

ARTICOLO ORIGINALE

Profili assistenziali nei soggetti con diabete mellito di tipo 1 e di tipo 2 in relazione al rischio cardiovascolare

Patterns of care of subjects with type 1 and type 2 diabetes according to their cardiovascular risk

B. Pintaudi¹, A. Scatena¹, G. Piscitelli¹, V. Frison¹, S. Corrao¹, V. Manicardi², G. Graziano³, M.C. Rossi³, M. Gallo¹, D. Mannino⁴, P. Di Bartolo⁵, A. Nicolucci³

¹ Gruppo di Lavoro AMD Real World Evidence; ² Coordinatore Annali AMD; ³ CORESEARCH Center for Outcomes Research and Clinical Epidemiology; ⁴ Presidente Fondazione AMD; ⁵ Presidente AMD.

Corresponding author: basilio.pintaudi@ospedaleniguarda.it

Abstract

AIM OF THE STUDY To explore the distribution by cardiovascular risk groups according to the classification promoted by the ESC (European Society of Cardiology) of subjects with type 1 (T1D) and type 2 (T2D) diabetes cared for by Italian diabetologists and to describe the quality indicators of care, with particular regard to cardiovascular risk factors.

DESIGN AND METHODS The study is based on data extracted from electronic medical records of patients treated at the 258 diabetes centers participating in the Annals AMD initiative and active in the year 2018. Patients with T1D or T2D were stratified by cardiovascular risk, in accordance with the recent ESC guidelines. General descriptive indicators and measures of intermediate outcomes, intensity/appropriateness of pharmacological treatment for diabetes and cardiovascular risk factors, presence of other complications and overall quality of care were evaluated.

RESULTS Overall, 29,368 adults with T1D and 473,740 subjects with T2D were evaluated. Among subjects with T1D: 64.7% were at very high cardiovascular risk, 28.5% at high risk and the remaining 6.8% at moderate risk. Among subjects with T1D at very high-risk: 54.7% had retinopathy, 29.0% had albuminuria, 7.3% had a history of major cardiovascular event, 47.3% had organ damage, 48.9% had three or more risk factors, and 70.6% had a diabetes duration of over 20 years. Among subjects with T2D: 78.5% were at very high cardiovascular risk, 20.9% at high risk and the remaining 0.6% at moderate risk. Among those with T2D at very high risk: 39.0% had organ damage, 89.1% had three or more risk factors, 18.7% had a previous major cardiovascular event, 26.4% had retinopathy, 39.5% had albuminuria. With regard to the glucose-lowering drugs: the use of DPPIV-i increased markedly as cardiovascular risk increased; the use of secretagogues also increased and, although within



OPEN
ACCESS



PEER-
REVIEWED

Citation B. Pintaudi, A. Scatena, G. Piscitelli, V. Frison, S. Corrao, V. Manicardi, G. Graziano, M.C. Rossi, D. Mannino, P. Di Bartolo, A. Nicolucci (2020). Patterns of care of subjects with type 1 and type 2 diabetes according to their cardiovascular risk. *JAMD* Vol. 23/4

DOI 10.36171/jamd.20.23.4.12

Editor Luca Monge, Associazione Medici Diabetologi, Italy

Received December, 2020

Accepted December, 2020

Published December, 2020

Copyright © 2020 Pintaudi et al. This is an open access article edited by [AMD](#), published by [Idelson Gnocchi](#), distributed under the terms of the [Creative Commons Attribution License](#), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

Data Availability Statement All relevant data are within the paper and its Supporting Information files.

Funding The Authors received no specific funding for this work.

Competing interest The Authors declare no

low percentages, also the use of GLP1-RA tended to increase. The use of SGLT2-i is also still limited, and only slightly higher in subjects with very high cardiovascular risk. In both types of diabetes, the overall quality of care, as summarized by the Q score values, tended to be lower as the level of cardiovascular risk increased.

