

Subito News

Cari lettori,

Inizia da questo numero una nuova rubrica "SUBITO! news" dedicata a studi clinici, review, consensus e metanalisi che supportano il messaggio del Grande Progetto della Diabetologia Italiana "SUBITO!", vale a dire il controllo precoce e ottimale della glicemia, della pressione arteriosa, dei lipidi e degli altri fattori di rischio cardiovascolari.

Il controllo precoce e il raggiungimento dei target terapeutici sono una vera e propria *assicurazione sulla vita futura* delle persone con Diabete. Questi obiettivi vanno perseguiti e mantenuti nel tempo vincendo l'inerzia terapeutica e scegliendo le strategie migliori per ottenerli.

In collaborazione con Maria Franca Mulas (Oristano), Nino Di Benedetto (Messina), Clemente Genaro (Napoli), presenteremo in ogni numero di questo Giornale una breve sintesi delle pubblicazioni recenti selezionate dalle principali riviste scientifiche di riferimento per i diabetologi, rispondenti alla filosofia di SUBITO!

Questa nuova Rubrica si affianca all'invio delle "Subito News", brevi comunicazioni inviate per mail a tutti i Soci AMD con periodicità bimestrale, che è appena iniziata.

Buona lettura

Valeria Manicardi

Dipartimento di Medicina
Ospedale di Montecchio, AUS Reggio Emilia

Spunti di riflessione per uno screening efficace e una prevenzione da fare "SUBITO"

A cura di Maria Franca Mulas
UO Diabetologia e malattie Metaboliche
Ospedale San Martino, Oristano



Una ricerca del gruppo di Richard Kahn pubblicata online www.thelancet.com sul The Lancet del 30 marzo 2010, mostra che nella popolazione degli Stati Uniti, lo screening per il diabete tipo 2 risulta economicamente efficace quando è iniziato tra i 30 e i 45 anni e ripetuto ogni 3-5 anni. Nonostante il grande impatto economico della malattia diabetica e la peculiarità di un lungo periodo asintomatico prima della diagnosi, non sono disponibili attualmente studi clinici che abbiano valutato i potenziali benefici di uno screening a varie età della vita e a differenti intervalli di tempo, con lo scopo di individuare precocemente nuovi casi di diabete tipo 2.

Khan e collaboratori, utilizzando un modello matematico integrato e dati clinici di un campione di popolazione rappresentativo degli USA, hanno creato un database campione di 325.000 persone non affette da diabete di età compresa tra 30 e 45 anni senza diabete.

Sono stati calcolati gli effetti di ogni strategia di screening per valutare l'incidenza di diabete, infarto miocardico, ictus e complicanze microvascolari, oltre alla qualità della vita, costi generali e costo aggiustato per qualità di vita/anno QALY. Il modello di "Archimede" utilizzato da Richard Kahn, David Eddy autore di un recente articolo nel [Wired magazine](http://www.wired.com/magazine/2009/11/ff_ar): http://www.wired.com/magazine/2009/11/ff_ar

chimed e collaboratori è un sofisticato modello di simulazione che, attraverso una integrazione di metodi avanzati di matematica e informatica con dati specifici di popolazione, si avvale di algoritmi che identificano modelli di simulazione dei reali processi fisiologici e patologici quali il diabete e le sue complicanze. Il modello matematico è stato utilizzato per confrontare 8 strategie di screening per il diabete tipo 2, rispetto al controllo.

Risultati. Dai risultati dello studio emerge che tutte le 8 strategie di screening adottate hanno ridotto il tempo che trascorre prima della diagnosi di diabete rispetto alla comparsa dei sintomi.

Dopo 50 anni di follow-up le strategie di screening adottate hanno ridotto il numero simulato di infarti del miocardio, prevenzioni di 3-9 eventi per 1000 persone screenate, di complicanze micro vascolari e di morte. Nessun effetto è stato riscontrato per quanto riguarda il numero di eventi di stroke. Tutte le strategie sono associate con una riduzione dei casi di cecità e di amputazione, mentre non si registra alcun effetto sulle complicanze renali. Gli alti costi per QALY che hanno caratterizzato 5 delle strategie adottate si sono ridotti quando lo screening è stato associato a quello per l'ipertensione e per i lipidi. I costi sono risultati molto elevati sia per lo screening iniziato a 45 anni di età con ripetizione annuale, che per lo screening iniziato a 60 anni di età e ripetuto ogni 3 anni, raggiungendo il costo più elevato quando se a 30 anni di età e ripetuto ogni 6 mesi.

Ogni strategia di screening adottata ha determinato una diagnosi più precoce mediamente oscillante tra 1,8 anni a partire da 60 anni, ogni 3 anni e 7,8 anni. La maggiore frequenza dello screening non migliora gli esiti a lungo termine.

Sulla base dei risultati gli autori concludono con la raccomandazione di iniziare lo screening tra i 30 e i 45 anni e di ripeterlo ogni 3-5 anni. Il costo per QALY potrebbe essere ridotto se lo screening per il diabete viene combinato

con quello per altre patologie come ipertensione arteriosa e test per lipidi.

