidente nella classe di età ≥65 anni in entrambi i sessi (Fig. 17.2), mentre nell'età 0-39 i tassi sono sostanzialmente stabili nel tempo (Tab. 17. III).

La Tabella 17. IV e la Figura 17.2 indicano come i tassi di dimissione nell'anno 2009 siano superiori nei maschi rispetto alle femmine di età ≥30 anni, in accordo con i dati ISTAT sulla maggior prevalenza di diabete nel sesso maschile.

Di particolare interesse è l'evidenza di una notevole variabilità regionale (Tab. 17.V e Fig. 17.3). Per quanto il trend in diminuzione sia simile nel Nord, Centro e Sud Italia, è tuttavia evidente anche negli anni più recenti il permanere di un tasso di dimissione

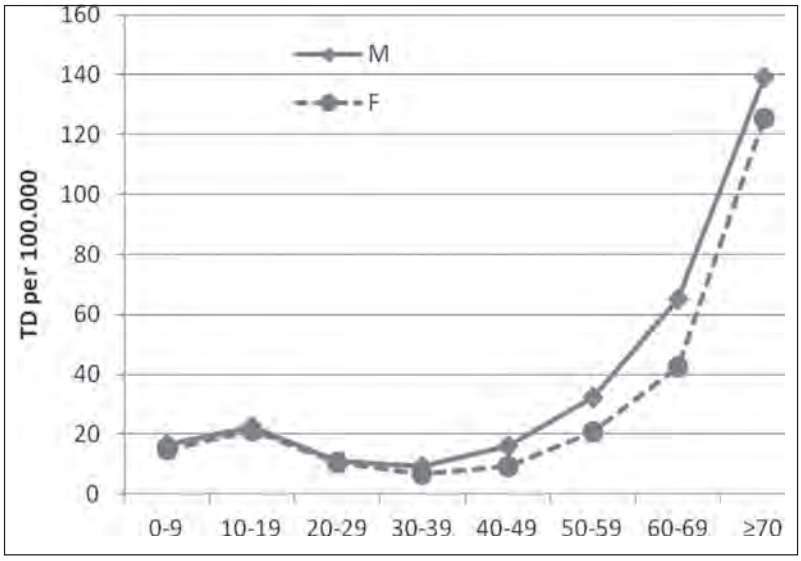


Fig. 17.2 Tassi di dimissione per 100.000 residenti per età e sesso (anno 2009).

Tab. 17.III Tassi di dimissione per complicanze acute per 100.000 residenti, per classi di età e sesso.

	Maschi				Femmine			
	0-19	20-39	40-64	65+	0-19	20-39	40-64	65+
2001	22,0	13,3	49,1	181,8	21,9	11,9	35,6	188,1
2002	18,1	13,6	47,4	177,5	17,9	11,4	32,3	176,9
2003	17,9	13,1	45,2	178,5	18,7	11,5	30,2	171,1
2004	18,2	12,5	41,1	155,1	18,1	10,4	29,1	153,0
2005	18,2	11,4	38,1	152,7	19,5	10,3	24,4	146,1
2006	20,1	11,8	36,8	149,2	20,4	9,5	23,8	138,8
2007	22,0	11,1	33,5	139,6	22,4	9,8	21,6	125,6
2008	20,6	11,0	32,9	134,8	19,8	8,4	20,9	125,1
2009	19,7	10,0	28,7	119,9	18,0	8,4	17,8	107,6

Tab. 17.IV Tassi di dimissione per 100.000 residenti per età e sesso (anno 2009).

Età	Maschi	Femmine
0-9	16,7	14,9
10-19	22,7	21,2
20-29	10,9	10,7
30-39	9,4	6,7
40-49	16,0	9,4
50-59	32,2	20,6
60-69	65,1	42,7
70+	139,0	125,5

Tab. 17.V Tassi di dimissione per 100.000 residenti (standardizzato per età e sesso) per area di residenza e variazione percentuale nel periodo 2001-2009.

	Nord	Centro	Sud
2001	45,7	54,0	71,9
2002	43,3	52,2	67,3
2003	39,0	54,3	68,0
2004	35,4	50,5	60,8
2005	35,6	47,1	55,6
2006	33,2	48,1	54,7
2007	31,1	42,2	52,8
2008	29,7	38,9	52,9
2009	26,7	34,1	45,4
Variazioni (%)	41,6	36,9	36,8
P del trend	<0,001	<0,001	<0,001

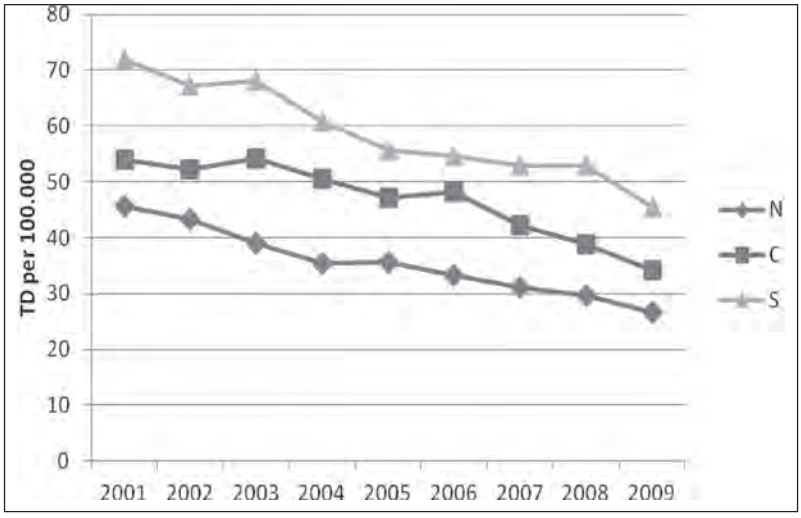


Fig. 17.3 Andamento temporale del tasso di dimissione (TD) per 100.000 residenti, per area di residenza.

per complicanze diabetiche acute più alto nel Centro e nel Sud. L'entità delle differenze dipende almeno in parte dalla variabilità regionale nella prevalenza di diabete; tuttavia la variabilità di circa 4 volte tra le singole regioni permane anche nell'analisi dei tassi specifici per diabete.

Nel 2009, i tassi standardizzati per 100.000 residenti variano notevolmente a livello regionale, come mostra la figura 17.4. Questo dato è di particolare interesse perché suggerisce come tuttora permangano modalità assistenziali diverse a livello nazionale, che sembrano privilegiare un maggior ricorso all'assistenza ospedaliera rispetto a quella territoriale in alcune aree.

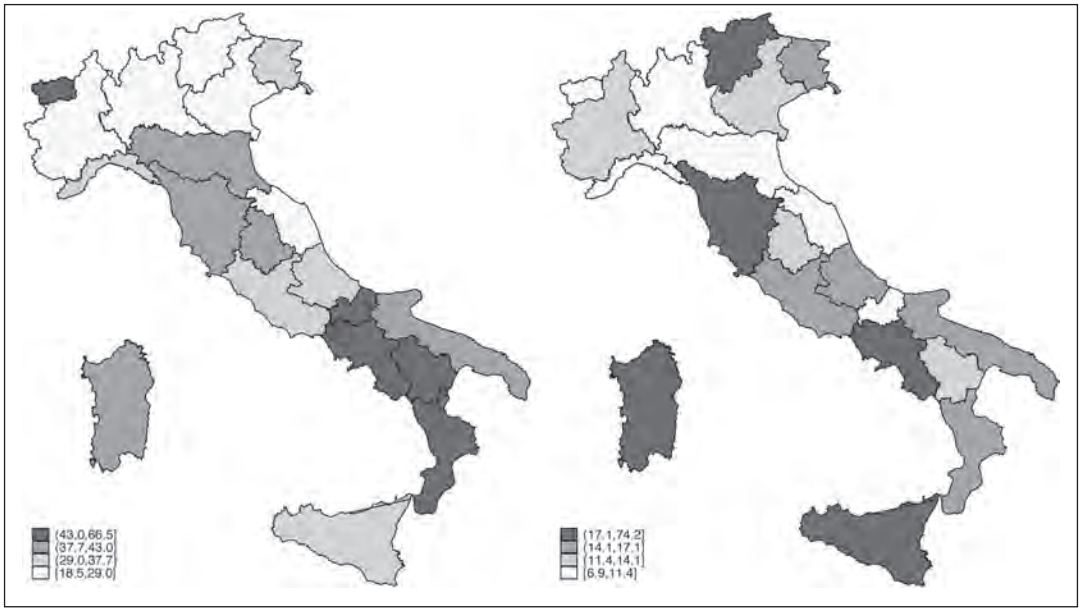


Fig. 17.4 Tassi di dimissione per 100.000 residenti standardizzati per età e sesso per regione di residenza (anno 2009). Nota: Regioni raggruppate secondo quartili di tasso di dimissione (TD).

BIBLIOGRAFIA

1. Bruno G, Panero F. Ricoveri ospedalieri e diabete in Italia. Informatizzazione, programmazione e contenimento dei costi: una sfida per il futuro. Il Diabete 2009;21:163-8.
2. Bruno G, Aimone B, Panero F. Costi diretti e indiretti del diabete: un trend in continua ascesa. Il Diabete 2008;20:16-23.
3. Bruno G, Landi A. Epidemiology and costs of diabetes. Transplant Proc 2011;43:327-9.
4. Booth GL, Hux JE, Fang J, *et al*. Time trends and geographic disparities in acute complications of diabetes in Ontario, Canada. Diabetes Care 2005;28:1045-50.
5. Chen HF, Wang CY, Lee HY, *et al*. Short-term case fatality rate and associated factors among inpatients with diabetic ketoacidosis and hyperglycemic hyperosmolar state: a hospital-based analysis over a 15-year period. Intern Med 2010;49:729-37.l
6. Rosenbauer J, Icks A, Giani G. Clinical characteristics and predictors of severe ketoacidosis at onset of type 1 diabetes mellitus in children in a North Rhine-Westphalian region, Germany.J Pediatr Endocrinol Metab 2002;15:1137-45.
7. Hirasing RA, Reeser HM, de Groot RR, *et al*. Trends in hospital admissions among children aged 0-19 years with type I diabetes in The Netherlands. Diabetes Care 1996;19:431-4.
8. Curtis JR, To T, Muirhead S, *et al*. Recent trends in hospitalization for diabetic ketoacidosis in ontario children. Diabetes Care 2002;25:1591-6.
9. Liu CC, Chen KR, Chen HF, *et al*. Trends in hospitalization for diabeticketoacidosis in diabetic patients in Taiwan: analysis of national claims data, 1997-2005. J Formos Med Assoc 2010;109: 725-34.
10. Bruno G, Picariello R, Petrelli A, *et al*. Direct costs of diabetic and non diabetic people: the population-based Turin study. Nutr Metab Cardiovas 10.1016/j.numecd.2011.04.007.

18

Variabilità regionale nelle prescrizioni di farmaci per il diabete

M. Maggini, R. Da Cas

La cura per le persone con diabete, così come per le persone con altre malattie croniche, è complessa e richiede continuità di assistenza, follow-up sistematici più o meno intensi a seconda della gravità clinica, informazione e sostegno per raggiungere la massima autogestione possibile oltre che, naturalmente, il mantenimento di un buon controllo metabolico. A questo scopo è raccomandata, per le persone con diabete, un'alimentazione adeguata, un regolare esercizio fisico e, quando necessario, l'uso di farmaci anti-iperglicemici.

Obiettivo del lavoro è quello di descrivere l'uso dei farmaci utilizzati nel trattamento del diabete in Italia, con particolare riguardo alla valutazione dell'andamento temporale e alla variabilità geografica

Le analisi presentate sono state condotte utilizzando i dati raccolti dall'Osservatorio Nazionale sull'Impiego dei Medicinali (OsMed). A livello nazionale l'OsMed, istituito nel 1999, rende disponibili in maniera continuativa i dati sull'uso dei farmaci in Italia nella popolazione generale descritti in volume e tipologia. Le principali finalità dei rapporti OsMed sono quelle di: favorire la diffusione dell'informazione sull'uso dei farmaci; confrontare il consumo di farmaci in Italia con quello di altri paesi; monitorare i cambiamenti nell'uso dei farmaci dovuti all'impatto di azioni di formazione del personale del SSN, di educazione dei cittadini o di interventi regolatori; contribuire alle iniziative per promuovere un migliore uso dei farmaci[1].

L'OsMed si propone, dunque, come una struttura ufficiale di riferimento che opera per fornire un quadro il più possibile esauriente sulle modalità con le quali si ricorre ai farmaci nel nostro Paese offrendo anche spunti per correlare la prevalenza delle patologie nel territorio con il corrispondente utilizzo dei farmaci, e proponendo l'interpretazione dei fattori principali che influenzano la variabilità nella prescrizione. In questo modo è più facile non solo documentare la "storia" di ciò che è accaduto in tempi relativamente brevi ma anche valutare gli effetti degli interventi che il mercato, le normative o la cultura del farmaco sviluppano nel tempo.

DATI E METODI DI ANALISI

I dati si riferiscono all'uso territoriale dei medicinali prescritti a carico del Servizio Sanitario Nazionale (SSN), all'acquisto privato da parte dei cittadini nel periodo 2000-2009 e all'erogazione di farmaci effettuata nel corso del 2009 da parte delle strutture pubbliche (ASL, Aziende ospedaliere, Policlinici Universitari, ecc.), che comprende anche la distribuzione diretta e per conto.

Per quanto riguarda la prescrizione a carico del SSN, la raccolta dei dati è curata dalla Federfarma (Federazione nazionale delle farmacie private convenzionate con il SSN) e da Assofarm (Associazione farmacie pubbliche) che ricevono i dati dalle proprie sedi provinciali e successivamente li aggregano a livello regionale. L'analisi sui farmaci acquistati privatamente dai cittadini (con o senza

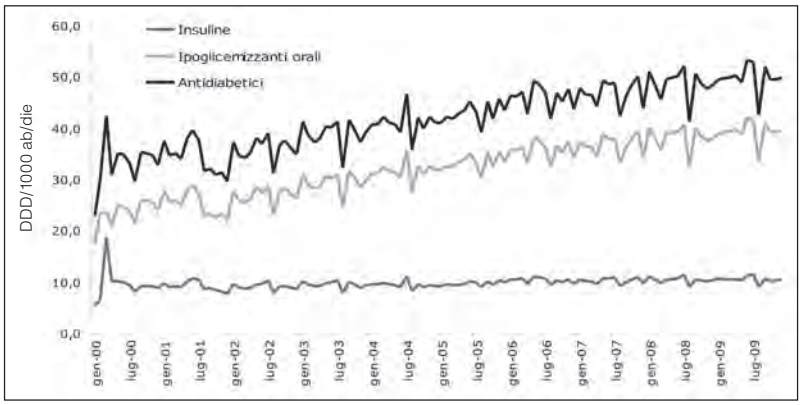


Fig. 18.1 Andamento della prescrizione territoriale di classe A-SSN dei farmaci per il diabete in Italia nel periodo 2000-2009.

ricetta medica) è fatta utilizzando i dati forniti all'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) dall'IMS Health, società internazionale che si occupa di indagini di mercato.

I dati relativi all'acquisto di farmaci effettuati da parte delle strutture pubbliche derivano dalla Banca Dati Centrale, istituita presso l'AIFA, finalizzata al monitoraggio delle confezioni di prodotti medicinali immessi in commercio in Italia (sistema di tracciatura). Il flusso che alimenta la banca dati è costituito dagli acquisti di tutte le specialità medicinali, di ogni fascia di rimborsabilità e regime di dispensazione effettuati da strutture pubbliche (ASL, Aziende ospedaliere, Policlinici Universitari, ecc.) e consente, quindi, l'analisi dei farmaci distribuiti direttamente dalle farmacie ospedaliere o distribuiti per conto delle strutture sanitarie pubbliche.

I farmaci sono classificati in base alla classificazione internazionale Anatomica Terapeutica Chimica (ATC), mentre i dati di consumo sono espressi in termini di Dosi Definite Die (DDD). Le DDD rappresentano la dose giornaliera di mantenimento per l'indicazione principale del farmaco nell'adulto (si tratta quindi di una unità standard e non della dose raccomandata per il singolo paziente). Il numero di DDD prescritte viene rapportato a 1000 abitanti per ciascun giorno del periodo temporale in esame (DDD/1000 abitanti/die). Tutti i confronti territoriali sono standardizzati per età e sesso delle popolazioni utilizzando il sistema di pesi predisposto dal Dipartimento della Programmazione del Ministero della Salute.

Sono stati classificati come farmaci antidiabetici tutte le specialità medicinali appartenenti alla categoria ATC A10.

RISULTATI

Il consumo farmaceutico territoriale di classe A-SSN nel 2009 è stato nel complesso di 926 dosi di farmaco al giorno ogni mille abitanti con un trend marcatamente crescente nel periodo 2000-2009 (variazione media annua di circa il 5%). Rispetto al 2008 l'aumento è del 3,4%, mentre la spesa è aumentata dell'1,6%. Il mercato farmaceutico totale è stato pari a oltre 25 miliardi di euro, di cui il 75% rimborsato dal Servizio Sanitario Nazionale ed erogato prevalentemente (oltre il 50%) attraverso le farmacie pubbliche e private (classe A-SSN). L'aumento delle quantità di farmaci prescritti è comune a tutte le Regioni italiane ad eccezione della Calabria (-0,9%).

Nella Figura 18.1 viene descritta la dinamica temporale del consumo territoriale SSN dei farmaci per il diabete nel periodo 2000-2009. In questi dieci anni si è osservato un aumento medio di circa il 4% ogni anno: da 33,0 DDD/1000 abitanti/die nel 2000 a 49,7 nel 2009 con un parallelo aumento della spesa del 37%.

Tab. 18.I Dati generali di uso dei farmaci per il diabete in Italia nel 2009.

	Farmacie convenzionate	Strutture pubbliche
DDD (milioni)	1088	96
Spesa (milioni di euro)	570	93
DDD/1000 abitanti/die	49,7	4,4
Costo medio DDD (euro)	0,52	0,97
Spesa pro capite (euro)	9,5	1,6
Spesa per diabetico (euro)	190	31

L'aumento più consistente dell'uso si è avuto per gli antidiabetici orali (+22% delle DDD) in particolare la metformina ha fatto rilevare una crescita della prescrizione di circa il 13%. Un aumento più modesto si è osservato per le insuline (+1%). Fra queste, tuttavia, si sta verificando uno spostamento della prescrizione verso le insuline più recenti e costose come l'insulina aspart (+57%), l'insulina glargine (+30%) e l'insulina lispro (+17%).

Nel corso del 2009 sono state erogate, attraverso le farmacie pubbliche e private e le strutture pubbliche, circa 1,2 miliardi di DDD e sono stati spesi, per i farmaci per il diabete, complessivamente 663 milioni di euro di cui 570 (86%) sul territorio e 93 (14%) erogati a carico delle strutture pubbliche (Tab. 18.I). La spesa pro capite è di 11 euro ma, se consideriamo una popolazione di circa 3 milioni di persone con diabete, la spesa per persona diventa di circa 220 euro l'anno soltanto per gli anti-iperglicemici.

Tra i farmaci per il diabete si trovano le categorie terapeutiche che presentano il maggiore incremento di spesa e prescrizione (rispetto al 2008) ovvero i farmaci incretino-mimetici da soli o in associazione (+97,3% di spesa e +161,7% delle DDD), i glitazoni da soli e in associazione (il rosiglitazone era ancora in commercio nel 2009) e la repaglinide, anche se ognuno di essi rappresenta una piccola quota della spesa pro capite.