CONCLUSIONS The analysis of a large population such as that of the AMD Annals database allowed to highlight the characteristics and quality indicators of care of subjects with T1D and T2D in relation to cardiovascular risk classes. A large proportion of subjects appear to be at high or very high risk. Glucose-lowering drug therapies seem not to be adequately used with respect to the potential advantages in terms of reduction of cardiovascular risk of some drug categories (GLP1-RA and SGLT2-i) and, conversely, with respect to the potential risks related to the use of other pharmacological classes (sulfonylureas). Several actions are necessary to optimize care and improve the quality of care for both subjects with T1D and T2D.

KEYWORDS type 1 diabetes; type 2 diabetes; cardiovascular risk; quality indicators of care.

Riassunto

SCOPO DELLO STUDIO Esplorare la distribuzione per fasce di rischio cardiovascolare secondo la classificazione promossa dalla ESC (European Society of Cardiology) dei soggetti con diabete mellito di tipo 1 (DM1) e di tipo 2 (DM2) assistiti presso le diabetologie italiane e descriverne gli indicatori di qualità dell'assistenza, con particolare riguardo ai fattori di rischio cardiovascolare.

DISEGNO E METODI Lo studio si basa sui dati estratti dalle cartelle cliniche elettroniche dei pazienti assistiti presso le 258 strutture diabetologiche partecipanti all'iniziativa Annali AMD e attivi nell'anno 2018. I pazienti con DM1 o DM2 sono stati stratificati in base al rischio cardiovascolare, in conformità alle recenti linee guida della Società Europea di Cardiologia (ESC). Sono stati valutati ai fini dell'analisi gli indicatori descrittivi generali e misure di esito intermedio, di intensità/appropriatezza del trattamento farmacologico per il diabete e per i fattori di rischio cardiovascolare, presenza di altre complicanze e qualità di cura complessiva.

RISULTATI Complessivamente, sono stati valutati 29.368 adulti con DM1 e 473.740 soggetti con DM2. Fra i soggetti con DM1: il 64,7% è risultato a rischio cardiovascolare molto alto, il 28,5% a rischio alto e il restante 6,8% a rischio moderato. Fra i soggetti con DM1 a rischio molto elevato: il 54,7% risultava affetto da retinopatia, il 29,0% da albuminuria, il 7,3% presentava una storia di evento cardiovascolare maggiore, il 47,3% presentava un danno d'organo, il 48,9% aveva tre o più fattori di rischio e il 70,6% aveva una durata del diabete di oltre 20 anni. Fra i soggetti con DM2: il 78,5% è risultato a rischio cardiovascolare molto alto, il 20,9% a rischio alto e il restante 0,6% a rischio moderato. Fra i soggetti con DM2 a rischio molto elevato: il 39,0% presentava un danno d'organo, l'89,1% aveva tre o più fattori di rischio, il 18,7% presenta un pregresso evento cardiovascolare maggiore, il 26,4% presenta una retinopatia, il 39,5% presenta albuminuria. Per quanto riguarda i farmaci antiiperglicemici utilizzati: l'uso dei DPPIV-i aumenta marcatamente all'aumentare del rischio cardiovascolare; aumenta anche l'uso di farmaci secretagoghi e, sebbene entro percentuali comunque basse, anche di GLP1-RA. L'impiego di SGLT2-i risulta anch'esso ancora limitato, e solo lievemente superiore nei soggetti a rischio cardiovascolare molto elevato. In entrambi i tipi di diabete la qualità complessiva delle cure, espressa dai valori di score Q, tende ad essere più bassa all'aumentare del livello di rischio cardiovascolare.

CONCLUSIONI L'analisi di una popolazione vasta come quella del database Annali AMD ha permesso di evidenziare quali siano le caratteristiche e gli indicatori di qualità dell'assistenza dei soggetti affetti da DM1 e DM2 in relazione alle classi di rischio cardiovascolare. Una grande quota di soggetti risulta essere a rischio alto o molto alto. Le terapie farmacologiche anti-iperglicemizzanti sembrano non essere adeguatamente utilizzate rispetto ai potenziali vantaggi in termini di riduzione del rischio cardiovascolare di alcune categorie di farmaci (GLP1-RA e SGLT2-i) e, viceversa, rispetto ai potenziali rischi correlati all'uso di altre classi farmacologiche (sulfaniluree). Diverse azioni sono necessarie per ottimizzare i profili di cura e migliorare la qualità dell'assistenza sia dei soggetti affetti da DM1 che da DM2.