Conclusioni. Gli autori ammettono che per confermare i risultati è necessario un trial clinico ma riconoscono la difficoltà di realizzazione concreta anche per le difficoltà di realizzare un follow-up di 50 anni in una coorte di 325.000 persone ed il fondato rischio di non evidenziare alcuna differenza tra differenti strategie. Pertanto il solo modo di analizzare gli effetti della sequenza di screening per il diabete tipo 2 rimane il modello matematico. In un commento pubblicato su The Lancet il 17 aprile 2010, il dott Guy Rutten dell' University Medical Center Utrecht, Julius Center for Health Sciences Primary Care, Utrecht Netherlands,

puntualizza che i risultati dello studio descritto nel lavoro di Kahn et al su una popolazione degli Stati Uniti, sono difficilmente applicabili alle popolazioni europee o asiatiche, considerate le differenti origini etniche e la diversa organizzazione del Sistema Sanitario e sottolinea come "Ulteriori analisi di popolazione o di sistemi sanitari diversi da quello americano potrebbero essere utili per un applicazione del modello di Archimede nella costruzione di linee guida per la prevenzione del diabete anche in altre popolazioni" Bibliografia Eddy

Messaggio chiave. Attivare uno screening del diabete tra la popolazione normale è utile, è cost-effective, può ridurre le complicanze micro, macrovascolari e la mortalità.

La Metformina? Meglio SUBITO!

A cura di Valeria Manicardi
Dipartimento di Medicina Ospedale
di Montecchio, AUS Reggio Emilia



Messaggio chiave: La Metformina
nel Diabete di Tipo2 : meglio SUBITO!

Lo studio pubblicato su *Diabetes Care* il 33 marzo 2010 a cura di Gregory A. Nichols, Portland, Oregon, "Secondary Failure of Metformin Monotherapy in Clinical Practice" affronta il tema della secondary failure alla Metformina, utilizzata come primo farmaco nel Diabete Tipo 2 in una vasta popolazione del mondo reale. Obiettivo dello studio è valutare la "durability" della risposta alla metformina in monoterapia all'inizio della storia di malattia in una vasta popolazione non selezionata e di individuare i fattori che ne condizionano eventualmente la secondary failure.

Con un disegno di coorte osservazionale, sono stati identificati 3388 Diabetici Tipo 2 che hanno iniziato la Metformina in monoterapia come primo farmaco tra il gennaio 2004 e il dicembre 2006; da questo campione sono stati selezionati coloro che hanno avuto una risposta ottimale, cioè HbA1c < a 7%, mentre sono stati eliminati coloro che non hanno raggiunto il goal standard di HbA1c. Le variabili prese in considerazione sono state età e durata del diabete all'inizio del trattamento con Metformina, HbA1c, BMi, l'assetto lipidico, valori pressori e filtrato glomerulare all'inizio del trattamento con Metformina.

La secondary failure alla metformina è stata definita come:
1 - aggiunta (o sostituzione) di un altro ipoglicemizzante orale o

2 - un valore confermato di HbA1c =>a 7,5%.

Dei 1799 diabetici tipo 2 entrati nello studio il 42% (n° 748 pazienti) sono andati incontro a secondary failure tra il 2° e il 5° anno di follow-up, con una frequenza del 17% per anno, mentre 1051 pazienti non hanno avuto failure. L'analisi della durata della efficacia della metformina è stata calcolata misurando il tempo dal primo valore di HbA1c < a 7%, fino alla failure valutata a fine osservazione. Il modello di regressione logistica è stato applicato alle variabili in esame simultaneamente, per valutarne il con-

tributo indipendente alla failure. L'età più giovane (57,7 vs 59,2 anni), ma la durata di malattia più lunga (26,5 vs 21,4 mesi) e l'HbA1c più elevata (8,2 vs 7,9%) caratterizzano il gruppo andato incontro a secondary failure alla metformina, in media dopo 16,9 mesi di trattamento. Il gruppo che non è andato in failure è stato seguito per 27,6 mesi. Dei 748 pazienti in failure il 70% ha avuto valori di HbA1c > a 7,5% e il 30% ha aggiunto un secondo farmaco.

C'è una grande variabilità nel tempo intercorso tra la diagnosi e l'inizio della terapia con Metformina: nel 40% dei pazienti la Metformina è stata iniziata entro 3 mesi dalla diagnosi, ma nel 25% dei pazienti è stata iniziata dopo 36 mesi e oltre.

Così come c'è una grande variabilità di valori di HbA1c all'inizio della terapia con Metformina: il 27% dei pazienti ha iniziato la Metformina con valori di HbA1c < a 7%, mentre il 23% l'ha iniziata con valori => a 9%

I risultati più interessanti sono:

1. La secondary failure è stata significativamente meno frequente nel gruppo che ha iniziato la metformina precocemente (< 3 mesi) (p<0,001)
2. La secondary failure è stata significativamente più lenta nei soggetti che hanno iniziato la Metformina con HbA1c più bassa (<7%) (p<0,001)
3. L'analisi multivariata identifica 3 variabili indipendenti (su 20 prese in esame) come predittive di secondary failure alla metformina: l'età più giovane, la maggiore durata di malattia e l'HbA1c più elevata all'inizio del trattamento.
4. Confrontati con il gruppo che ha iniziato la Metformina entro 3 mesi dalla diagnosi, chi l'ha iniziata tra il 4° e l'11° mese ha un OR di 1,56 e chi l'ha iniziata dopo 36 mesi e oltre ha un OR di 2,2. In altre parole i Diabetici tipo 2 che hanno iniziato Metformina in monoterapia entro 3 mesi dalla diagnosi sono andati incontro a failure nel 12,2 % ogni anno, vs il 17,8 e il 21,9 % all'anno dei due gruppi che hanno iniziato il trattamento più tardi.
5. Analogamente, il gruppo di pazienti che ha iniziato la metformina con valori di HbA1c < 7% ha avuto una failure del 12,3% all'anno, contro il 17,8 e il 19,4% dei gruppi con HbA1c più alta all'inizio della terapia (8-8,9%; =>9%)

Conclusioni. Lo studio osservazionale, condotto in una popolazione non selezionata di Diabetici Tipo 2, dimostra che chi inizia il trattamento con metformina in monoterapia entro tre mesi dalla diagnosi ottiene una significativa