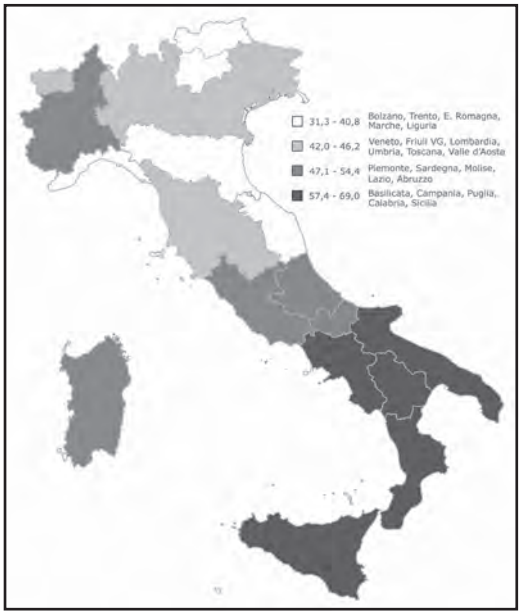


Fig. 18.2 Farmaci per il diabete in Italia nel 2009. Distribuzione in quartili del consumo territoriale di classe A-SSN (DDD/1000 abitanti/die pesate).

Oltre il 50% della spesa è dovuta all'uso di insuline (366 milioni di Euro) prevalentemente erogate, in particolare la glargine, attraverso la distribuzione diretta o per conto. Tra gli antidiabetici, erogati attraverso le strutture pubbliche, quelli più prescritti risultano essere, oltre all'insulina glargine, le insuline detemir e lispro, il pioglitazone e i farmaci incretino-mimetici da soli e in associazione. L'uso di quest'ultima categoria di farmaci è in aumento di anno in anno, nonostante non siano al momento disponibili dati di efficacia e sicurezza a lungo termine e su esiti clinicamente rilevanti.

Fra le Regioni italiane, la prescrizione si conferma negli anni estremamente variabile sia in termini di DDD per 1000 abitanti/die che di spesa lorda pro capite. A livello territoriale nel 2009 i valori minimi si osservano per la PA di Bolzano (31,3 DDD/1000 abitanti/die e 5,8 euro pro capite) mentre quelli più elevati per la Sicilia (69,0 DDD/1000 abitanti/die e 14,5 euro pro capite) (Fig. 18.2). La

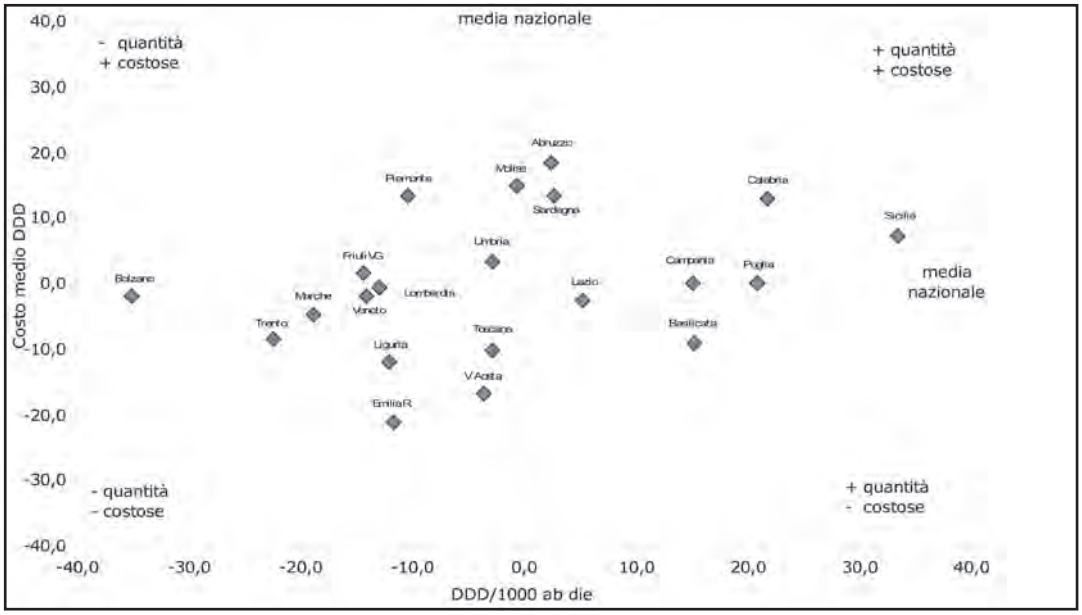


Fig. 18.3 Farmaci per il diabete in Italia nel 2009. Variabilità regionale dei consumi territoriali e delle strutture pubbliche per quantità e costo medio per giornata di terapia (scostamento % dalla media nazionale).

grande variabilità geografica dell'uso di questi farmaci, con un chiaro gradiente Nord-Sud, non sembra completamente spiegabile dalle differenze di prevalenza della patologia né dal diverso ricorso, nelle Regioni, alla distribuzione diretta o per conto.

Nella Figura 18.3 è illustrata la variabilità regionale nel 2009, in termini di scostamento % dalla media nazionale, dei consumi (DDD/1000 abitanti/die pesate) e del costo medio per giornata di terapia (costo medio per DDD) del consumo territoriale e quello delle strutture pubbliche. Da questa analisi si conferma il gradiente Nord-Sud nell'uso dei farmaci per il diabete e l'ampia variabilità del costo per giornata di terapia con il valore più elevato per l'Abruzzo (0,66 euro) e quello più basso in Emilia Romagna (0,44 euro).

La variabilità tra le Regioni rimane molto elevata anche quando si considerino singole sostanze. Come esempio vengono presentati di seguito i dati relativi all'uso e alla variabilità regionale dell'insulina glargine e della metformina, sostanze che presentano modalità di erogazione diverse. L'insulina glargine infatti, è prevalentemente erogata in distribuzione diretta mentre la metformina attraverso le farmacie convenzionate (pubbliche e private).

Relativamente all'insulina glargine è stata suggerita una possibile correlazione tra la sua assunzione e una maggiore incidenza di cancro[2,3]. Dall'analisi dei risultati degli studi effettuata dal *Committee for Medicinal Products for Human Use* (CHMP) dell'EMEA è emerso che non possono essere tratte considerazioni conclusive ma sono stati richiesti nuovi studi che possano fornire dati più precisi.

Nel 2009 l'uso di insulina glargine è stato pari a circa 34 milioni di DDD (1,6 DDD/1000 abitanti/die) con un spesa di circa 44 milioni di Euro. Questa insulina è erogata prevalentemente (64%) attraverso le strutture pubbliche; la glargine è, infatti, l'unico principio attivo fra i farmaci per il diabete che supera i 10 milioni di Euro di spesa tramite distribuzione diretta e 10 milioni nella distribuzione per conto. L'uso più elevato di glargine si rileva in Umbria (3,6 DDD/1000

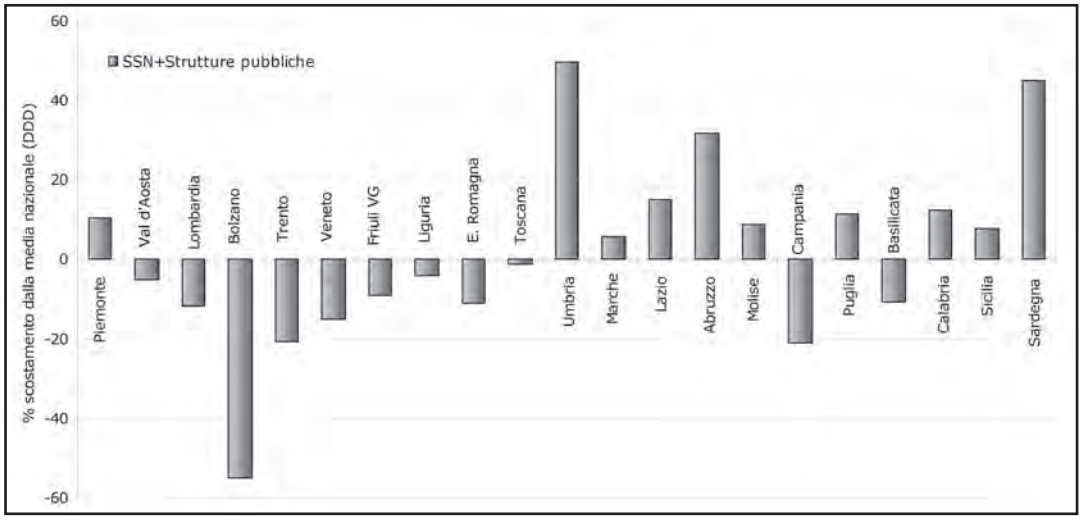


Fig. 18.4 Variabilità regionale nell'uso (DDD/1000 abitanti/die), territoriale e delle strutture pubbliche, dell'insulina glargine (Italia, 2009).

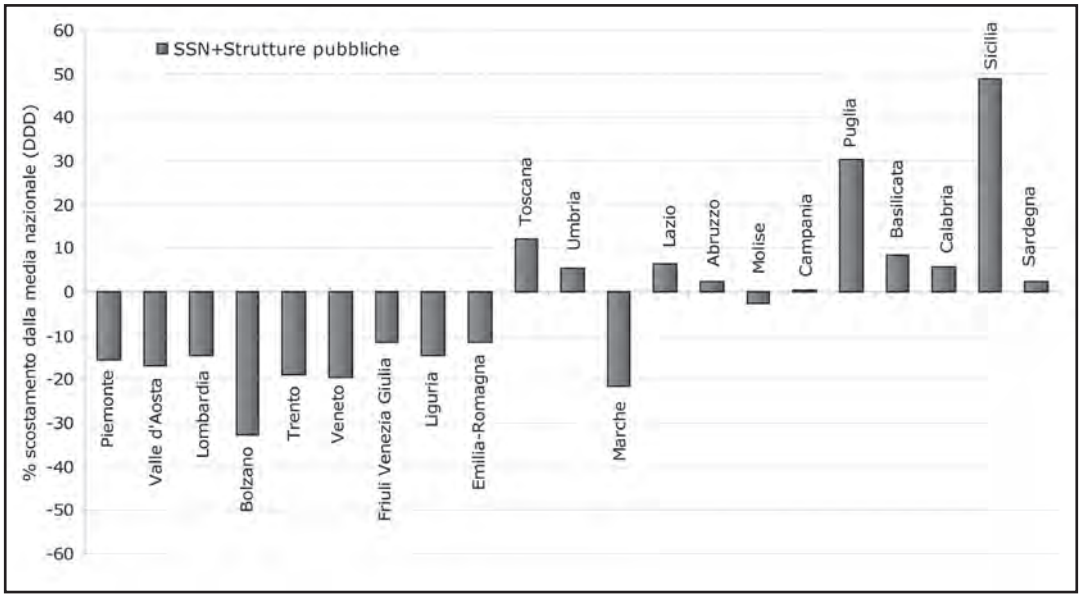


Fig. 18.5 Variabilità regionale nell'uso (DDD/1000 abitanti/die), territoriale e delle strutture pubbliche, della metformina (Italia, 2009).

abitanti/die) con uno scostamento di circa il 50% superiore rispetto alla media nazionale, mentre nella PA di Bolzano l'uso (1,1 DDD/1000 abitanti/die) è inferiore del 55% rispetto alla media nazionale (Fig. 18.4).

La prescrizione complessiva della metformina (territoriale e strutture pubbliche) si attesta nel 2009 a 15,1 DDD/1000 abitanti/die, nella quasi totalità (98%) erogata attraverso le farmacie pubbliche e private. La spesa è stata di oltre 70 milioni di euro pari a 1,2 euro pro capite, la variabilità regionale in termini di dosi è abbastanza elevata con la quasi totalità delle regioni meridionali (ad eccezione del

Molise e dell'Abruzzo) che si pone al di sopra della media nazionale insieme con la Toscana e l'Umbria (Fig. 18.5). La Sicilia è la regione con il consumo più elevato (22,4 DDD) mentre la PA di Bolzano ha il livello più basso (10,2 DDD). È utile ricordare che le principali linee-guida raccomandano di preferire l'utilizzo di tale farmaco nei pazienti con diabete di tipo 2 (con prevalente insulino-resistenza) nel caso in cui dopo 6 mesi di terapia non farmacologica (dieta ipocalorica e attività fisica) non si riescano a raggiungere gli obiettivi glicemici predefiniti.

CONCLUSIONI

Il farmaco può essere considerato un indicatore privilegiato del sistema salute. I farmaci, infatti, sono usati come strumento fondamentale in quasi tutte le discipline mediche, sono il risultato finale di un processo di diagnosi e decisione, sono il punto di contatto più diretto tra le strutture sanitarie e i loro utenti, rappresentano il desiderio e la capacità di modificare il decorso "naturale" della maggioranza delle malattie, sono un prodotto industriale oggetto di pressioni non sanitarie.

Le principali aree d'interesse degli studi sui farmaci sono: l'efficacia, il rischio, l'appropriatezza d'uso, l'analisi della spesa. Il principale utilizzo di queste analisi e, in particolare quelle sulla variabilità geografica, è indubbiamente all'interno delle attività di promozione dell'appropriatezza prescrittiva condotte a livello locale. A partire dall'analisi della variabilità, e dalle differenze fra caratteristiche della prescrizione osservata e livelli attesi in base alla frequenza delle patologie, dovrebbero essere individuate le aree di potenziale miglioramento per avviare interventi di audit. Nel perseguire gli obiettivi del trattamento bisogna, inoltre, sempre considerare che la terapia – in quanto processo complesso e personalizzato – deve essere condivisa con il paziente, considerando le caratteristiche e le potenzialità di questo ultimo, nonché i fattori correlati alla qualità di vita.

BIBLIOGRAFIA

1. Gruppo di lavoro OsMed. L'uso dei farmaci in Italia. Rapporto nazionale anno 2009. Roma: Il Pensiero Scientifico Editore, 2010. www.epicentro.iss.it/farmaci.
2. http://www.ema.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/Lantus/4084740.9en.pdf.
3. http://www.ema.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/Lantus/47063209en.pdf.

19

Andamento temporale nell'utilizzo dei farmaci nella popolazione con diabete: l'Osservatorio ARNO

L. Montesi, E. Rossi, A. Berti, M. De Rosa, G. Marchesini

Il Diabete Mellito (DM) è patologia cronica a grande rilevanza socio-economica, con un forte impatto sulla salute pubblica, legato alla alta prevalenza della malattia che alla gravità delle complicanze a essa legate. I grandi studi di intervento degli anni '80-'90 hanno documentato la necessità di un sistematico trattamento finalizzato al raggiungimento di target terapeutici di controllo metabolico e particolarmente sul controllo degli altri fattori di rischio (pressione arteriosa e dislipidemia). Anche se gli ultimi trial degli anni 2000 hanno gettato dubbi sull'opportunità di raggiungere target di controllo metabolici particolarmente ambiziosi, per i rischi legati alla fragilità dei pazienti, il controllo dei fattori di rischio cardiovascolari rimane una priorità assoluta.

Per queste ragioni molteplici classi di farmaci vengono impiegate nella popolazione con diabete, secondo strategie che dovrebbero essere dettate dalla Medicina Basata sulle Prove e sui risultati degli studi controllati. Negli anni le evidenze raggiunte da nuovi farmaci hanno spostato l'uso nella popolazione, con importanti riflessi sui costi associati.

L'Osservatorio ARNO, una banca dati orientata su popolazione contenente prescrizioni mediche di 20 anni di oltre 10 milioni di italiani appartenenti a 30 Distretti ASL di 7 regioni, fornisce dati significativi sul DM in Italia. Nel 2010, dall'incrocio delle prescrizioni farmaceutiche con le esenzioni e le diagnosi di dimissione, la prevalenza totale del diabete si attesta intorno al 5.5% del totale della popolazione ARNO[1]. Di questa, il 5,1% risultava in trattamento con farmaci ipoglicemizzanti (orali, iniettivi o insuline - DM farmacologicamente trattato), con un progressivo aumento di oltre il 60% negli ultimi 12 anni (dal 3,08% nel 1997)[2]. Questa analisi si basa sulle prescrizioni rimborsate dal SSN italiano e identifica i soggetti che hanno ricevuto almeno una prescrizione di farmaci antidiabetici, ipoglicemizzanti orali (OHA) o insulina [*Anatomical Therapeutic Chemical Classification System* (ATC), codice A10A e A10B].

■ TRATTAMENTO FARMACOLOGICO DEL DIABETE IN ITALIA

▶ Farmaci antidiabetici

Sulla base delle prescrizioni farmacologiche, l'Osservatorio ARNO identifica tre classi di pazienti con DM. La prima classe comprende l'amplissimo numero di casi trattati con soli OHA (OHA-trattati), corrispondente naturalmente ai soggetti con diabete di tipo 2 (DM2). La seconda classe comprende soggetti trattati con OHA e insulina (per lo più insulina basale), terapia prescritta ai soggetti con DM2 in fallimento secondario (COMB-trattati). Il terzo gruppo comprende i soggetti in trattamento insulinico intensivo (INS-trattati), corrispondenti ai casi di DM di tipo 1 (DM1) e ai soggetti con DM2 in assoluto fallimento secondario. Non sempre è

Tab. 19.I Percentuali di utilizzazione dei farmaci antidiabetici (orali + iniettabili) nella popolazione ARNO.

Classe	Farmaco	2006	2008	2010
A10BA02	Metformina	37,5	44,2	54,3
A10BD02	Metformina + sulfonamidi	30,3	27,9	20,5
A10BB09	Gliclazide	15,3	13,4	11,7
A10BB12	Glimepiride	14,8	12,4	12,1
A10BX02	Repaglinide	6,8	8,6	10,0
A10BB01	Glibenclamide	3,5	2,5	1,6
A10BD01	Fenformina e sulfonamidi	1,2	0,7	0,3
A10BB08	Gliquidone	0,4	0,3	0,2
A10BG03	Pioglitazone	0,3*	1,5	2,2
A10BG02	Rosiglitazone	0,3*	0,5	0,5
A10BB07	Glipizide	0,2	0,1	0,1
A10BF01	Acarbosio	0,0	0,0	2,0
A10BD05	Metformina e pioglitazone	--	1,1	2,3
A10BD03	Metformina e rosiglitazone	--	1,1	1,0
A10BH01	Sitagliptin	--	0,3	0,7
A10BD07	Metformina e sitagliptin	--	--	0,7
A10BX04	Exenatide	--	--	0,4
A10BD08	Metformina e vildagliptin	--	--	0,3
A10BD06	Glimepiride e pioglitazone	--	--	0,3
A10BX07	Liraglutide	--	--	0,2
A10BH02	Vildagliptin	--	0,1	0,1
A10BD04	Glimepiride e rosiglitazone	--	--	0,1
A10BH03	Saxagliptin	--	--	0,1

*Dati sottostimati per incompletezza della rilevazione legata alla dispensazione diretta o in nome e per conto effettuata da molte ASL.

facile indicare le percentuali di trattamento, dal momento che nel corso dello stesso anno molti pazienti possono utilizzare più farmaci o passare da un farmaco all'altro, ma alcune considerazioni possono essere fatte.

Tra i soggetti trattati con OHA si è assistito negli anni a uno spostamento significativo nelle percentuali di utilizzo di vari farmaci, dettato dai risultati degli studi UKPDS[3] e, negli ultimi anni (dal 2008) dall'entrata sulla scena degli inibitori della DPP-4 e degli incretino-mimetici (Tab. 19.I). Così, se il numero di casi trattati con sola metformina era inferiore all'8% nel 1998, si è assistito nel corso degli anni a un progressivo incremento nell'uso di metformina fino a raggiungere il 54,3% dei casi trattati nel 2010. Sempre la metformina risulta indicata come primo farmaco da utilizzare nel DM2 dagli algoritmi terapeutici delle varie Società diabetologiche[4] e Agenzie regolatorie, compresi gli Standard Italiani AMD-SID per la Cura del Diabete[5]. La metformina rappresentava il trattamento iniziale solo nell'8,3% dei nuovi casi di diabete nel 1998, fino a superare il 50% dei nuovi casi dal 2008. Al contrario, la percentuale

Tab. 19.II Percentuali di utilizzazione dell'insulina nella popolazione ARNO.

Classe	Farmaco	2006	2008	2010
A10AB01	Insulina umana (azione rapida)	10,3	6,4	3,7
A10AC01	Insulina umana (azione intermedia)	8,4	4,2	2,2
A10AB04	Insulina lispro (azione rapida)	5,5	6,6	7,3
A10AD01	Insulina umana (azione rapida + intermedia)	5,2	2,8	1,1
A10AB05	Insulina aspart (azione rapida)	4,3	6,2	6,6
A10AE04	Insulina glargine	1,6	5,9	9,2
A10AD04	Insulina lispro (azione rapida + intermedia)	1,2	2,1	1,7
A10AD05	Insulina aspart (azione rapida + intermedia)	1,1	3,0	2,7
A10AE05	Insulina detemir	0,6	1,7	2,6
A10AB06	Insulina glulisina	0,3	1,3	2,0
A10AE01	Insulina umana (azione lenta)	0,1	0,0	--
A10AC04	Insulina lispro (azione intermedia)	--	1,1	1,8

di soggetti con DM trattati con associazioni pre-costituite di metformina e sulfonilurea (principalmente glibenclamide) è diminuita dal 54% nel 1997 a solo il 20,5% nel 2010.

Negli stessi anni si è avuto un forte incremento nell'utilizzo anche di altri farmaci; in particolare repaglinide, in uso in Italia dal 2001, viene utilizzata da circa il 10% della popolazione ARNO nel 2010, mentre acarbosio, il cui uso è rimasto inferiore all'1% fin dalla sua introduzione, ha raggiunto il 2% nel 2010 dopo il passaggio in fascia A. Infine, l'uso dei glitazoni, con i limiti legati alla distribuzione diretta in molte zone dell'Osservatorio ARNO si mantiene molto limitato in Italia; a fronte della quasi totale scomparsa del rosiglitazone nel 2010, l'uso del pioglitazone, considerando le varie associazioni, si aggira intorno al 3% dell'intera popolazione ARNO.

Tra i casi INS-trattati, la prevalenza dei soggetti trattati con analoghi ad azione rapida (da soli e in combinazione con insulina basale a lunga durata d'azione) è aumentata progressivamente, a fronte di una riduzione del tasso di trattamento con insulina umana regolare, miscelata, ad azione intermedia e NPH, a partire dal 2003. Analoghi ad azione rapida erano utilizzati solo nello 0,5% dei casi nel 1998, ma il loro utilizzo è aumentato fino al 15,9% nel 2010. Per contro, il numero di soggetti trattati con insulina umana regolare (ad azione rapida o miscelata) è sceso precipitosamente dal 2006 al 2010 (Tab. 19.II).

Infine, gli analoghi a lunga durata d'azione (glargine e detemir, disponibili dal 2004 in Italia) sono progressivamente entrati nel mercato; il loro utilizzo assommava al 11,9% di tutti i casi di DM nel 2010 e oltre il 30% di quelli trattati con insulina (da sola o in combinazione con OHA) (Tab. 19.II).

▶ Altri farmaci (non antidiabetici)

I soggetti con DM si caratterizzano per un maggior utilizzo di tutti i farmaci rispetto alle persone senza DM. Il maggiore incremento nel consumo è stato osservato per i farmaci ad azione sul sistema cardiovascolare (in media, +25% rispetto alla popolazione senza diabete, ma oltre +50% nei soggetti under 50) (ATC-C), compresi gli ipolipemizzanti (+120%), e gli antiaggreganti (+70%) e i farmaci attivi sul sistema nervoso (+20%). I dati riferiti all'intervallo temporale 2006-2010 sono riportati in Tabella 19.III. Da rilevare che, mentre le percentuali

Tab. 19.III Percentuale di consumo di altri farmaci nella popolazione con diabete.

Classe	Farmaco	2006	2008	2010*
C01-9	Sistema cardiovascolare (esclusa dislipidemia)	75,9	77,6	68,5
J01-2	Antibiotici	52,5	58,8	47,0
M01	Antinfiammatori	41,3	46,1	36,4
B01AC	Antiaggreganti	40,2	44,5	38,8
C10	Dislipidemia	34,7	42,3	41,4
A02A-B	Antiacidi+antiulcera	34,6	43,6	41,2
N02-6	Sistema neurologico	21,1	22,9	20,5
R03	Sistema respiratorio	16,6	20,3	15,8
B01	Antitrombotici (esclusi antiaggreganti)	12,5	14,0	12,5
H02	Cortisonici	10,4	13,4	10,3
M04	Antigottosi	8,9	9,5	9,1
G04	Ipertrofia prostatica benigna	8,0	9,3	8,0
S01	Antiglaucoma e miotici	7,8	7,9	6,7
H03	Terapia sostitutiva tiroidea	7,1	9,1	8,0

*Le percentuali di utilizzazione 2010 sono riferite all'intera popolazione con DM, compresi i soggetti trattati con sola dieta, mentre i dati 2006-2008 sono riferiti ai soli soggetti farmaco-trattati.

d'uso sono riferite alla popolazione farmaco-trattata nel 2006, i dati di utilizzazione 2010 fanno riferimento all'intera popolazione con DM identificata attraverso le tre fonti (prescrizioni, esenzione e ricoveri), ovvero comprendono anche i soggetti con DM trattato con la sola dieta. Questo giustifica il relativo minor trattamento con diverse categorie di farmaci, considerando la minore severità della malattia diabetica. Nonostante questo, si rileva un consistente aumento del trattamento della dislipidemia e con farmaci antiulcera (in particolare inibitori di pompa protonica).

La classe ATC-C è di particolare interesse, perché negli ultimi 10 anni si sono verificati cambiamenti straordinari nelle percentuali di utilizzazione (Tab. 19.IV). L'uso di statine è aumentato fino a oltre il 40% dei casi totali a seguito degli studi che hanno documentato il rischio severo di mortalità cardiovascolare nella popolazione con DM e l'effetto protettivo delle statine[6]. L'uso di ACE-inibitori è aumentato fino al 2004 (dal 38% nel 1997 al 46% nel 2004), per poi stabilizzarsi (43% nel 2009). Contemporaneamente cresceva l'uso dei sartani (3% nel 1997, fino a 28% nel 2009). L'uso di β-bloccanti e Ca +-antagonisti è rimasto pressoché stabile nel corso degli anni.

CONCLUSIONI

Il trend di prevalenza del DM continua ad aumentare in relazione alla epidemia di obesità, moltiplicando il costo totale della malattia. Le linee guida nazionali e internazionali raccomandano il trattamento intensivo di tutti i fattori di rischio cardiovascolare, al fine di prevenire le complicanze, tuttavia tale intervento è lungi dall'essere ottimale.

Gli obiettivi di controllo metabolico sono stati resi progressivamente più restrittivi[7] (emoglobina glicosilata <7%, colesterolo LDL <70 o 100 mg/dl, pressione arteriosa <130/80 mmHg), ma anche questi valori non vengono sistematicamente raggiunti. Secondo gli Annali dell'Associazione Italiana Associazione Medici Diabetologi (AMD) - 2010, gli obiettivi di HbA1c sono rag-

Tab. 19.IV Percentuali di utilizzazione dei farmaci per il sistema cardiovascolare nella popolazione ARNO-diabete.

Classe	Farmaci per il sistema cardiovascolare	1997	2000	2003	2006	2009
C01	Terapia cardiaca (nitrati, glicosidi, antiaritmici)	25,8	25,1	22,6	18,9	16,2
C02	Antipertensivi	7,2	9,1	9,7	9,7	9,3
C03	Diuretici	24,3	26,3	27,4	27,2	27,0
C04	Vasodilatatori periferici	--	0,03	0,03	0,02	0,01
C05	Vasoprotettori	--	0,01	0,03	0,03	0,02
C07	β-bloccanti	7,7	11,5	15,6	20,8	25,0
C08	Calcio-antagonisti	32,0	31,5	29,7	29,2	29,1
C09	Sostanze ad azione sul sistema renina-angiotensina	39,5	47,9	56,1	61,8	64,3
C10	Sostanze modificatrici dei lipidi	7,7	11,7	24,3	33,4	43,4

giunti solo nel 24% dei soggetti con DM1 e nel 44% dei soggetti con DM2, mentre gli obiettivi di colesterolo LDL e controllo pressorio si raggiungono in meno del 40% dei pazienti[8]. Un elevato numero di casi non sono trattati per dislipidemia e ipertensione arteriosa e sarebbe quindi giustificato un ben maggiore utilizzo di molti farmaci, destinato tuttavia a gravare sul costo della malattia.

Contemporaneamente, si sta assistendo a una sistematica modificazione nell'uso dei farmaci, sia di quelli antidiabetici, sia di quelli per il controllo del rischio cardiovascolare e delle malattie associate, con importanti riflessi sul costo diretto della malattia.

In un periodo di crisi economica e riduzione delle risorse destinate alle malattie croniche, sarà indispensabile ottimizzare la terapia e giungere a una terapia personalizzata sulla base dei diversi fenotipi, per raggiungere il massimo dei risultati con il minimo rapporto costo-efficacia.

BIBLIOGRAFIA

1. CINECA-SID. Osservatorio ARNO Diabete. Il profilo assistenziale della popolazione con diabete. Bologna: Centauro Srl - Edizioni scientifiche, 2011. p.77.
2. Marchesini G, Forlani G, Rossi E, *et al*. The direct economic cost of pharmacologically-treated diabetes in Italy-2006. The ARNO observatory. Nutr Metab Cardiovasc Dis 2011;21:339-46.
3. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). Lancet 1998;352:854-65.
4. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, *et al*. Medical management of hyperglycaemia in type 2 diabetes mellitus: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. Diabetologia 2009;52:17-30.
5. Associazione Medici Diabetologi, Società Italiana di Diabetologia: Cura del diabete. In: AMD-SID, ed. Standard Italiani per la Cura del Diabete Mellito 2009-2010. Torino: Infomedica, 2010. p.29-70.
6. Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, *et al*. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial. Lancet 2004;364:685-96.
7. National Institute for Health and Clinical Excellence. Type 2 diabetes: newer agents. London: NICE; 2009. Report No: Clinical guideline 87.
8. Associazione Medici Diabetologi. Annali AMD 2010. Roma: AMD; 2010.

20

Qualità dell'assistenza diabetologica delle strutture diabetologiche italiane

A. Nicolucci, C. Rossi

Numerose società scientifiche e associazioni coinvolte nella cura del diabete lavorano da anni per la produzione di raccomandazioni per la pratica clinica quanto più possibile basate sulle evidenze scientifiche, allo scopo di fornire un importante strumento di riferimento per definire i percorsi assistenziali e garantire efficacia clinica coniugata con un uso corretto delle risorse disponibili[1].

Tuttavia, i dati della pratica clinica suggeriscono che la semplice disseminazione di raccomandazioni basate sull'evidenza potrebbe non essere sufficiente ad influenzare e ottimizzare la pratica clinica. Infatti, molteplici possono essere i potenziali fattori che condizionano la qualità della cura erogata, come ad esempio la frammentazione dei percorsi assistenziali, risorse economiche e umane insufficienti, o specifiche caratteristiche dei pazienti. Alla luce di una progressiva diffusione dell'utilizzo delle risorse informatiche nell'assistenza sanitaria, si avverte pertanto la necessità di integrare nella gestione della normale pratica clinica l'uso di strumenti di monitoraggio continuo della qualità dell'assistenza. La misura del divario esistente tra qualità di cura ideale, rappresentata dai target raccomandati, e qualità di cura erogata, accanto all'analisi approfondita delle possibili cause di tale divario, può rappresentare un potente strumento per indurre effettivi cambiamenti nella pratica clinica[2].

In Italia da diversi anni è stato attivato, da parte dell'Associazione Medici Diabetologi (AMD), un processo articolato rivolto alla identificazione dei parametri per la valutazione della qualità dell'assistenza diabetologica e alla loro applicazione su un campione molto ampio di strutture[3,4].

ANNALI AMD: METODI

Il primo passo per lanciare l'iniziativa di valutazione della qualità dell'assistenza è consistito nell'identificazione di un set appropriato di indicatori*, caratterizzati dalla capacità di descrivere aspetti rilevanti della patologia diabetica e dalla possibilità di essere misurati in modo valido, standardizzato, accurato e riproducibile[5,6].

Le analisi fin qui condotte riguardano solo gli indicatori di processo e di esito intermedio, in quanto le informazioni relative agli indicatori di esito finale sono ancora registrate in molti casi utilizzando i campi liberi di descrizione, e non sono pertanto utilizzabili ai fini di analisi statistiche.

Insieme alla lista degli indicatori, AMD ha dovuto definire rigidamente il *set standard* di informazioni sul diabete, i fattori di rischio, le complicanze e le terapie, raccolte nel corso della normale pratica clinica, effettivamente necessarie per la costruzione di ogni singolo indicatore.

Il risultato è stato lo sviluppo di uno specifico elenco di dati denominato *File dati AMD* che viene estratto grazie ad un software appositamente sviluppato. In questo modo, i dati clinici sono estratti per via informatica in modo automatico, standar-

* http://www.infodiabetes.it/pages/annali_amd/

dizzato e rigorosamente anonimo, partendo da diversi tipi di cartelle informatizzate. In sostanza, il File dati AMD è un sistema in grado di produrre un set di informazioni di cui è esattamente definito il formato e l'unità di misura; inoltre è importante sottolineare che il sistema sfrutta codifiche universali disponibili, come i codici ICD-9-CM e ATC per esprimere univocamente patologie e classi di farmaci, in modo da instaurare confronti efficienti tra diverse strutture o tra diversi contesti sanitari.

È stato quindi creato, su base volontaristica e senza alcun incentivo finanziario, un network di servizi di diabetologia motivati ad aderire all'iniziativa, in cui l'unico criterio di inclusione era la dotazione di una cartella clinica informatizzata in grado di estrarre il File Dati AMD. L'utilizzazione delle *cartelle cliniche informatizzate* per la gestione routinaria dei pazienti è considerato, infatti, un requisito fondamentale per semplificare la definizione periodica dei profili assistenziali e soprattutto per integrarla nell'ambito dell'attività ambulatoriale quotidiana[7].

Poiché la qualità dell'assistenza misurata con le cartelle informatizzate è influenzata dal livello di completezza e accuratezza con cui sono registrate le informazioni[8], AMD ha promosso negli anni, attraverso sessioni formative e/o materiale educativo, la *cultura della registrazione*; ha inoltre stabilito dei criteri minimi di accuratezza e completezza su alcuni parametri chiave come misura di riferimento della *bontà del dato*[9].

A partire dal 2004, i centri hanno fornito annualmente il loro File Dati AMD. I dati sono stati analizzati centralmente e pubblicati periodicamente come Annali AMD[9-13]. I centri partecipanti erano identificati solo da un codice numerico, in modo da garantirne l'anonimato. Il volume veniva distribuito gratuitamente a tutti i partecipanti e pubblicato sul sito dell'associazione[**] (www.aemmedi.it).

[**] www.aemmedi.it.

Per facilitare e rendere più immediata l'interpretazione dei risultati, accanto alle tabelle ed ai classici grafici a torta e istogrammi, sono stati introdotti nel volume anche mappe, *box-plot, star-plot e forest-plot*. L'utilizzo delle immagini era importante anche per facilitare i confronti con i centri che garantivano la migliore performance e dare una misura della variabilità dei risultati ottenuti dai diversi centri.

Più precisamente, gli Annali utilizzavano una strategia di miglioramento basata sul confronto con i centri *best performers*. Innanzitutto, sono stati selezionati i centri che garantivano una completezza dei dati sufficiente a garantire la validità e la rappresentatività del campione valutato (Tab. 20. I). Tali centri erano successivamente posti in ordine di performance per ciascun indicatore; a questo punto, per ogni indicatore veniva identificato il *gold standard*, rappresentato dal 75° percentile della distribuzione per gli indicatori di processo ed outcome favorevole e dal 25° percentile per gli indicatori di outcome sfavorevole. Ad esempio, per l'indicatore di processo *% di pazienti con almeno una valutazione dell'HbA1c nell'anno* il 75° percentile era rappresentato dal 97%. In altre parole, il 25% dei centri con la migliore performance aveva sottoposto a misurazione dell'HbA1c nel corso dell'anno indice almeno il 97% dei pazienti. Al contrario, per l'indicatore di outcome sfavorevole "% di pazienti con HbA1c>8%", il 25° percentile era pari al 19%, pertanto il 25% dei centri con la migliore performance erano quelli che avevano una quota di soggetti con cattivo controllo metabolico al di sotto del 19%.

Una peculiarità degli Annali AMD è rappresentata dall'applicazione dello *Score Q* alla popolazione in esame. Tale score rappresenta un indicatore complessivo di qualità di cura sviluppato nello studio QuED[14] e rivalidato nello studio QUASAR[15]. Il punteggio viene calcolato a partire da misure di processo ed esito intermedio, facilmente desumibili dal

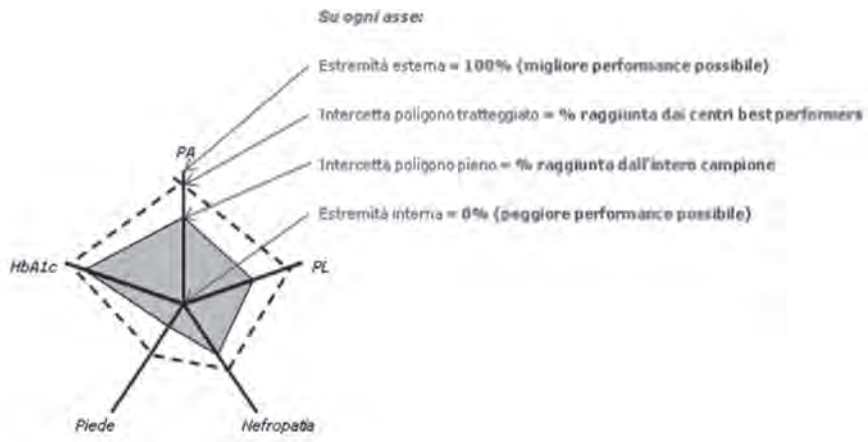
Tab. 20.I Criteri per la definizione del *gold standard (best performers*) e identificazione del margine reale di miglioramento.

1. Selezione dei centri con adeguata *bontà del dato*.
Per essere inclusi nel calcolo del *gold standard*, i centri dovevano garantire specifici livelli minimi di completezza della cartella clinica informatizzata per i campi relativi ai seguenti parametri:

Variabile	Valore soglia di completezza (≥)
Sesso	90%
Età	90%
Tipo di diabete	90%
HbA1c	70%
Pressione arteriosa	70%
BMI	70%
Profilo lipidico o LDL-colesterolo	50%
Indicazione della terapia antidiabetica	85%

2. Identificazione dei *best performers* su ogni indicatore.
Sulla distribuzione ordinata dei valori registrati nei centri con adeguata completezza dei dati, viene identificato il 75° percentile per gli indicatori di processo ed outcome favorevoli (o il 25° percentile per gli indicatori di outcome sfavorevole).
Esempio: per l'indicatore di processo "misura dell'HbA1c nel DM2" il gold standard è rappresentato dal 97%. In altre parole, il 25% dei centri selezionati aveva sottoposto a misurazione dell'HbA1c nel corso dell'anno almeno il 97% dei loro pazienti visti nello stesso periodo.

3. Confronto della performance complessiva in relazione ai *best performers*.
Esempio di star plot di processo. Ogni asse rappresenta un indicatore. Su ciascuno di essi è possibile identificare sia quanto la qualità di cura dei *best performers* si discosti dal 100% sia quale sia il divario da colmare tra campione totale e centri best performers.



	Best performers (gold standard)	Intero Campione
HbA1c	98%	84%
Pressione arteriosa (PA)	94%	66%
Profilo lipidico (PL)	92%	59%
Nefropatia	63%	47%
Piede	46%	21%

File Dati AMD, relative a HbA1c, pressione arteriosa, colesterolo LDL e microalbuminuria (misurazione negli ultimi 12 mesi, raggiungimento di specifici target e prescrizione di trattamenti adeguati). Per ogni paziente viene calcolato un punteggio tra 0 e 40 come indice crescente di buona qualità di cura ricevuta. Lo score Q si è dimostrato in grado di predire l'incidenza successiva di eventi cardiovascolari quali angina, IMA, ictus, TIA, rivascolarizzazione, complicanze arti inferiori e mortalità. In particolare, il rischio di sviluppare un evento cardiovascolare entro 3 anni risulta maggiore dell'80% nei soggetti con score <15 e di circa il 20% in quelli con score di 20-25, rispetto a quelli con score >25. Lo score Q rappresenta quindi uno strumento efficace per valutare l'effettivo approccio multifattoriale alla cura del diabete e dimostra l'esistenza di un link preciso tra qualità di cura e rischio di eventi ad essa associato.

In parallelo all'attività legata alla produzione degli Annali AMD, ai centri è stato fornito il *Software Indicatori* per la valutazione della propria performance e il confronto con i risultati medi nazionali. Questo sistema prevede la possibilità per ogni singolo centro di misurare la propria attività utilizzando lo stesso sistema di indicatori impiegato negli Annali.

Pertanto, ogni centro può valutare periodicamente il gap esistente tra la propria performance e i target raccomandati; ma soprattutto il centro può confrontarsi con i risultati ottenuti, in condizioni assistenziali analoghe, dai centri *best performers*. Quindi, questo tipo di approccio permette di identificare i *reali margini di miglioramento* da perseguire per adeguarsi a degli standard minimi di qualità specifici per un determinato contesto assistenziale.

■ RISULTATI

Il successo dell'iniziativa è testimoniato dal numero crescente di centri partecipanti, passato da 81 nel 2005 a 253 nel 2010. Attualmente gli Annali AMD descrivono l'assistenza erogata dalle strutture specialistiche a oltre 450.000 pazienti con diabete di tipo 1 e di tipo 2[13]. Le analisi degli indicatori di processo e di esito intermedio documentano un costante miglioramento dell'assistenza nel corso degli ultimi anni, come evidenziato in Tabella 20.II. I messaggi fondamentali che emergono dagli Annali AMD possono essere sintetizzati in alcuni punti.

▶ Controllo metabolico

Sebbene nel corso degli anni sia aumentata la quota di soggetti con valori di Hba1c ≤7,0%, permane elevata la percentuale di soggetti che non raggiungono il target (57%). Se da un lato questo dato può riflettere una maggiore cautela nel perseguire obiettivi terapeutici troppo stringenti in specifici sottogruppi di pazienti (anziani, con pregresso evento cardiovascolare, con patologie concomitanti), d'altro canto esso dimostra la persistente riluttanza ad intensificare il trattamento in presenza di livelli di controllo metabolico francamente insoddisfacenti. L'esistenza di "inerzia terapeutica" è evidente soprattutto fra i pazienti con diabete di recente diagnosi, fra i quali la proporzione di soggetti a target è comunque inferiore al 50%. Gli Annali dimostrano inoltre una estrema eterogeneità fra i centri per quanto riguarda sia il raggiungimento dei target (Fig. 20.1), sia per il ricorso alla terapia insulinica (Fig. 20.2).

▶ Controllo pressorio

Il raggiungimento dei target pressori raccomandati dalle linee guida rappresenta senza dubbio la sfida più difficile dell'assistenza diabetologica. Pur in un quadro di sostanziale miglioramento nel corso degli anni, oltre il 50% degli assistiti presenta valori pressori francamente elevati (≥140/90 mmHg). Il raddoppio nel corso di sei anni della quota di pazienti trattati con due o più farmaci antiipertensivi depone per un considerevole

Tab. 20.II Indicatori di qualità dell'assistenza diabetologica erogata dalle strutture specialistiche nel periodo 2004-2009.

	Indicatore	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2004-2009 Variazione
Processo	HbA1c	89,0	89,7	90,4	90,8	91,3	92,0	+3,0
	Pressione arteriosa	73,7	73,2	76,1	76,7	78,0	78,2	+4,5
	Profilo lipidico	57,9	62,7	66,2	68,9	70,7	72,4	+14,5
Outcome Favorevole	HbA1c ≤7%	38,3	39,4	40,2	43,8	43,6	43,0	+4,7
	PA ≤130/85 mmHg	34,6	35,0	36,8	39,4	40,2	41,2	+6,6
	LDL-C <100 mg/dl	26,4	30,3	35,0	37,1	40,3	41,4	+15,0
Outcome sfavorevole	HbA1c ≥9%	19,8	18,5	17,7	15,6	15,3	14,6	-5,2
	PA ≥140/90 mmHg	62,8	62,0	60,1	57,2	56,4	55,0	-7,7
	LDL-C ≥130 mg/dl	39,3	35,4	30,8	29,1	26,5	26,1	-13,2
Trattamento	Insulina ± iporali	32,2	33,0	33,2	34,5	35,4	36,2	+4,0
	≥2 antipertensivi	17,2	20,3	24,2	27,6	30,4	32,7	+15,4
Qualità complessiva	Q score <15	13,5	12,1	10,8	9,1	8,4	8,0	-5,5
	Q score >25	23,0	25,4	28,5	31,5	33,9	35,9	+13,0

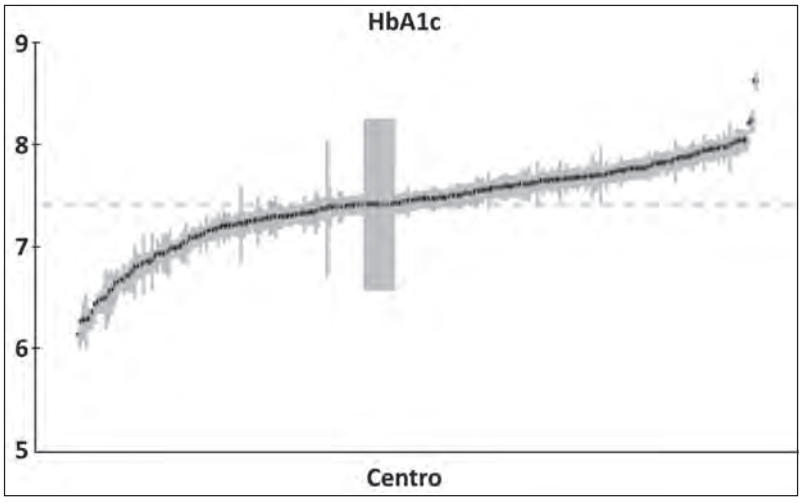


Fig. 20.1 Variabilità fra i centri nei valori medi di HbA1c nei pazienti con DM2. Dati aggiustati per età, sesso, durata del diabete e *clustering*. La linea tratteggiata rappresenta il valore medio per l'intero campione. I valori sono riportati come medie con intervalli di confidenza al 95%.

aumento dell'attenzione posta nel controllo di questo importante fattore di rischio. Ciononostante, permane una elevata difficoltà nel raggiungimento dei target ed una chiara indicazione della necessità di intensificare la terapia. Infatti, il 61% dei pazienti in trattamento continua a presentare valori pressori ≥140/90 mmHg (un terzo sono in trattamento con un solo farmaco), mentre la metà dei pazienti non trattati con farmaci antipertensivi presenta valori ≥140/90 mmHg. Anche in questo caso, è presente una marcata variabilità fra i centri per quanto riguarda l'attitudine al trattamento.

▶ Controllo lipidico

In questo ambito sono stati registrati i progressi più evidenti. La percentuale di

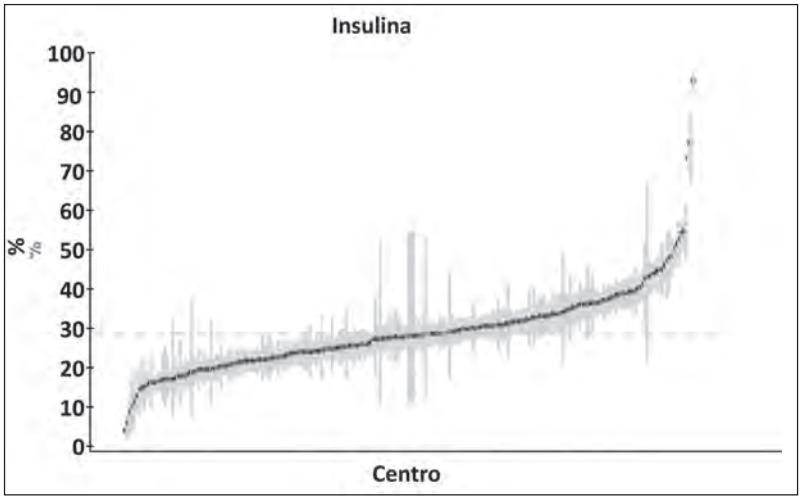


Fig. 20.2 Variabilità fra i centri nella percentuale di pazienti con DM2 trattati con insulina. Dati aggiustati per età, sesso, durata del diabete e *clustering*. La linea tratteggiata rappresenta il valore medio per l'intero campione. I valori sono riportati come percentuali con intervalli di confidenza al 95%.

soggetti con valori di colesterolo LDL <100 mg/dl è cresciuta dal 26,4% nel 2004 al 41,4% nel 2009. Parallelamente, la quota di soggetti trattati con farmaci ipolipemizzanti è salita dal 21,5% al 41,3%. Anche in questo caso è tuttavia presente un ulteriore margine di miglioramento. Infatti, fra i soggetti non trattati con farmaci ipolipemizzanti, uno su quattro presenta valori di colesterolo LDL ≥130 mg/dl, analogamente, fra i trattati il 23% continua a presentare valori di LDL francamente elevati, ad indicare la necessità di una ulteriore intensificazione terapeutica.

▶ Qualità complessiva dell'assistenza

L'analisi dello score Q conferma la generale tendenza di miglioramento della qualità dell'assistenza specialistica negli ultimi anni. In particolare, si è notevolmente ridotta la quota di pazienti con score inferiore a 15, mentre è cresciuta in modo marcato la percentuale di soggetti con punteggio >25. Alla luce del potere predittivo dello score Q, si può quindi affermare che una quota importante di eventi cardiovascolari maggiori è stata evitata fra il 2004 e il 2009 grazie al miglioramento dell'assistenza specialistica.

■ CONCLUSIONI

Questo lavoro documenta la fattibilità e l'efficacia di un'iniziativa di monitoraggio e miglioramento continuo dell'assistenza diabetologica che coinvolge un elevato numero di centri specialistici, dopo aver raggiunto un consenso su quali indicatori di qualità utilizzare e come misurarli. Il punto di forza dell'iniziativa è l'utilizzo del confronto dei singoli centri con i *best performers* come strumento di miglioramento. In altre parole, i clinici si confrontano non solo con standard di qualità teorici rappresentati dalle raccomandazioni cliniche, ma anche e soprattutto con i risultati ottenuti dai centri *migliori* che operano all'interno dello stesso sistema sanitario, in condizioni analoghe. Diventa quindi possibile misurare il divario tra cura ottimale e cura effettivamente erogata, tentare di identificare le possibili cause del gap e avere indicazioni su come modificare la pratica corrente, l'organizzazione delle attività e l'utilizzo delle risorse umane ed economiche disponibili per ridurre il più possibile tale divario. I dati mostrano che le iniziative di monitoraggio e miglioramento continuo dell'assistenza promosse dai clinici, se percepite come normali componenti della

pratica quotidiana, possono essere efficaci nel migliorare gli esiti clinici dei pazienti. Che i miglioramenti riscontrati siano da attribuire almeno in parte all'iniziativa è già stato precedentemente documentato, mettendo a confronto le performance nel tempo dei centri che hanno partecipato agli Annali AMD fin dalla prima edizione con quelle dei centri che aderito più di recente[4]. È auspicabile che un uso sempre più intensivo a livello regionale/locale dei dati degli Annali possa produrre risultati ancora più evidenti, consentendo di minimizzare la variabilità, attualmente riscontrata, nella qualità della cura erogata dai diversi centri.

BIBLIOGRAFIA

1. Standard italiani per la cura del diabete mellito di tipo 2. http://www.infodiabetes.it/files/PDF/2010_linee_guida.pdf
2. Hayward RA, Hofer TP, Kerr EA, Krein SL. Quality improvement initiatives: issues in moving from diabetes guidelines to policy. Diabetes Care 2004;27(Suppl 2):B54-60.
3. Rossi MC, Nicolucci A, Arcangeli A, *et al*. Baseline quality-of-care data from a quality-improvement program implemented by a network of diabetes outpatient clinics. Diabetes Care 2008;3:2166-8.
4. Nicolucci A, Rossi MC, Arcangeli A, *et al*.; AMD-Annals Study Group. Four-year impact of a continuous quality improvement effort implemented by a network of diabetes outpatient clinics: the AMD-Annals initiative. Diabet Med 2010;27:1041-8.
5. Ahmann AJ. Guidelines and performance measures for diabetes. Am J Manag Care 2007;13(Suppl 2):S41-6.
6. Hayward RA. All-or-nothing treatment targets make bad performance measures. Am J Manag Care 2007;13:126-8.
7. Gill JM, Foy AJ Jr, Ling Y. Quality of outpatient care for diabetes mellitus in a national electronic health record network. Am J Med Qual 2006;21:13-7.
8. Giorda CB, Guida P, Avogaro A, *et al*; EFFECTUS Steering Committee. Association of physicians' accuracy in recording with quality of care in cardiovascular medicine. Eur J Cardiovasc Prev Rehabil 2009;16:722-8.
9. Cimino A, Giorda C, Meloncelli I, *et al*. AMD Annali 2006. Indicatori di qualità dell'assistenza diabetologica in Italia. Torino, Kino, 2006. Accessibile al sito web: http://www.infodiabetes.it/pages/annali_amd/pdf/2006_annali_amd_ita.pdf/
10. Cimino A, de Bigontina G, Fava D, *et al*. AMD Annali 2007. Indicatori di qualità dell'assistenza diabetologica in Italia. Torino, Kino, 2007. Accessibile al sito web: http://www.infodiabetes.it/pages/annali_amd/pdf/2007_1.zip/
11. Cimino A, de Bigontina G, Fava D, *et al*. AMD Annali 2008 – Indicatori di qualità dell'assistenza diabetologica in Italia. Torino, Kino, 2008. Accessibile al sito web: http://www.infodiabetes.it/pages/annali_amd/pdf/2008_annali_AMD_ita.pdf/
12. Cimino A, de Bigontina G, Fava D, *et al*. AMD Annali 2009. Indicatori di qualità dell'assistenza diabetologica in Italia. Torino, Kino, 2009. Accessibile al sito web: http://www.infodiabetes.it/files/2009_annali_AMD_ita.pdf
13. Cimino A, Fava D, Giorda C, *et al*. AMD Annali 2010 – Indicatori di qualità dell'assistenza diabetologica in Italia. Torino, Kino, 2009. Accessibile al sito web: http://www.infodiabetes.it/files/ANNALI2010.pdf
14. De Berardis G, Pellegrini F, Franciosi M, *et al*; QuED (Quality of Care and Outcomes in Type 2 Diabetes) Study Group. Quality of diabetes care predicts the development of cardiovascular events: results of the QuED study. Nutr Metab Cardiovasc Dis 2008;18:57-65.
15. Rossi MC, Lucisano G, Comaschi M, *et al*; AMD-QUASAR Study Group. Quality of diabetes care predicts the development of cardiovascular events: results of the AMD-QUASAR study. Diabetes Care 2011;34:347-52.

21

Gestione integrata del diabete mellito tipo 2: esempi di applicazione in Italia

A. Pizzini, U. Valentini

Come indicato nel Progetto IGEA dell'Istituto Superiore di Sanità, per Gestione Integrata si intende la partecipazione congiunta dello Specialista e del Medico di Medicina Generale in un programma stabilito d'assistenza nei confronti dei pazienti con patologie croniche in cui lo scambio di informazioni, che va oltre la normale routine, avviene da entrambe le parti con il consenso informato del paziente[1]. La Gestione Integrata del paziente diabetico prevede l'apporto di un ampio numero di figure assistenziali che, oltre agli specialisti dei Servizi di Diabetologia e ai MMG, comprende gli altri Specialisti (medici e infermieri) di volta in volta coinvolti nel processo di cura e gli operatori dei Distretti, ed è quindi strategico il lavoro interdisciplinare in team.

Il ruolo di programmi di *disease management* e di case management nella cura delle persone con diabete mellito è stato oggetto di numerosi studi e di due revisioni sistematiche, i cui risultati dimostrano come una Gestione Integrata può avere effetti positivi su alcuni aspetti della qualità dell'assistenza sanitaria[1] (Fig. 21.1).

Il dato comune a entrambe le revisioni è che i programmi di *disease management* per-

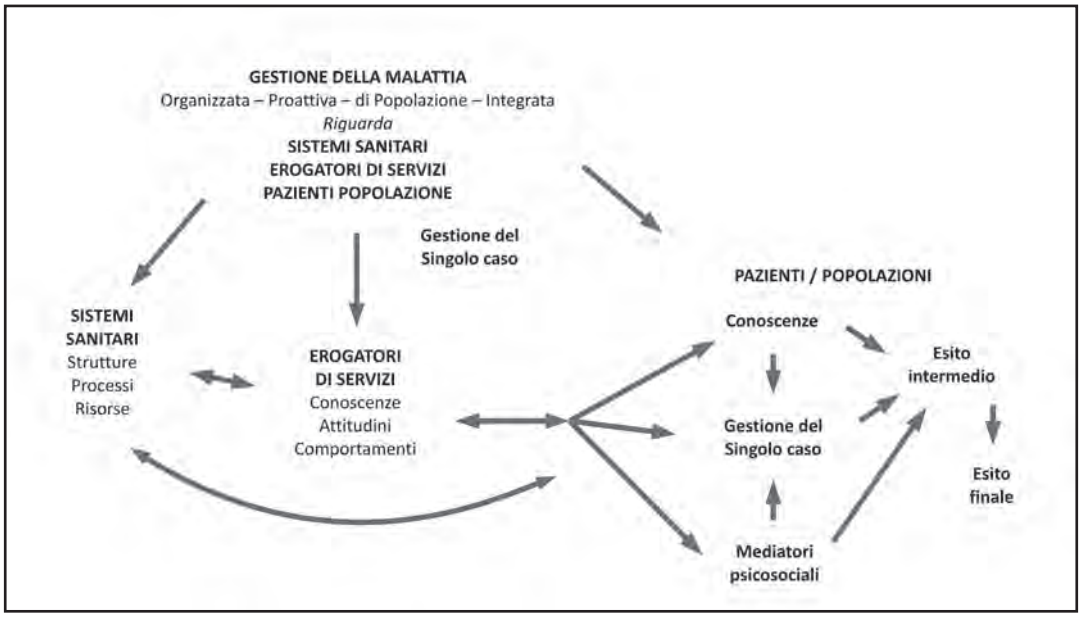


Fig. 21.1 Schema di Disease Management (adattato da Norris, 2002).

mettono di ottenere un controllo glicemico significativamente migliore rispetto a quello ottenibile nei pazienti dei gruppi di controllo, sottoposti a programmi convenzionali di cura. Un altro aspetto migliorativo associato alla Gestione Integrata del diabete si riscontra, in entrambe le revisioni, su indicatori di processo, quali la frequenza con cui i pazienti vengono sottoposti annualmente a determinazione dei valori glicemici (HbA1c), controlli sul fondo dell'occhio, controlli clinici sul piede, ecc.

In Italia dove la gestione Integrata del Diabete è già in essere, i risultati non mancano[2]; in particolare vengono riportati i dati di alcune esperienze regionali all'avanguardia.

PIEMONTE

In Piemonte la Gestione integrata è attiva su tutto il territorio regionale ormai da alcuni anni; infatti, è iniziata con il D.G.R. n. 39-415 del 4 luglio 2005 e poi ribadito con l'approvazione del DD 176 del 4 aprile 2008. Qui viene sancito che il modello *integrato* attualmente ritenuto più idoneo al raggiungimento degli obiettivi terapeutici condivisi, è il seguente:

1. il paziente neo-diagnosticato è inviato al SD per la valutazione complessiva, l'impostazione terapeutica e l'educazione strutturata alla gestione della malattia, che comprende la chiara indicazione degli obiettivi da raggiungere, dei mezzi adeguati allo scopo e delle motivazioni che rendono necessario un follow-up a vita;
2. successivamente il paziente è avviato a un follow-up a lungo termine, integrato e condiviso tra MMG e SD.
3. il paziente si sottopone a visita presso la struttura diabetologica:
   - con le scadenze concordate con il MMG, (in media una volta l'anno per i pazienti in compenso accettabile e senza gravi complicanze);
   - con maggiore frequenza (pur sempre in stretta collaborazione con il MMG) per i pazienti che presentano complicanze o un controllo metabolico cattivo o instabile;
   - in qualsiasi momento si presentino nuovi problemi (Fig. 21.2).

In questo modello, la programmazione delle visite, compreso l'eventuale richiamo telefonico periodico del paziente, sono elementi fondamentali per migliorare la *compliance* dei pazienti ai suggerimenti comportamentali e terapeutici.

Per assicurare che vengano soddisfatte le esigenze di tutti i soggetti affetti da diabete tipo 2, in ogni fase della loro malattia, sono stati identificati codici di priorità per l'accesso più o meno rapido ai SD sulla base di condizioni cliniche di urgenza/emergenza in cui il paziente si può venire a trovare: in questo modo qualsiasi sanitario (MMG, specialista di altra branca, medico del pronto soccorso, ecc.) può inviare rapidamente secondo un percorso diagnostico terapeutico concordato il paziente alla visita specialistica.

Il corretto funzionamento del modello presuppone una sinergia d'intenti, in cui è auspicabile che almeno i MMG e gli operatori dei SD si incontrino, stabiliscano obiettivi comuni, scambino reciproche esperienze e si impegnino a lavorare insieme. A tale scopo i Direttori Generali hanno istituito a livello di ogni ASL un Comitato Diabetologico costituito dai rappresentanti di tutti gli operatori coinvolti (responsabili dei SD, MMG, responsabili dei Distretti, ecc.). Il Comitato ha il compito di tradurre a livello locale il protocollo di Gestione Integrata, predisponendo e aggiornando un Piano della Qualità della assistenza diabetologica sulla base di un modello standard.

Il 21/07/2008 la Regione ha poi firmato con i MMG un Accordo Integrativo Regionale sulla Gestione Integrata del Diabete che, oltre a incentivare la categoria, prevede, al termine di ogni anno, che il MMG invii i propri dati di attività (Tab. 21.I) a un Server Regio-

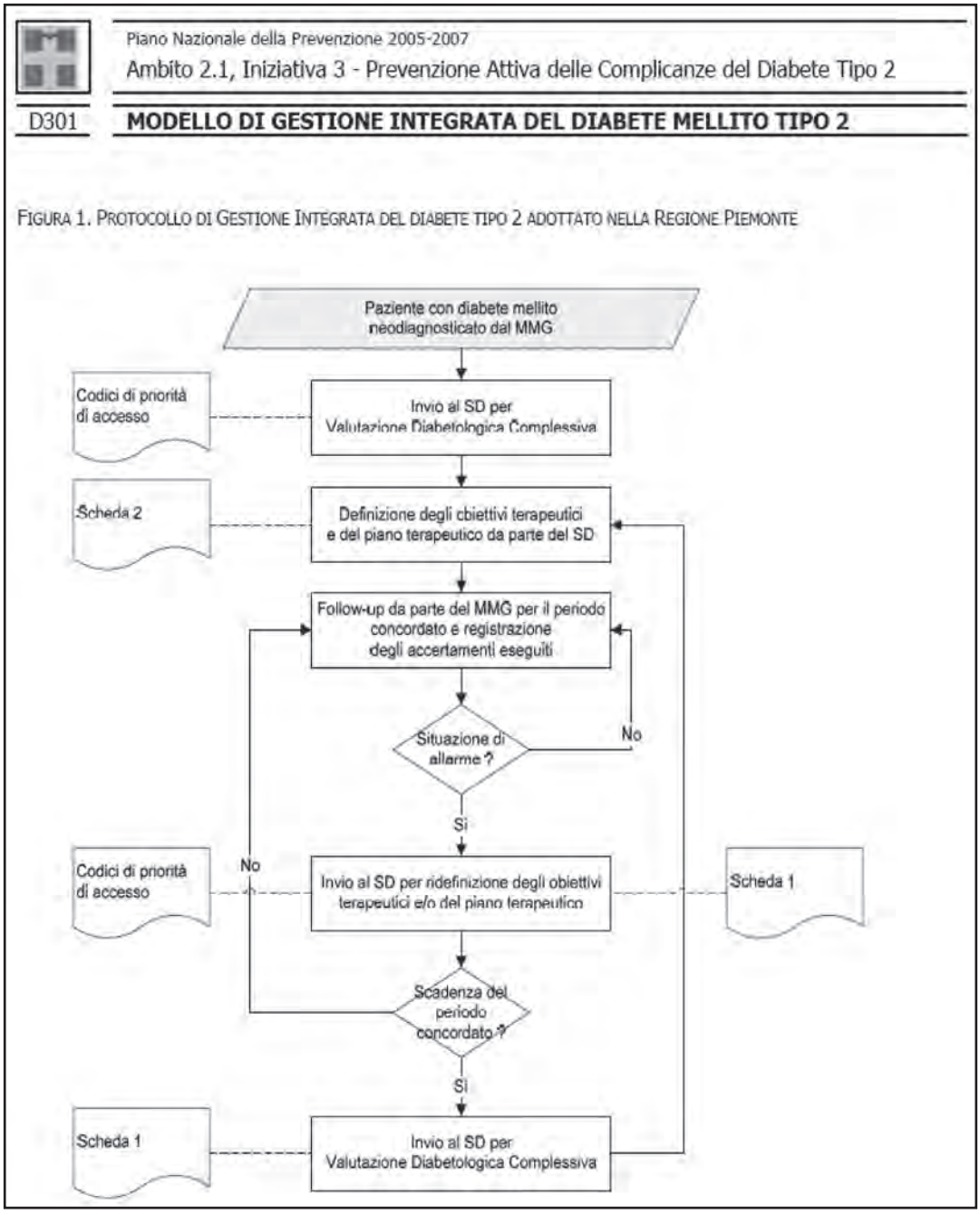


Fig. 21.2 Schema di Disease Management (adattato da Norris, 2002).

nale per poter: dimostrare l'attività svolta nei confronti dei propri diabetici assistiti, consentire il monitoraggio del progetto da parte della Regione, valutare la qualità e il previsto miglioramento dell'assistenza al paziente affetto da diabete mellito tipo 2 sia in termini di aderenza al Protocollo Diagnostico Terapeutico, sia in termini di compenso metabolico.

Tab. 21.I Attività previste per il medico di famiglia (dall'accordo integrativo della Regione Piemonte per la medicina generale: 21/07/2008).

Primo obiettivo: migliorare la prevalenza, ridurre i casi di diabete tipo 2 misconosciuti Almeno il 3% della popolazione di assistiti inserita in Gestione Integrata
Secondo obiettivo: per un efficace follow-up dei pazienti Registrazione di almeno una HbA1c negli ultimi 12 mesi nel 70% Registrazione di almeno un profilo lipidico negli ultimi 12 mesi nel 60% Registrazione di almeno una Pressione Arteriosa negli ultimi 12 mesi nel 90% Registrazione di un BMI negli ultimi 12 mesi nel 70% Registrazione di una circonferenza addominale negli ultimi 12 mesi nel 50% Registrazione di almeno una microalbuminuria negli ultimi 12 mesi nel 50% Registrazione di almeno una creatininemia negli ultimi 12 mesi nel 60%
Terzo obiettivo per migliorare la performance Ultimo valore registrato di HbA1c ≤7,5% nel 25% Ultimo valore registrato di colesterolo LDL ≤130 mg/dl nel 20% Ultimo valore registrato di pressione arteriosa ≤130/80 mmHg nel 20%

Il Server Regionale ha tuttavia lo scopo principale di consentire lo scambio di informazioni tra i professionisti coinvolti nella cura del paziente diabetico, realizzando così una reale integrazione nel percorso di cura: l'obiettivo finale è quello di ridurre le complicanze micro e macroangiopatiche dei pazienti diabetici in Piemonte. I dati dei primi tre anni di attività sono ormai disponibili e mostrano un progressivo miglioramento nel percorso di assistenza dei pazienti in Gestione Integrata:

– i pazienti inseriti nel programma di Gestione Integrata sono progressivamente aumentati raggiungendo il 30% dei pazienti inseriti nel Registro Regionale dei pazienti diabetici. Anche il numero dei medici di famiglia attivi (con almeno un paziente in GID) è progressivamente aumentato raggiungendo nel 2011 il 70% (Fig. 21.3);
– i parametri previsti per l'AIR della MG sono migliorati in modo progressivo raggiungendo ottime performance per i pazienti inseriti in GID. Come si vede nella Figura 21.4, quasi il 90% dei pazienti ha nell'anno almeno una misurazione della pressione arteriosa, dell'emoglobina glicata e del colesterolo LDL e di questi quasi l'80% ha raggiunto i valori di performance stabiliti.

ESPERIENZA BRESCIANA

L'obiettivo della Gestione Integrata è il superamento di una organizzazione a *compartimenti stagni* per avvicinarsi a un modello per processi, articolato su più livelli, in grado di integrare al meglio le competenze e le risorse delle diverse componenti assistenziali[1,2] con il paziente al centro considerato protagonista

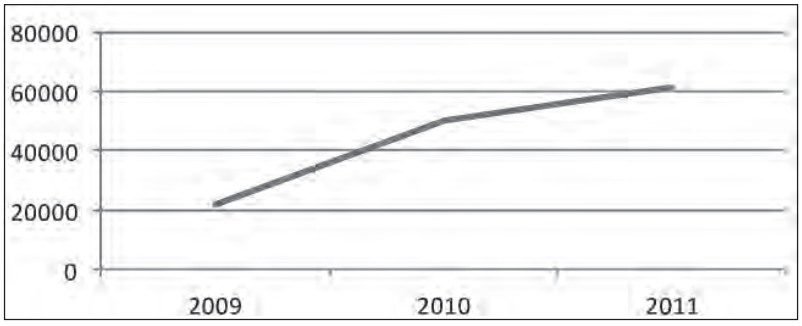


Fig. 21.3 Pazienti inseriti nel programma di Gestione Integrata.

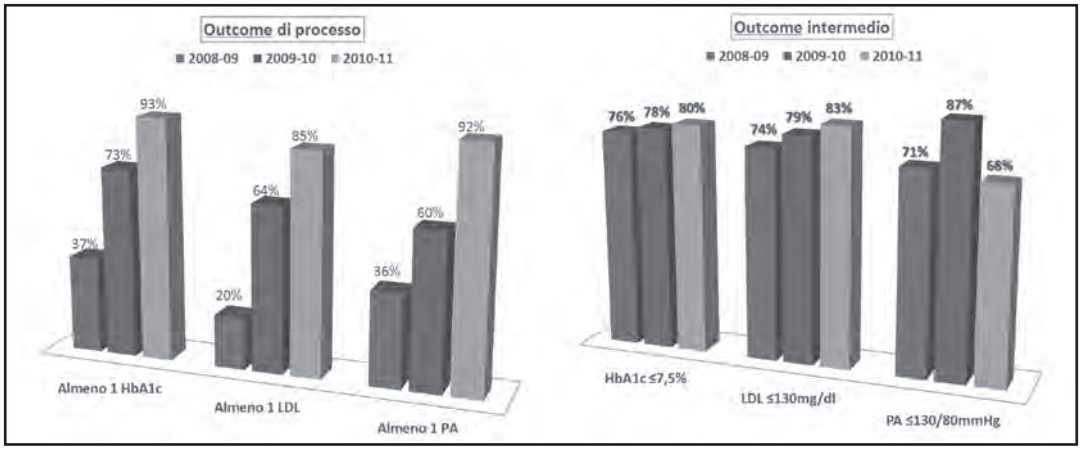


Fig. 21.4 Dati estratti dal portale.

principale, responsabilizzato a una gestione consapevole della malattia.

Dal 2003 abbiamo implementato un percorso diagnostico terapeutico istituzionalizzato da A.S.L. e A.O. Spedali Civili di Brescia, con lo scopo di sperimentare un nuovo modello di Gestione Integrata della malattia che ponesse al suo centro il paziente educato, attraverso un percorso strutturato, alla autogestione consapevole. Vengono inviati in Gestione Integrata con il MMG i pazienti valutati dall'UO Diabetologia e affetti da diabete mellito tipo 2 in controllo metabolico soddisfacente e stabile per età e situazione clinica generale, senza o con complicanze iniziali e stabili nel tempo. Il paziente idoneo, individuato dal medico durante la visita, viene coinvolto in maniera consapevole e attiva nel percorso di cura e monitoraggio attraverso un programma educativo strutturato che riguarda: la terapia nutrizionale, l'autocontrollo glicemico (modalità, significato), la frequenza e l'interpretazione degli esami di follow-up, la prevenzione del piede diabetico. Il paziente, adeguatamente informato sul significato del rinvio, sul monitoraggio della malattia e sulle modalità di accesso anticipato, viene riavviato al MMG che provvede alla visite periodiche, inviandolo anticipatamente al centro specialistico (CS) nel caso di scompenso metabolico e/o comparsa/aggravamento di complicanze.

Il paziente viene rivalutato dal CS ogni 18-24 mesi in un ambulatorio dedicato attraverso un percorso strutturato che prevede l'ispezione piede, la valutazione dello stato di benessere, degli esami e delle visite effettuate, l'analisi del bisogno formativo/addestrativo; alla fine della valutazione il paziente potrà essere riavviato alla GI ripreso in carico temporaneamente o definitivamente, avviato a un rinforzo educativo; è previsto un richiamo telefonico almeno due mesi prima della visita programmata.

Riportiamo i dati relativi agli anni 2004-2010. Negli anni abbiamo osservato un miglioramento dell'adesione al PDTA e quindi un progressivo aumento dei pazienti che hanno rispettato i controlli periodici previsti (per es un controllo/anno del fondo oculare, più di 2 glicate anno. Solo il 18%, dei pazienti seguiti è stato valutato anticipatamente per scompenso e solo il 5% ha avuto un ricovero. Il controllo metabolico (HbA1c) non si è modificato in maniera significativa negli anni, anche se abbiamo rilevato un trend all'aumento dell'HbA1c media e una riduzione della colesterolemia media.

Tab. 21.II Fundus oculi ed ECG eseguiti.

Anno	Pazienti	Fundus oculi almeno 1/anno (%)	ECG almeno 1/anno (%)
2003	277	74	68
2004	754	79,5	77,5
2005	955	84,5	82
2006	1060	86,5	87,5
2007	1017	89	90
2008	1107	89	89
2009	1204	91	92
2010	1269	88	90

Tab. 21.III Numero di HbA1c per anno.

Anno	Pazienti	HbA1c 1 controllo/anno (%)	HbA1c 2 controlli/anno (%)	HbA1c >2 controlli/anno (%)	HbA1c 0 controlli (%)
2003	277	60	23	11	6
2004	754	45	31	19	5
2005	955	41	37	19	3
2006	1060	34	41	22	3
2007	1017	32	40	26,5	1,5
2008	1107	32,5	40	25	2,5
2009	1204	32	43	23	2
2010	1269	36,5	44	18	1,5

Nel corso degli anni sono progressivamente aumentati i pazienti che si sono sottoposti annualmente a ECG e *fundus oculi*: dal 68% al 90% dei casi (Tab. 21.II). Il numero delle determinazioni dell'HbA1c/anno durante il periodo di gestione da parte del MMG è progressivamente aumentato: nel 2010 circa il 63% dei pazienti ha eseguito più di una determinazione/anno della glicata rispetto al 40% del 2003 (Tab. 21.III). Si è osservato una maggior adesione al PDTA anche per quanto riguarda gli altri esami: il numero dei pazienti che eseguiva più di un controllo/anno è aumentato dal 35% nel 2003 a 54% nel 2010 (Tab. 21.IV**).**

Negli anni si è osservato una aumento progressivo del rinvio definitivo al MMG di un numero maggiore di pazienti: la motivazione è dovuta alla presa in carico da parte dell'U.O. Diabetologia di diabetici tipo 1, complicati, tipi 2 in trattamento insulinico, e quindi alla necessità di recuperare spazi per questa tipologia di pazienti (Tab. 21.V).

In conclusione, dall'analisi dei dati si evidenzia un aumento progressivo, anche se non sempre significativo, del numero di pazienti che esegue più controlli/anno sia di esami ematochimici di routine, che di HbA1c e di visite specialistiche, un numero costante di pazienti che anticipano la visita per scompenso metabolico, valori di colesterolemia media diminuiti, e valori di HBA1c media lievemente aumentati, ma comunque inferiori al 7%. Quest'ultimo dato appare correlabile con il progressivo allungamento dei tempi tra i vari controlli specialistici dovuto al sempre maggior numero di pazienti inviati alla struttura specialistica. Da questa espe-

Tab. 21.IV Controllo periodico di microalbuminuria, funzione renale, assetto lipidico.

Anno	Pazienti	Esami 1 controllo/anno (%)	Esami >1 controllo/anno (%)	Esami 0 controlli (%)
2003	277	62	35	3
2004	754	50	45	5
2005	955	43	55	2
2006	1060	36,5	61	2,5
2007	1017	34	62	4
2008	1107	36,5	57	6,5
2009	1204	40	57,5	2,5
2010	1269	43,5	54	2,5

Tab. 21.V Rinvio al MMG di pazienti in Gestione Integrata.

Anno	Pazienti	Rinvio in GI (%)	Rivalutazione diabetologia entro un mese per rinforzo educativo, scompenso, complicanze (%)	Rinvio definitivo Pazienti senza necessità di valutazione specialistica, anziani, stabili da tempo, difficoltà ad accedere alla struttura specialistica (%)	Visite intermedi per scompenso (%)
2003	277	73	23	3	6
2004	754	79	18	2	5
2005	955	78	18,5	3	6
2006	1060	80	17,5	2,5	6,5
2007	1017	84,5	11,5	4	5
2008	1107	81	14,5	3,55	8,5
2009	1204	65,5	15	19,5	6,5
2010	1269	16	22	56	8

rienza emerge che la Gestione Integrata è un valido strumento per migliorare l'assistenza diabetologica e più in generale delle malattie croniche, ma il suo successo si fonda sull'integrazione tra struttura specialistica e territorio (MMG), sulla formazione degli operatori sanitari a un nuovo modello di gestione della malattia cronica, sull'educazione terapeutica del paziente diabetico per portarlo a un'autogestione consapevole della malattia e del processo di cura.

BIBLIOGRAFIA

1. Gestione integrata del diabete mellito di tipo 2 nell'adulto. Documento di indirizzo, coordinato dall'Istituto Superiore di Sanità. Roma: Il Pensiero Scientifico Editore; Roma.
2. Manicardi V, Giorda CB. Modelli di assistenza diabetologica. Il Diabete 2004;16:369-79.

22

Costi diretti del diabete in Italia

E. Pagano, G. Bruno

Il diabete rappresenta un grave onere a carico dei bilanci economici dei sistemi sanitari nazionali. Nell'anno 2010 la spesa per il trattamento dei pazienti diabetici è stata stimata pari all'11,6% del totale della spesa sanitaria mondiale, con una variabilità dal 5% al 13% per la maggior parte dei paesi. Tale proporzione è per i paesi europei globalmente del 10% e per l'Italia del 9%.

La spesa mondiale per la prevenzione e il trattamento del diabete e delle sue complicanze è stata stimata dall'IDF, per l'anno 2010, pari a 376 miliardi di dollari americani (US$). Le proiezioni all'anno 2030 stimano una spesa di 490 miliardi US$, con una crescita del 30%. Tale crescita attesa è più elevata di quella prevista per la popolazione nello stesso periodo (28,6%), a causa dell'atteso incremento nella prevalenza della patologia a seguito dell'invecchiamento e della crescita dell'inurbamento.

In Italia la spesa totale stimata dall'IDF nel 2010 è pari a 11 milioni US$[1], con una crescita prevista per il 2030 del 14.4% ovvero lievemente più contenuta di quella prevista a livello Europeo (18%).

A livello internazionale la spesa è distribuita in modo molto differenziato tra le diverse aree geografiche. Utilizzando stime corrette per le differenze nel poter d'acquisto di ciascuna nazione, è possibile comparare la spesa pro capite tra le diverse realtà assistenziali. Per il 2010 la spesa pro-capite in dollari internazionali (I$) nei paesi europei è stimata essere pari a I$2056, rispetto alla stima globale di I$878. Per l'Italia tale spesa per l'anno 2010 è stimata pari a I$2580, poco superiore alla media dei Paesi dell'Unione europea (Fig. 22.1).

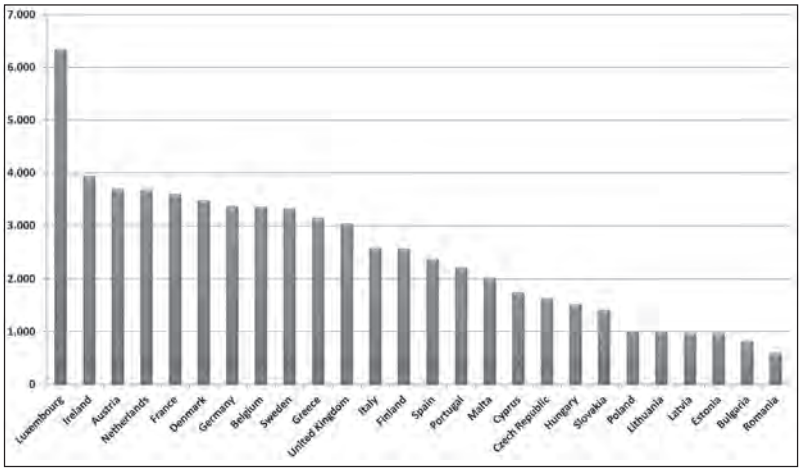


Fig. 22.1 Spesa sanitaria (USD 2005) stimata per il diabete nei paesi dell'Unione Europea per l'anno 2010 (modificata da: IDF-Atlas[1]).

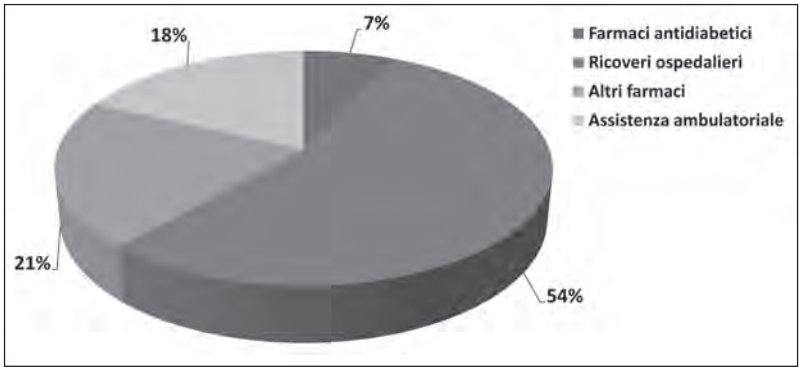


Fig. 22.2 Composizione (%) della spesa sanitaria per il diabete tra le principali categorie di risorse in Europa (studio CODE-2) (modificata da: Jonnson *et al.*[2]).

La spesa sanitaria per il diabete non è egualmente distribuita tra le diverse fasce di età e generi. Più dei tre/quarti della spesa totale del 2010 si stima infatti interessare la popolazione di età compresa tra i 50 e gli 80 anni, con un maggior peso per la popolazione femminile.

Per quanto riguarda il contributo delle diverse risorse assistenziali al totale dei costi assistenziali per il diabete, lo studio CODE-2, per il diabete di Tipo 2 in Europa*,[2] aveva evidenziato la composizione descritta in Figura 22.2, con un preponderante ruolo dell'assistenza ospedaliera e dei trattamenti farmacologici a favore delle complicanze.

Accanto alla spesa per l'assistenza sanitaria (costo diretto sanitario), il diabete rappresenta anche un onere economico importante a carico dei pazienti e delle loro famiglie (*out-of-pocket*). Il livello degli esborsi diretti da parte dei paziente dipende tuttavia dalle caratteristiche del sistema sanitario e dalla relativa capacità di garantire ai cittadini una copertura dei costi assistenziali[3].

Infine, da un punto di vista sociale, il diabete è causa di una enorme perdita di produttività, risultante dalla morbilità (giorni di lavoro perso, minore efficienza produttiva, pensionamento anticipato) e mortalità. Tali costi sociali, benché di più difficile quantificazione, rappresentano un pesante onere economico per la società.

COSTI DIRETTI SANITARI IN ITALIA

Lo studio CODE-2 ha stimato per l'anno 1998, attraverso una rilevazione campionaria, un costo medio annuo per paziente diabetico di 2991 Euro (range: 23-81447). La proiezione di tale dato a livello di popolazione diabetica totale risultava pertanto di 5170 milioni di Euro (ovvero 6,6% della spesa sanitaria totale – pubblica e privata – nazionale). Il 29% della spesa risultava sostenuta per il trattamento del diabete stesso, il 39% per il trattamento delle complicanza e il rimanente 32% per i trattamenti sanitari non correlati alla patologia diabetica[4].

Lo studio di popolazione torinese, condotto a partire dai dati dal Registro Regionale Diabetici e del Registro di popolazione, utilizzando gli archivi amministrativi sanitari, ha stimato per l'anno 2003 un costo medio per paziente diabetico di 3660 Euro (IC95%: 3651-3672)[5]. Tale spesa è stata valutata essere quattro volte superiore a quella stimata per la popolazione non diabetica (896 Euro; IC95%: 894-897), con un differenziale particolarmente elevato per le classi di età più giovani (rapporto costo diabetici *vs* non diabetici di 7,2 per età <45 anni). Anche in questo studio i costi di ospedalizzazione rappresentano una quota preponderante

* Studio condotto su circa 7000 pazienti in Belgio, Francia, Germania, Italia, Olanda, Spagna, Svezia e UK.

Tab. 22.I Studi relativi ai costi della patologia diabetica in Italia: dati di sintesi.

Studio	Anno	Tipo di studio	N.	Tipologia dei pazienti	Costo medio annuo (Euro)
CODE-2	1998	Campionario	1.263	Campione presso medici di base e centri antidiabetici	2.991
Longitudinale torinese	2003	Studio di popolazione	33.792	Popolazione residente	3.660
Osservatorio ARNO	2006	Studio longitudinale	311.979	Popolazione in trattamento	2.589
Emilia-Romagna	2007	Studio di popolazione	202.530	Popolazione in trattamento	3.149

(57%) del totale, seguiti dai farmaci (24,8%) e dall'assistenza ambulatoriale (12,5%).

Dai dati dell'osservatorio ARNO, il costo sanitario medio annuo di un paziente diabetico trattato farmacologicamente (antidiabetici orali e/o insulino-trattati) è stato stimato di 2589 Euro (IC95%: 2584-2594)[6]. Rispetto al costo dei pazienti non diabetici trattati farmacologicamente (1682 Euro; IC95%: 1678-1685) si tratta di un rapporto di 1,5, ovvero molto più contenuto rispetto a quello evidenziato nello studio torinese. Probabilmente tale minore rapporto è conseguente alla tipologia di popolazione di confronto, in questo caso costituita da soggetti non diabetici trattati per altre patologie e non dalla popolazione generale. Anche in questa analisi la spesa per ricoveri ospedalieri copre il 50% del totale, seguita dal 30% per i trattamenti farmacologici.

Uno studio di popolazione, condotto dalla Regione Emilia-Romagna attraverso l'utilizzo delle fonti informative amministrative comunemente disponibili presso le Aziende sanitarie, ha stimato per l'anno 2007 un costo per paziente diabetico di 3149 Euro. Rispetto al costo per paziente non diabetico (1267 Euro) si tratta di una spesa procapite di circa 2,5 volte superiore[7].

Dall'analisi di questi studi, i cui risultati sono riassunti in Tabella 22.I, si osserva che:
– le stime puntuali dei costi medi di trattamento dei pazienti affetti da diabete hanno una elevata variabilità;
– tutti i lavori tuttavia fotografano una composizione della spesa per le diverse attività sanitarie del tutto comparabile, con un peso dell'attività di ricovero ospedaliero pari ad almeno il 50% della spesa totale;
– la popolazione diabetica impegna una spesa sanitaria annua molto più elevata del resto della popolazione sia medicalizzata che generale, in misura variabilmente stimata da 1,5 a 4 volte;
– la maggior parte delle valutazioni poggia su dati amministrativi correnti, consentendo una visione di popolazione del fenomeno;
– tuttavia la valorizzazione economica delle risorse sanitarie impiegate nella cura dei pazienti avviene attraverso l'uso delle tariffe di rimborso ovvero una proxy del costo reale dell'assistenza erogata ma che non coincide realmente con esso.

SPESA FARMACEUTICA

Secondo il rapporto OsMed "*L'uso dei farmaci in Italia – Rapporto Nazionale anno 2010*", i farmaci antidiabetici compaiono tra i gruppi di farmaci a maggiore prescrizione territoriale, per una spesa totale pari a 586 milioni di Euro, corrispondente al 4,5% della spesa per farmaci di classe A a carico del SSN[8]. Rispetto alla spesa media procapite per cittadino di 434 Euro, il totale di spesa per farmaci antidiabetici (9,71) rappresenta il 2,2%.

Nel periodo 2002-2010, la prescrizione dei farmaci per il diabete è aumentata in media di circa il 4% ogni anno, ponendo questi farmaci tra le categorie terapeutiche con il

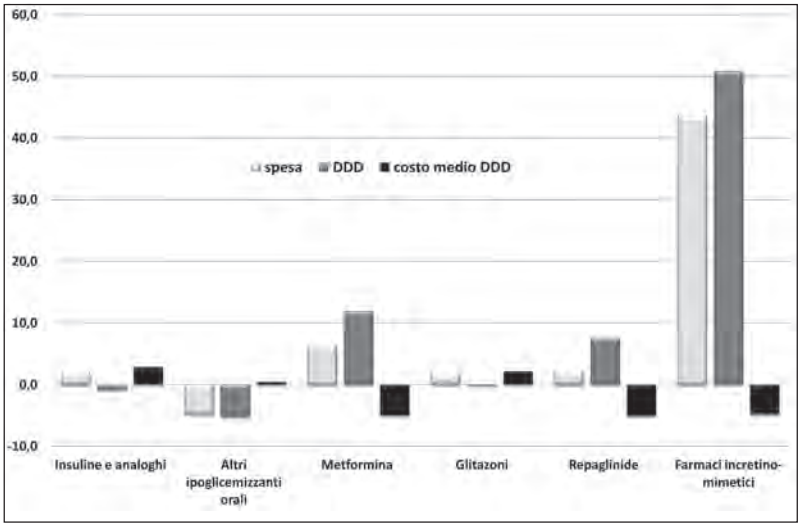


Fig. 22.3 Variazione della spesa pro capite, consumi (DDD) e costo medio per DDD per i farmaci territoriali di classe A-SSN (2010 vs 2009), per i sottogruppi di farmaci antidiabetici (modificata da: OsMEd 2010[8]).

maggiore incremento di spesa e prescrizione. Tuttavia nell'ultimo anno la categoria degli antidiabetici ha avuto un aumento più contenuto (+2,4%). I farmaci interessati dall'aumento più consistente di spesa sono stati gli incretino-mimetici da soli e in associazione (+46,5%). Mentre nel corso del 2009 i glitazoni (da soli o in associazione) avevano presentato l'incremento più rilevante in termini di quantità prescritte rispetto all'anno precedente (+22,8%), nel 2010 si è osservata una stazionarietà rispetto al 2009, sia in termini di quantità (-0,2%) sia in termini di costo pro capite (+1,9%). La Figura 22.3 riassume le variazioni dell'anno 2010 rispetto al 2009, dei principali indicatori di spesa e consumo per i singoli sottogruppi di farmaci antidiabetici.

Una sintesi dei dati di spesa relativi ai principali sottogruppi di farmaci antidiabetici è riportata nella Tabella 22.II.

A livello regionale per i farmaci antidiabetici si osserva un'ampia variabilità di spesa, come già ampiamente descritto nel capitolo 18 relativamente alla pratica prescrittiva.

Tabella 22. II Descrizione spesa nazionale anno 2010 per i sottogruppi di farmaci antidiabetici.

Sottogruppi farmaci antidiabetici	Spesa lorda pro capite (Euro)	Incremento % 10-09	% spesa privata	Spesa totale prescrizioni territoriali (Euro)	% su spesa classe A-SSN
Insuline e analoghi	5,1	1,6	1,5	306,5	2,4
Altri ipoglicemizzanti orali	1,6	0,5	6,4	93,4	0,7
Metformina	1,3	5,8	6	75,2	0,6
Glitazoni da soli o in associazione	0,9	-3,7	1,8	51,6	0,4
Repaglinide	0,7	1,6	1,2	42,1	0,3
Farmaci incretino-mimetici da soli o in associazione	0,3	46,5	7,9	17,3	0,1
Totale antidiabetici	9,71	2,4	3,1	586,1	4,5

Modificata da: Rapporto OsMEd 2010[11].

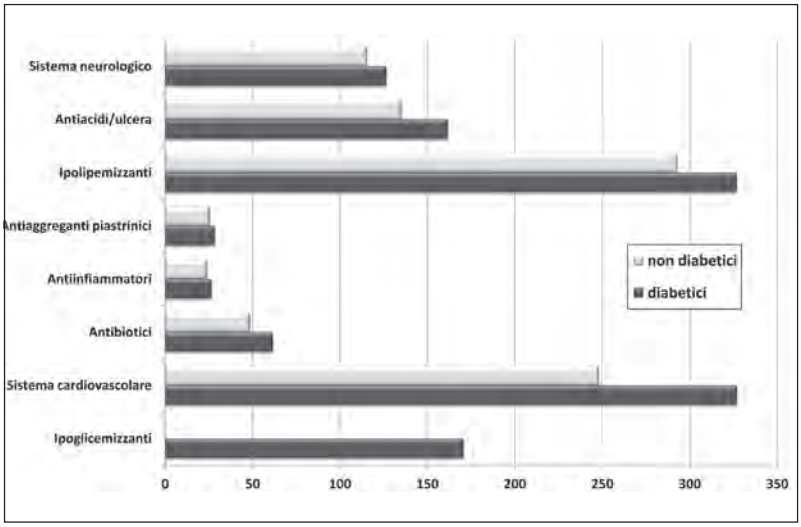


Fig. 22.4 Confronto della spesa media procapite (Euro) tra pazienti trattati diabetici e non diabetici, per alcune categorie di farmaci (anno 2006) (modificata da: Marchesini *et al.*[6]).

A seconda degli studi analizzati, la spesa farmaceutica per paziente diabetico copre da circa il 20% al 30% dei costi assistenziali totali.

Lo studio di popolazione torinese ha stimato che il 96,3% dei pazienti diabetici riceve annualmente almeno una prescrizione farmacologia, contro il 62% della popolazione non diabetica, con una spesa di quasi tre volte maggiore per i soggetti diabetici (672 Euro) rispetto ai non diabetici (170 Euro)[9]. Il costo per soggetto diabetico trattato è stimato pari a 713 Euro, un dato non molto distante da quanto prodotto dall'Osservatorio ARNO per i pazienti diabetici in trattamento (827 Euro), a fronte di un numero medio annuo di prescrizioni pari a 30,5.

L'insieme dei farmaci anti-diabetici contribuisce in una misura stimata tra il 20 e il 40%, a seconda delle analisi. Per la maggior parte delle categorie di farmaci le prescrizioni e i relativi costi sono superiori nella popolazione diabetica rispetto ai non diabetici. Si veda la Figura 22.4, elaborata a partire dai dati dell'osservatorio ARNO, riporta per alcune categorie di farmaci i costi medi per paziente trattato, comparando i diabetici con i non diabetici.

L'insieme di questi dati deve tuttavia essere letto in modo integrato con i dati relativi alla pratica prescrittiva descritta nel capitolo 18, essendo le variazioni di spesa determinate dalle quantità prescritte, dai prezzi unitari dei farmaci e dalle tipologie di farmaco prescritte.

■ COSTI DELLE COMPLICANZE

La maggior parte della spesa associata alla patologia diabetica è determinato dal trattamento delle complicanze, in particolare cardiovascolari. Lo studio CODE-2 a livello europeo aveva evidenziato un incremento della spesa sanitaria globale dei pazienti con complicanze sia microvascolari che macrovascolari di circa 3,5 volte rispetto ai casi non complicati, soprattutto in conseguenza della crescita della spesa ospedaliera[3-4].

Dal lavoro dell'Emilia-Romagna emerge come la presenza di diabete determini una maggiore intensità di assorbimento di risorse per il trattamento di infarto e di complicanze oculari. In caso di complicanze renali i costi medi tra diabetici e non diabetici divergono in misura minore e le differenze riguardano soprattutto lo slittamento dall'assistenza ambulatoriale al ricovero ospedaliero[7].

Uno studio campionario su circa 300 pazienti arruolati presso un centro antidiabe-

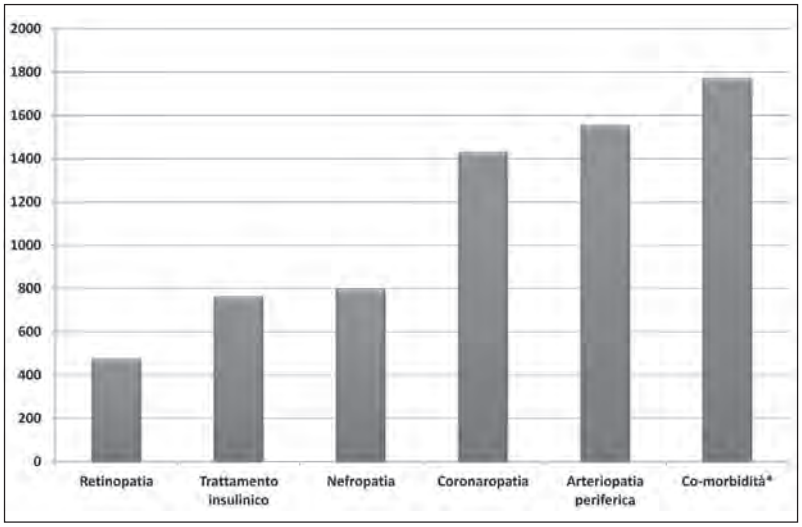


Fig. 22.5 Costo incrementale di ospedalizzazione per alcune complicanze e/o condizioni del paziente diabetico, durante un follow-up di 4,5 anni. *) Tumori, patologie psichiatriche, BPCO, patologie epatiche croniche (modificata da: Pagano *et al*.[11]).

tico in Veneto (Portogruaro) ha evidenziato una crescita della spesa sanitaria dei pazienti diabetici all'aumentare del numero di complicanze (+1,7 da nessuna a una complicanza; +1,6 da una a più di una)[10].

L'analisi dei ricoveri ospedalieri di una coorte di soggetti in trattamento presso un centro antidiabetico di Torino ha evidenziato come significativi determinati di un maggior costo di ospedalizzazione, a parità di altre caratteristiche cliniche e demografiche, le principali comorbidità descritte nella Figura 22.5[11].

Sebbene non manchino considerazioni e stime relative al peso delle complicanze sui costi di gestione del paziente diabetico in Italia, si può osservare che le diverse basedati utilizzate nei vari studi a livello nazionale hanno analizzato solo parzialmente e con modalità molto eterogenee tale aspetto. Sarebbe al contrario auspicabile una più approfondita stima del costo incrementale legato alle diverse complicanze, che in particolare vada a valutare l'impatto economico complessivo e non solo quello legato alle ospedalizzazioni.

COSTI SOCIALI

In Italia, vi è scarsa disponibilità di dati circa i costi derivanti dalla mancata produttività del paziente diabetico. Lo studio CODE-2 nel campione analizzato aveva rilevato il numero di giornate lavorative perse a causa della malattia. A partire da tale dato e stimando il valore economico di ciascuna giornata pari a 116 Euro, il costo totale per la mancata produttività era risultato in totale pari a 234 milioni di Euro, ovvero una percentuale molto bassa del totale dei costi stimati nel campione. Tale basso valore è dovuto alla modalità di quantificazione, che risente dell'alto numero di soggetti non più in attività lavorative (87%).

Al contrario, l'American Diabetes Association ha stimato il costo della perdita di produttività dovuta al diabete per la mancata attività lavorativa, la restrizione delle attività quotidiane, la minore produttività lavorativa, la mortalità prematura e la disabilità permanente, pari a US$ 58 miliardi (anno 2007)[12]. Tale ammontare è pari a un terzo dei costi totali attribuiti dallo studio dell'ADA alla patologia diabetica (US$ 174 miliardi, di cui US$ 116 miliardi di costi diretti sanitari).

La non trascurabilità di tale risultato suggerisce l'importanza di approfondire questo aspetto anche in Italia, attraverso opportuni studi campionari.

BIBLIOGRAFIA

1. International Diabetes Federation. *The Diabetes Atlas. Fourth Edition.* Brussels: International Diabetes Federation; 2009. http://www.idf.org/diabetesatlas.
2. Jonnson B. Revealing the cost of Type II diabetes in Europe. Diabetologia 2002;45:S5-12.
3. Bruno G, Aimone B, Panero F: Costi diretti e indiretti del diabete: un trend in continua ascesa. Il Diabete 2008; 20:16-23.
4. Lucioni C, Garancini MP, Massi-Benedetti M, *et al.* The costs of type 2 diabetes mellitus in Italy. A CODE-2 sub-study. Treat Endocrinol 2003;2:121-33.
5. Bruno G, Picariello R, Petrelli A, *et al*. Direct costs in diabetic and non diabetic people: The population-based Turin study, Italy. Nutr Metab Cardiovasc Dis 2011;Sep 8.
6. Marchesini G, Forlani G, Rossi E, *et al*.; ARNO Working Group. The direct economic cost of pharmacologically-treated diabetes in Italy-2006. The ARNO observatory. Nutr Metab Cardiovasc Dis 2011;21:339-46.
7. De Palma R, Nobilio L, Mall S, *et al*. Profili di assistenza e costi del diabete in Emilia-Romagna. Analisi empirica attraverso dati amministrativi (anni 2005-2007). Collana Dossier n. 179. Agenzia sanitaria e sociale regionale dell'Emilia-Romagna. Bologna; 2009.
8. Gruppo di Lavoro OsMed. L'uso dei farmaci in Italia. Rapporto nazionale anno 2010. Roma: Il Pensiero Scientifico Editore; 2011.
9. Bruno G, Karaghiosoff L, Merletti F, *et al*. The impact of diabetes on prescription drug costs: the population-based Turin study. Diabetologia 2008;51:795-801. Epub 2008 Mar 4.
10. Morsanutto A, Berto P, Lopatriello S, *et al*. Major complications have an impact on total annual medical cost of diabetes: results of a database analysis. J Diabetes Complications 2006;20:163-9.
11. Pagano E, Bo S, Petrinco M, *et al*. Factors affecting hospitalization costs in Type 2 diabetic patients. J Diabetes Complications 2009;23:1-6. Epub 2008 Apr 16.
12. American Diabetes Association. Economic costs of diabetes in the U.S. in 2007. Diabetes Care 2008;31:596-615.

23

Diseguaglianze sociali nel diabete

DIFFERENZE SOCIALI ED ECONOMICHE

R. Gnavi, R. Picariello

Per posizione socio-economica si intende l'insieme dei fattori sociali ed economici che influenzano la posizione occupata da un individuo all'interno della struttura sociale di appartenenza. Nella letteratura epidemiologica, vengono utilizzati numerosi indicatori di posizione sociale, ognuno dei quali misura aspetti differenti (non sempre correlati) della stratificazione sociale. A titolo di esempio (per una trattazione più estesa si veda Costa *et al.*)[1], il titolo di studio rappresenta la disponibilità di risorse culturali; l'associazione con la salute è mediata in via diretta dalla capacità individuale di recepire e tradurre in pratica i messaggi relativi all'adozione di comportamenti salutari e alle pratiche preventive, a una migliore *compliance* a eventuali protocolli terapeutici e a una maggiore capacità di orientarsi all'interno dei servizi sanitari. Invece, la condizione professionale, o lo stato di attività o inattività all'interno del mercato del lavoro, rappresenta direttamente la possibilità di percepire un reddito e quindi avere risorse economiche sufficienti per il proprio sostentamento. Evidentemente, i due indicatori possono essere correlati tra loro (un titolo di studio elevato è più probabilmente correlato a un occupazione ben retribuita), ma è anche dimostrato che ognuno di essi è in grado di esercitare un effetto indipendente sulla salute.

Inoltre, la posizione sociale può essere misurata a livello individuale (titolo di studio, classe sociale, professione, reddito), o a livello aggregato di area di residenza (sezione di censimento-quartiere-comune), attraverso indici semplici (percentuale di residenti con basso titolo di studio, percentuale di disoccupati, ecc.) o compositi (indice di deprivazione).

Quando si parla di differenze sociali nella salute si fa riferimento al ruolo che la posizione sociale esercita nel determinare la salute degli individui; in termini epidemiologici vuol dire misurare quale relazione esiste tra gli indicatori di posizione sociale e gli indicatori in grado di misurare lo stato di salute. Questi ultimi, facendo riferimento alla storia naturale della malattia, possono riguardare i fattori di rischio (o determinanti), l'incidenza, la prevalenza, le complicanze, la mortalità.

Questa breve e schematica premessa serve a introdurre il tema delle diseguaglianze sociali nel diabete, argomento presente da tempo nella letteratura internazionale[2,3], ma non ancora altrettanto in quella italiana. Di seguito verrà riportata una sintesi della documentazione esistente in Italia su questo ambito, suddividendo la trattazione in tre aree: differenze sociali nella prevalenza del diabete, nell'assistenza e negli esiti. A questo scopo verranno prevalentemente utilizzati i dati provenienti dall'indagine ISTAT sulla salute 2005 (ultima rilevazione al momento disponibile) i dati del sistema di sorveglianza

PASSI e, per alcuni approfondimenti sul percorso e sugli esiti dell'assistenza al diabete, i risultati dello Studio Longitudinale Torinese (SLT). In tutti gli esempi riportati non è possibile distinguere le diverse forme di diabete, ma, in considerazione della maggiore proporzione di diabete tipo 2 nella popolazione, i risultati sono pressoché del tutto da ascrivere al diabete non insulino-dipendente.

DIFFERENZE SOCIALI NELLA PREVALENZA E NELL'INCIDENZA

La letteratura internazionale riporta con una certa sistematicità una relazione inversa tra posizione sociale e incidenza di diabete[4]: la malattia insorge con maggiore frequenza nei soggetti appartenenti ai gruppi sociali più svantaggiati, in gran parte a causa della maggior frequenza di obesità, inattività fisica e dieta squilibrata in questa fascia di popolazione; tuttavia, questi fattori non sembrano spiegare completamente la maggior incidenza di malattia fra i socialmente deboli, per cui sono stati chiamati in causa fattori psicosociali legati a una maggiore esposizione allo stress.

Anche in Italia la relazione tra obesità/sovrappeso, sedentarietà e caratteristiche sociali è ben documentata[5-8]; di conseguenza è ragionevole attendersi che, anche nel nostro Paese, l'incidenza di diabete 2 sia più elevata nei gruppi sociali più deboli. Non esistono al momento lavori pubblicati che abbiano esplorato la relazione tra posizione sociale e incidenza di diabete, tuttavia, sono in corso alcuni studi i cui risultati preliminari sembrano confermare questa relazione[9].

Per quanto riguarda la prevalenza, invece, la situazione italiana è ben descritta: la frequenza di malattia nella popolazione generale cresce con il decrescere della posizione sociale sia quando la diagnosi di diabete è rilevata mediante questionario auto-compilato[6,10], sia quando è rilevata dalle interviste del sistema di sorveglianza PASSI[8,11], sia quando è rilevata dalle fonti sanitarie correnti come nel caso dello SLT[3,12].

I dati pubblicati dal sistema di sorveglianza PASSI relativi al periodo 2007-2009 riportano, a livello nazionale, una prevalenza di diabete nella fascia di età 18-69 anni che varia dal 2% tra le persone laureate al 15% nelle persone con la licenza elementare; queste differenze permangono anche dopo aggiustamento per età. Utilizzando come indicatore di posizione sociale la difficoltà economica "percepita", la prevalenza varia dal 3% tra chi dichiara di non avere nessuna difficoltà, sino al 9% di chi dichiara molte difficoltà economiche.

La Tabella 23.I riporta i valori di prevalenza di diabete rilevati dal sistema PASSI in Italia e in alcune regioni per i due indicatori utilizzati dall'indagine.

Lo Studio Longitudinale di Torino permette di approfondire l'analisi delle differenze sociali nella prevalenza di diabete[12]. Nella popolazione torinese di età maggiore di 20 anni, la prevalenza (corretta per età) negli uomini con licenza media è superiore del 26% a quella degli uomini con laurea (o licenza media superiore), mentre negli uomini con la sola licenza elementare (o meno), l'eccesso raggiunge il 130%. Le differenze di prevalenza tra le donne sono ancora più marcate: rispetto alle diplomate/laureate, le donne con sola licenza media hanno una prevalenza più elevata del 55% e, nelle donne con titolo di studio elementare, l'eccesso è di 3 volte e mezzo. Questo gradiente sociale si conferma anche utilizzando come indicatore di posizione sociale il reddito mediano della sezione di censimento di residenza; le differenze sociali sono nella stessa direzione di quelle rilevate con il titolo di studio, ma di intensità lievemente inferiori; permane comunque un gradiente più evidente tra le donne. Lo studio di Torino esplora anche la relazione tra titolo di studio, prevalenza di malattia ed età: le differenze sociali sono più accentuate nei più giovani (21-64 anni) e tendono a ridursi con il crescere dell'età. Nuovamente, in ogni classe di età, le diffe-

Tab. 23.I Prevalenza (%) di diabete per alcuni indicatori sociali in Italia nella popolazione 18-69 anni. Sistema di sorveglianza PASSI.

	Piemonte 2009	Emilia-Romagna 2007-2009	Umbria 2009	Campania 2007	Puglia 2008-2009	ITALIA 2007-2008
Istruzione						
Nessuna/elementare	17,1	13,8	12,4	21,8	14,2	15
Media inferiore	7,1	4,4	6,0	8,2	3,7	5
Media superiore	3,1	2,3	2,2	1,7	2,5	3
Laurea	3,2	1,5	1,1	3,0	4,6	2
Difficoltà economiche						
Molte	9,9	7,2	5,4	14,2	7,8	9
Qualcuna	7,6	5,2	4,9	5,9	4,4	5
Nessuna	4,2	3,1	3,6	3,5	3,7	3

Tabella 23.II Rapporti di Prevalenza (PRR) di diabete per età, genere e titolo di studio a Torino (2003).

Età	Istruzione	Uomini		Donne	
		PRR	IC (95%)	PRR	IC (95%)
21-64 anni	alta	1		1	
	media	1,20	(1,14-1,26)	1,46	(1,38-1,56)
	bassa	3,50	(3,32-3,69)	4,86	(4,58-5,16)
65-74 anni	alta	1		1	
	media	1,29	(1,20-1,38)	1,71	(1,54-1,89)
	bassa	1,55	(1,46-1,66)	2,62	(2,38-2,88)
>74 anni	alta	1		1	
	media	1,33	(1,21-1,46)	1,49	(1,33-1,67)
	bassa	1,70	(1,57-1,84)	2,34	(2,22-2,47)
Totale	alta	1		1	
	media	1,26	(1,21-1,32)	1,55	(1,47-1,63)
	bassa	2,32	(2,23-2,41)	3,45	(3,28-3,62)

renze sono maggiori tra le donne rispetto agli uomini (Tab. 23. II).

■ DIFFERENZE SOCIALI NELL'ASSISTENZA

Mentre la letteratura italiana sulle differenze sociali nella prevalenza di diabete è sufficientemente ricca, lo studio delle differenze sociali sulla qualità del processo assistenziale e dei suoi esiti è ancora poco sviluppato in Italia. Pur in presenza di indizi che i ricoveri per diabete in regime di urgenza siano più frequenti nella popolazione con bassa scolarità e che il ricorso al day-hospital per diabete sia, al contrario, più frequente nella popolazione con più alti livelli di scolarità[13], la valutazione del rapporto tra posizione sociale e qualità del processo assistenziale è ancora poco esplorata. A Torino, dopo aver controllato per numerosi potenziali confondenti

demografici (età, sesso, ASL di residenza) e clinici (presenza di malattia cardiovascolare, terapia ipoglicemizzante, visita diabetologica) non risultavano differenze sociali tra i diabetici nel ricorso ad alcune procedure indicate dalle Linee Guida per il monitoraggio della malattia; controllo dell'emoglobina glicata, del quadro lipidico, della funzionalità renale e della presenza di danni vascolari non risultavano differire in funzione del titolo di studio o del reddito[14]. All'interno del panorama internazionale, si tratta di un risultato abbastanza sorprendente, dal momento che quasi tutti i lavori pubblicati in Europa e in Nord America evidenziano importanti differenze sociali, etniche e di genere nella qualità dell'assistenza.

DIFFERENZE SOCIALI NEGLI ESITI

È nuovamente la fonte SLT a fornire con continuità risultati sulla relazione tra posizione sociale e esiti a distanza della malattia. Già negli anni '90, con un follow-up di 9 anni, la popolazione torinese iscritta al registro regionale delle persone con diabete evidenziava la presenza di differenze sociali nella mortalità a sfavore dei soggetti con basso livello di istruzione rispetto ai pazienti con elevata scolarità[15]. Tuttavia, queste differenze erano di entità inferiore o, al più, simile a quelle rilevate nei Torinesi senza diabete. Nuovamente, un risultato anomalo rispetto al quadro internazionale dove le differenze sociali nella mortalità tra i le persone con diabete appaiono, con poche eccezioni (per esempio in Finlandia), più marcate che nella popolazione non diabetica. È ben noto come, per ridurre l'incidenza delle complicanze e aumentare la sopravvivenza, le persone con diabete debbano modificare i propri stili di vita (alimentazione, attività fisica, fumo di sigaretta), seguire con regolarità le terapie assegnate, monitorare regolarmente il proprio stato di salute. Dal momento che è noto come sia gli stili di vita salutari, sia l'accesso all'assistenza specialistica siano inversamente correlati alla posizione sociale ci si dovrebbero attenderebbe importanti differenze sociali nell'insorgenza di complicanze e nella mortalità dei pazienti diabetici, in ogni caso, differenze superiori rispetto a quelle presenti nella popolazione non diabetica. La presenza di differenze modeste, inferiori a quelle che si registrano nel resto della popolazione suggerisce che le modalità con cui viene erogata l'assistenza alle persone con diabete, sia tale da garantire equità nell'accesso e nella qualità dell'assistenza.

Lo studio sulla popolazione torinese è stato ripetuto nei primi anni 2000 e allargato anche alla popolazione residente a Venezia[16]; oltre a riconfermare per la città di Torino i risultati già visti negli anni '90, è stato possibile osservare risultati pressoché identici anche per Venezia: anche qui le differenze sociali, pur presenti, erano inferiori a quelle della popolazione non diabetica. In questo nuovo studio è stato possibile misurare, oltre alla mortalità, anche l'incidenza di IMA e di ictus; entrambe le condizioni sono inversamente correlate alla scolarità, ma, ancora una volta, in misura inferiore a quanto rilevato della popolazione generale. Va segnalato come il principale limite di questi studi consista nella scarsa rappresentatività della popolazione italiana, trattandosi di ricerche condotte in due grandi aree metropolitane del Nord Italia i cui risultati non sono direttamente trasferibili alle altre realtà italiane. La Tabella 23.III riporta una sintesi dei principali risultati (riferiti alla città di Torino) dei due studi degli anni '90 e degli anni 2000.

CONCLUSIONI

In Italia, la prevalenza di diabete è inversamente correlata alla posizione sociale; negli uomini le differenze tra gli estremi della scala sociale sono dell'ordine di circa due volte mezzo e salgono a tre volte e mezzo nelle donne, sono più accentuate nei giovani. Parte di queste differenze sono spiegate

Tab. 23.III Mortalità tra diabetici e non diabetici per titolo di studio. Hazard Ratios (HR) e intervalli di confidenza al 95% (IC 95%). Torino, periodi 1991-1999 e 2002-2005.

	Periodo	Causa di morte	Diabetici		Non diabetici	
			Media inferiore	Elementare/ nessun titolo	Media inferiore	Elementare/ nessun titolo
			HR (IC 95%)	HR (IC 95%)	HR (IC 95%)	HR (IC 95%)
Uomini	1991-1999	Tutte	1,14 (1,02-1,27)	1,35 (1,22-1,50)	1,30 (1,26-1,34)	1,70 (1,65-1,75)
		App. circolatorio	1,02 (0,85-1,22)	1,14 (0,97-1,35)	1,14 (1,08-1,19)	1,43 (1,36-1,49)
	2002-2005	Tutte	1,18 (1,05-1,32)	1,22 (1,10-1,36)	1,25 (1,19-1,30)	1,42 (1,36-1,48)
		App. circolatorio	1,26 (1,04-1,53)	1,21 (1,02-1,44)	1,14 (1,05-1,23)	1,22 (1,14-1,31)
Donne	1991-1999	Tutte	1,03 (0,86-1,24)	1,17 (0,99-1,38)	1,15 (1,11-1,20)	1,44 (1,39-1,49)
		App. circolatorio	1,29 (0,94-1,76)	1,35 (1,01-1,80)	1,10 (1,03-1,16)	1,39 (1,32-1,47)
	2002-2005	Tutte	1,02 (0,85-1,21)	1,03 (0,88-1,20)	1,07 (1,01-1,13)	1,16 (1,10-1,22)
		App. circolatorio	1,14 (0,87-1,50)	1,05 (0,82-1,35)	1,06 (0,97-1,15)	1,17 (1,08-1,27)

dalle differenze sociali nella prevalenza di obesità e di inattività fisica, ma questi fattori non spiegano completamente le differenze osservate.

I risultati di studi limitati a grandi città del Nord Italia (e quindi non direttamente generalizzabili alle altre realtà nazionali) indicano come non vi siano differenze nell'accesso all'assistenza e che il monitoraggio della malattia avvenga in maniera socialmente equa. Conseguentemente, anche gli esiti a distanza della malattia presentano un gradiente sociale ridotto (o addirittura assente), comunque inferiore a quello rilevabile nella popolazione senza diabete. La realizzazione di nuovi studi in altre aree italiane caratterizzate da differenti modelli organizzativi dell'assistenza diabetologia e della Medicina di Famiglia, contribuirà a comprendere meglio le complesse relazioni che legano assistenza ai pazienti con diabete, caratteristiche socio-economiche ed esiti a distanza[17,18].

DIABETE NEGLI STRANIERI

G. Marchesini, G. Forlani, E. Rossi, D. Bernardi, M. De Rosa

Le profonde modificazioni nella popolazione italiana rendono interessante la lettura di come queste si riflettano nell'assistenza sanitaria. Nel 1861, anno dell'Unità, gli stranieri erano 88.639 (0,4% della popolazione) e sono rimasti a lungo una trascurabile minoranza (625 mila su 56.778.000 (<1%) nel 1991). Da allora, in Italia è iniziata la fase della grande immigrazione, che ha superato un milione di unità nel 2001 (1.334.889); oggi sono 4.570.317 su 60.650.000 residenti (7,5%). L'aumento è stato di 335.258 unità nel solo 2010. Viene poi accreditata la presenza di circa mezzo milione di persone in posizione irregolare. I minori figli di immigrati sono quasi 1 milione. Le persone di seconda generazione sono quasi 650 mila, nate in Italia ma senza cittadinanza[19].

Gli stranieri in Italia (dati ISTAT 2010[20], età media, 32 *vs* 44 anni delle persone con cittadinanza italiana) si caratterizzano quindi per la forte incidenza dei minori (21,7% sul totale degli stranieri) e per la minima rappresentanza di ultra65enni (circa il 2% contro il 20% delle persone con cittadinanza italiana). Sono l'1% tra gli anziani, ma oltre 10% dei minori e giovani adulti (18-39 anni). Il Ministero dell'Istruzione riporta che gli iscritti all'anno scolastico 2010/2011 sono 709.826 (7,9%), di cui nati in Italia 42,2%. In alcune regioni, la prevalenza di immigrati supera il 10% (Emilia Romagna, Umbria, Lombardia, Veneto) o vi è prossima (Trentino Alto Adige, Toscana, Marche e Lazio). La ripartizione territoriale degli immigrati in Italia vede al primo posto il Nord Ovest (35,0%), poi il Nord Est (26,3%), il Centro (25,2%) e infine Sud e Isole (13,5%).

Sulla base di dati amministrativi (Codice Fiscale e dato di cittadinanza) si possono individuare 5 differenti categorie di assistiti dal SSN:

1. soggetti nati in Italia e con cittadinanza Italiana;
2. soggetti nati all'estero, con cittadinanza italiana; si tratta di figli di italiani, nati occasionalmente all'estero. Possono essere figli di emigrati, rientrati ora in Italia;
3. persone nate all'estero in Paesi senza pressione migratoria, senza cittadinanza italiana. Si tratta generalmente di figli di persone occasionalmente residenti in Italia;
4. persone nate all'estero in Paesi a forte pressione migratoria, senza cittadinanza italiana. Sono gli immigrati di prima generazione;
5. persone nate in Italia, senza cittadinanza italiana. Sono immigrati di seconda generazione, in gran parte in età scolare.

Queste categorie possono essere identificate in modo univoco in un campione di popolazione. Il data-base ARNO, che nasce da una collaborazione tra CINECA e i servizi farmaceutici delle ASL con l'obiettivo di costituire una base informativa, con il paziente al centro del processo, per la programmazione sia clinica che sanitaria. Oggi l'Osservatorio ARNO è composto da una rete di 32 ASL sparse sul territorio nazionale e raccoglie i dati di oltre 11 milioni di abitanti.

Nell'analisi che segue vengono riferiti i dati delle prescrizioni, dei ricoveri e delle prestazioni sul diabete relative alle categorie (4) ed (5) identificate sopra, confrontate con i dati della categoria (1) nel campione della popolazione ARNO.

PREVALENZA DEL DIABETE NEGLI STRANIERI

Su un campione di oltre 600.000 immigrati da Paesi a forte pressione migratoria e loro figli presenti nel campione ARNO, abbiamo verificato la presenza di diabete, documentato dal consumo di farmaci ipoglicemizzanti o insulina in circa 10.000 persone (prevalenza, 1,7%)[21]. Il diabete varia in rapporto al Paese di provenienza e all'età, con un massimo del 4,2% nella popolazione di cittadinanza egiziana (età media, 53 anni) e un minimo di 0,7% nei Rumeni (età media, 49 anni). Spicca in modo particolare l'alta prevalenza nella popolazione proveniente da India, Sri Lanka e Pakistan (intorno al 3%), a fronte di un'età media ≤50 anni, o dalla Nigeria (prevalenza, 1,8%, ma età media 39 anni). La distribuzione per età dimostra che la maggior parte dei casi si situa nella popolazione con età <65 anni, a differenza di quanto si osserva nella popolazione italiana (Fig. 23.1).

COSTO DELL'ASSISTENZA SANITARIA

Il costo dell'assistenza è riportato in Tabella 23.IV. La spesa per unità di popolazione risulta ridotta a valori di poco superiori al 50%, confrontata con quella degli Italiani con diabete residenti nella stessa ASL anche se il costo per i farmaci per il diabete risul-

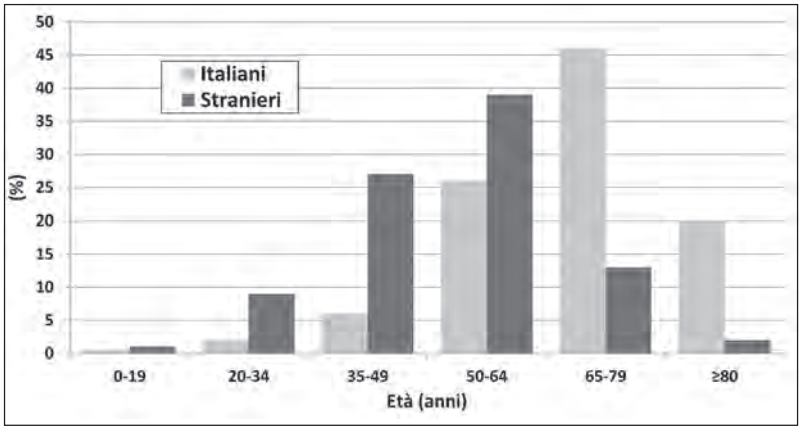


Fig. 23.1 Distribuzione per età del diabete nella popolazione.

Tab. 23.IV Costo del diabete nella popolazione.

	Stranieri	Italiani
Popolazione con diabete	10.405	368.297
Prevalenza	1,68	5,03
Età media (anni)	50	68
Numero medio pezzi pro capite	39,0	77,3
– per antidiabetici	14,0	16,3
– per altri farmaci	25,1	61,0
Spesa media pro capite		
– farmaceutica + ricoveri + specialistica	1489	2881
– farmaceutica (totale)	515	939
– per antidiabetici	194 (38%)	195 (21%)
– ricoveri	657	1443
– specialistica	316	499

ta sostanzialmente identico. La spesa media per gli altri farmaci risulta infatti ridotta del 45%, la spesa per i ricoveri del 54%, la spesa per la specialistica (esami, visite, radiologia, ecc.) del 37%. Peraltro, si rileva che l'età media della popolazione straniera con diabete è di quasi 20 anni inferiore a quella della popolazione italiana.

Per quanto riguarda i farmaci impiegati, si rilevano (Tab. 23.V) percentuali d'uso largamente simili a quanto si osserva nella popolazione italiana. L'utilizzo delle tre classi di farmaci (insuline, ipoglicemizzanti orali, insuline + ipoglicemizzanti orali) risulta lievemente diversa; in particolare si nota un trattamento moderatamente più intensivo con tutte le classi di farmaci nella popolazione di 35-49 anni. In questa stessa classe di età si nota un minor uso di insulina ma una maggiore tendenza alla terapia combinata con insulina + ipoglicemizzanti orali. In generale, il numero di pezzi per paziente è largamente inferiore a quello osservato negli italiani. Questo fenomeno indica un sottotrattamento della popolazione straniera, non solo imputabile al sistema sanitario, ma anche riferito alla più giovane età, a una mancata compliance al trattamento, alle visite e alle prescrizioni da parte degli stranieri, unitamente a una marcata mobilità geografica che aumenta il numero delle persone tracciate per periodi inferiori all'anno.

Questo fenomeno si riflette anche sull'uso degli altri farmaci (Tab. 23.VI), con particolare riferimento ai farmaci del sistema cardiovascolare e della dislipidemia. Un ruolo importante è certamente giocato dalla giovane età, che rende meno importante il rischio cardiovascolare.

■ RICOVERI OSPEDALIERI

Un numero molto elevato di stranieri con diabete risulta ricoverato per il DRG 250.0 – Diabete mellito (Tab. 23.VII). Si tratta, nella maggior parte dei casi, di ricoveri impropri, verosimilmente motivati

Tab. 23.V I 15 farmaci più usati nel trattamento del diabete nella popolazione straniera.

ATC	Principio attivo	Stranieri			Italiani		
		Trattati	% trattati	Pezzi per trattato	Trattati	% trattati	Pezzi per trattato
A10BA02	Metformina	6089	58,6	10,61	200.592	54,6	12,62
A10BD02	Metformina e sulfonamidi	1670	16,1	12,07	77.880	21,2	14,51
A10BB12	Glimepiride	1285	12,4	8,61	44.889	12,2	9,85
A10BB09	Gliclazide	1253	12,1	7,48	44.123	12	8,92
A10AE04	Insulina glargine	1110	10,7	4,55	33.589	9,1	4,55
A10AB04	Insulina lispro (rapida)	941	9,1	5,91	26.978	7,3	6,95
A10AB05	Insulina aspart (rapida)	857	8,3	5,99	22.946	6,2	6,62
A10BX02	Repaglinide	656	6,3	7	36.194	9,8	7,49
A10AD05	Insulina aspart (mix)	360	3,5	5,79	9.953	2,7	5,32
A10AC04	Insulina lispro (basale)	352	3,4	2,95	6.961	1,9	3,38
A10AE05	Insulina determir	326	3,1	4,29	9.281	2,5	4,59
A10BD05	Metformina e pioglitazone	320	3,1	6,23	8.667	2,4	6,8
A10AB01	Insulina umana	316	3	7,01	13.039	3,5	7,42
A10AB06	Insulina glulisina	285	2,7	5,79	7.363	2	6,44
A10AD04	Insulina lispro (mix)	222	2,1	4,66	6.686	1,8	5,45

Tab. 23.VI Altri farmaci a maggior frequenza d'impiego negli stranieri.

Rank	Categoria farmaco	Stranieri			Italiani		
		Trattati	% trattati	Pezzi per trattato	Trattati	% trattati	Pezzi per trattato
1	Sistema cardiovascolare	4686	45,4	20,1	291.324	79,3	30,7
2	Antibiotici	4534	43,9	3,4	196.765	53,5	5,1
3	Antinfiammatori	3452	33,5	3,4	153.711	41,8	3,5
4	Dislipidemia	3249	31,5	10,2	178.622	48,6	12,2
5	Antiacidi-antiulcera	3091	30	9,5	170.379	46,4	14,8
6	Antiaggreganti	1898	18,4	8,9	167.891	45,7	10,1
7	Sistema neurologico	1289	12,5	7,2	85.922	23,4	10,3
8	Antiasmatici	1084	10,5	5,5	65.698	17,9	6,3
9	Cortisonici	913	8,8	4,6	42.197	11,5	4,3
10	Terapia tiroidea	535	5,2	6,4	32.949	9	6,4

Tab. 23.VII Le prime 15 cause di ricovero negli stranieri con diabete.

Rank	Diagnosi	Descrizione	Stranieri		Italiani	
			% ricoveri	Giorni medi di degenza per ricovero	% ricoveri	Giorni medi di degenza per ricovero
1	250	Diabete mellito	17,9	9	7,8	11
2	648	Altre condizioni morbose complicanti la gravidanza	6,9	7	0,8	4
3	650	Parto normale	6,2	4	1,0	3
4	410	Infarto miocardico acuto	5,2	12	8,4	9
5	518	Altre malattie del polmone	4,5	14	9,2	13
6	574	Colelitiasi	4,1	6	4,1	7
7	585	Insufficienza renale cronica	4,1	13	3,6	9
8	654	Anomalie degli organi e dei tessuti molli della pelvi	4,1	6	0,3	6
9	428	Insufficienza cardiaca (scompenso cardiaco)	3,8	10	18,2	11
10	664	Trauma del perineo e della vulva nel corso del parto	3,1	5	0,3	5
11	434	Occlusione delle arterie cerebrali	2,8	8	5,9	11
12	414	Altre forme di cardiopatia ischemica cronica	2,4	16	5,9	9
13	571	Malattie epatica cronica e cirrosi	2,4	13	1,6	13
14	669	Altre complicazioni del travaglio e del parto	2,4	5	0,3	5
15	491	Bronchite cronica	2,1	7	2,8	13

da difficoltà organizzative. Sono poi molto più frequenti una serie di ricoveri per problemi legati alla gravidanza e al parto, mentre risultano meno frequenti i ricoveri per problemi cardiovascolari, come atteso dalla più giovane età. Per tutti i ricoveri si ritrovano tempi medi di degenza più prolungati, anch'essi probabile espressione di difficoltà organizzativo-logistiche.

Per quanto riguarda il costo dei ricoveri, in generale il costo per trattato risulta inferiore nella popolazione straniera, a basso numero di comorbidità per la più giovano età, con l'unica eccezione dei ricoveri per malattie polmonari, il cui costo risulta di circa € 1000 superiore nella popolazione straniera. Sarebbe interessante verificare quanti di questi ricoveri sono imputabili alla TBC, certamente più comune nella popolazione immigrata rispetto alla popolazione italiana.

■ PRESTAZIONI SPECIALISTICHE (VISITE, LABORATORIO, RADIOLOGIA, ECC.)

Anche per le prestazioni specialistiche (Tab. 23.VIII), la popolazione straniera con diabete risulta caratterizzata da una minor numero di soggetti che ricorrono a tali prestazioni, nonché da un ridotto numero di prestazioni per trattato. La riduzione riguarda particolarmente le prestazioni a più alta incidenza di spesa (RM, TC, radiologia/scintigrafia).

Tab. 23.VIII Prestazioni specialistiche nella popolazione straniera con diabete.

Tipo di prestazione	Stranieri		Italiani	
	% utilizzatori	N. medio prestazioni per utilizzatore	% utilizzatori	N. medio prestazioni per utilizzatore
Laboratorio	77,6	28,8	87,5	36,1
Visita	69,5	5,3	78,2	6,7
Eco	30,4	1,9	42,1	1,9
Radiografia/scintigrafia	21,7	2,0	31,6	2,4
Riabilitazione	15,2	2,0	13,1	3,1
Intervento	14,4	5,6	20,2	5,6
Trattamento	11,8	3,9	12,7	7,4
TC	5,0	1,7	9,6	1,7
RM	4,2	1,4	6,6	1,3
Altra diagnostica per immagini	4,1	1,2	5,4	1,3
Mammografia	3,8	1,1	7,5	1,0
Biopsia	2,6	4,8	5,6	5,4

CONCLUSIONI

Da quanto derivato dall'Osservatorio ARNO, pur con i limiti derivati dai dati amministrativi, suggerisce alcuni spunti interessanti sotto il profilo assistenziale, anche in rapporto a una numerosità campionaria molto significativa. Il primo dato evidenzia la giovane età degli stranieri con diabete, la bassa prevalenza totale della malattia, ma anche la variabilità nella prevalenza di diabete in rapporto al Paese di nascita o di cittadinanza. Questa variabilità non è probabilmente soltanto espressione delle differenze d'età, ma riflette anche una differente suscettibilità genetica nei confronti delle modificazioni delle abitudini alimentari. L'altissima prevalenza del diabete nella coorte del Bangladesh, India e Pakistan e per contro la bassa prevalenza nelle coorti dei Paesi dell'Europa orientale non trova infatti giustificazione nelle differenze d'età.

Dati analoghi sono riportati nella coorte filippina, studiata a Roma, ove in 335 soggetti di relativamente recente immigrazione in Italia (media, 13 anni), ove è stata documentata un'alta prevalenza di obesità addominale (52,5%), di alterata glicemia a digiuno (13,1%) o diabete (18,5%), a fronte di un diabete noto soltanto nel 6% dei casi[22]. La durata della residenza in Italia correlava con le modificazioni delle abitudini alimentari e con l'aumento di peso.

Analisi più approfondite con la tecnica del caso-controllo possono gettare una luce più chiara sul diabete negli stranieri nella realtà Italiana, eliminando le differenze d'età. Per certo, il profilo assistenziale degli immigrati regolari in Italia rimane largamente assimilabile a quanto il SSN offre alla popolazione Italiana. È una conclusione positiva, in tempi difficili per l'assistenza alle malattie croniche nel nostro Paese. Sfugge purtroppo, ai dati amministrativi raccolti nell'Osservatorio ARNO Diabete, il destino sanitario della coorte di immigrazione irregolare in Italia, cui spesso occorre dare assistenza per il precipitare di situazioni a rischio di vita.

BIBLIOGRAFIA

1. Costa G, Spadea T, Cardano M (a cura di). Diseguaglianze di salute in Italia. Epidemiol Prev 2004;28(3 Suppl):i-ix, 1-161.
2. Brown AF, Ettner SL, Piette J, *et al*. Scocioeconomic poision and health among persons with diabetes mellitus: a conceptual frame work and review of the literautre. Epidemiol Rev 2004;26:63-77.
3. Espelt A, Borrell C, Roskam J, *et al*. Socioeconomic inequalities in diabetes mellitus across Europe at the beginning of the 21st century. Diabetologia 2008;51:1971-9.
4. Agardh E, Allebeck P, Hallqvist J, *et al*. Type 2 diabetes incidence and socio-economic position: a systematic review and meta-analysis. Int J Epidemiol 2011;40:804-18.
5. Vannoni F, Landriscina T, Gargiulo L, *et al*. Le diseguaglianze sociali negli stili di vita. In: Osservatorio Nazionale sulla Salute nelle Regioni Italiane. Roma: Rapporto Osservasalute; 2007. p.66-8.
6. Mamo C, Landriscina T, Vannoni F, *et al.* L'Indagine e il Piano Nazionale di Prevenzione: spunti per la definizione di target. Quaderno di Monitor 2008;22(Suppl 3):143-60.
7. Devaux M, Sassi F. Social inequalities in obesity and overweight in 11 OECD countries. Eur J Public Health. 2011 Jun 6.
8. PASSI - Istituto Superiore di Sanità. Diseguaglianze sociali e salute – Rapporto nazionale 2007-2009. Istituto Superiore di Sanità, Roma, Agosto 2011.
9. Sacerdote C, Ricceri F, Vineis P, *et al.,* and InterAct consortium researchers. Titolo di studio e rischio di incidenza di diabete di tipo 2 nella coorte di EPIC Europa: lo studio InterAct. Atti del XXXV Congresso Annuale dell'Associazione Italiana di Epidemiologia: p. 75 (CD); Torino, 7-9 novembre 2011.
10. Mamo C, Maggini M, Gnavi R, *et al*. Inequalities in management of diabetes: from epidemiology to organizational models in Italy. EUROEPI2010 Epidemiology and Public Health in an Evolving Europe; Firenze 6-9 November 2010. Epidemiol Prev 2010;34(Suppl 1):113.
11. http://www.epicentro.iss.it/passi/
12. Gnavi R, Karaghiosoff L, Costa G, *et al*. Socioeconomic differences in the prevalence of diabetes in Italy: The population-based Turin study. Nutr Metab Cardiovasc Dis 2008;18:678-82.
13. Giorda C, Petrelli A, Gnavi R and the Regional Board for Diabetes Care of Piemonte. The impact of second-level specialised care on hospitalisation among persons with diabetes: a multilevel population based study. Diabetic Medicine 2006;23:377-83.
14. Gnavi R, Picariello R, Karaghiosoff L, *et al*. Determinants of quality in diabetes care process: the population based Torino study. Diabetes Care 2009;32:1980-5.
15. Gnavi R, Petrelli A, Demaria M, *et al*. Mortality and educational level among diabetic and non-diabetic people in the Turin Longitudinal Study: a 9 year follow-up. Int J Epidemiol 2004;33:864-71.
16. Gnavi R, Canova C, Picariello R, *et al*. Mortality, incidence of cardiovascular diseases, and educational level among the diabetic and non-diabetic populations in two large Italian cities. Diabetes Res Clin Pract 2011;92:205-12.
17. Fano V, Miceli M, Pezzotti P, *et al*. Ricorso alle prestazioni specialistiche e ambulatoriali di una coorte di diabetici residenti nella ASL Roma D (periodo 2008-2009). Atti del XXXIV Congresso Annuale dell'Associazione Italiana di Epidemiologia; Firenze 6-9 Novembr 2010. Epidemiol Prev 2010;34(Suppl 1):193.
18. Fano V, Bontempi K, Pezzotti P, *et al*. Ruolo dei fattori socioeconomici su mortalità e ospedalizzazione in una coorte di pazienti diabetici residenti nella ASL RMD. Atti del XXXV Congresso Annuale dell'Associazione Italiana di Epidemiologia. p.75-76 (CD); Torino, 7-9 novembre 2011.
19. Istituto Centrale di Statistica (http://demo.istat.it/str2010/index.html).
20. Dossier Caritas Migrantes 2011 (http://www.migrantes.it/).
21. Osservatorio ARNO-Diabete. Il profilo assistenziale della popolazione con diabete. Rapporto 2011 – Collana Rapporti ARNO - Volume XVII (http://osserrvatorioarno.cineca.org).
22. Vespasiani Gentilucci U, Picardi A, Manfrini S, *et al*. Westernization of the Filipino population resident in Rome: obesity, diabetes and hypertension. Diabetes Metab Res Rev 2008;24:364-70.

FINITO DI STAMPARE
MAGGIO 2012
EDIZIONI MINERVA MEDICA
STABILIMENTO DI SALUZZO
C.SO IV NOVEMBRE 29/31