PAROLE CHIAVE diabete tipo 1; diabete tipo 2; rischio cardiovascolare; indicatori di qualità dell'assistenza.

Introduzione

È noto che il diabete di tipo 2 (DM2) è associato ad un aumento della morbilità e mortalità cardiovascolare⁽¹⁾. I pazienti con DM2 hanno un aumento da due a quattro volte del rischio di malattia coronarica e di ictus ischemico e un aumento della mortalità da 1,5 a 3,6 volte⁽¹⁾. Il DM2 è anche un importante fattore di rischio per insufficienza cardiaca, insufficienza arteriosa periferica e complicanze microvascolari, con impatto negativo sulla qualità e l'aspettativa di vita. È stimato che, in generale, i pazienti con diabete hanno una riduzione della aspettativa di vita di circa 4-8 anni, rispetto agli individui senza diabete⁽²⁾. Il rischio di malattia cardiovascolare è aumentato anche nei soggetti con DM1, ed è tanto maggiore quanto più precoce è l'insorgenza del diabete. Dati del Registro Nazionale Svedese del Diabete documentano infatti che, rispetto a controlli senza diabete, il rischio di morte cardiovascolare è 3,6 volte superiore se la diagnosi di DM1 è stata posta fra i 26 e i 30 anni, mentre è di 7,4 volte maggiore se l'insorgenza del DM1 è avvenuta nei primi 10 anni di vita⁽³⁾. Sebbene i grandi progressi nella prevenzione e terapia abbiano determinato riduzioni rilevanti della mortalità cardiovascolare correlata al diabete, la morbilità e la mortalità cardiovascolare rimangono ancora elevate nella maggior parte dei pazienti con diabete. Considerando il numero crescente di sopravvissuti ad eventi cardiovascolari e l'epidemia globale di DM2, si prevede che aumenterà il numero di pazienti con DM2 a rischio cardiovascolare più elevato, ponendo una grande sfida per i sistemi sanitari di tutto il mondo. Pertanto, urge la implementazione di strategie costo-efficaci per la riduzione del rischio cardiovascolare in questa popolazione⁽⁴⁾. Il diabete è stato a lungo considerato un "equivalente del rischio cardiovascolare". Questa affermazione si basava sui risultati di uno studio finlandese⁽⁵⁾, in cui i pazienti con DM2 senza malattia coronarica (CHD) mostravano una mortalità coronarica simile a quella dei pazienti non diabetici che avevano avuto un precedente evento coronarico. Il diabete aumenta anche i tassi di mortalità coronarica conferendo al paziente una prognosi peggiore dopo aver avuto il primo evento di malattia coronarica⁽⁶⁾. Questi argomenti hanno portato in passato a raccomandare che i pazienti diabetici fossero trattati come una categoria separata ad alto rischio, senza necessità di stratificazione⁽⁷⁾.

Tuttavia, evidenze recenti indicano che il rischio di CHD nel DM2 non è universalmente simile al rischio di pazienti con precedente malattia cardiovascola-

re, ma è altamente eterogeneo. Una metanalisi di 13 studi epidemiologici, tra cui 45.108 pazienti con e senza diabete, ha osservato che, nel DM2 senza CHD precedente, il rischio di CHD era inferiore del 43% rispetto a quello degli individui senza diabete con un precedente infarto del miocardio⁽⁸⁾. In una grande coorte di popolazione⁽⁹⁾ che includeva 1.586.061 adulti di età compresa tra 30 e 90 anni, seguiti per 10 anni, il rischio di coronaropatia era molto più basso tra i soggetti con DM2 senza CHD rispetto ai pazienti con CHD senza diabete: HR: 1,70 (IC 95% 1,66-1,74) vs. 2,80 (IC 95% 2,70-2,85).

In un'altra meta-analisi di studi osservazionali su pazienti con DM2⁽¹⁰⁾, il rischio cardiovascolare è stato valutato attraverso lo score del calcio coronarico (CAC) al basale. Gli autori hanno riscontrato una prevalenza del 28,5% dei pazienti con punteggio CAC pari a zero, indicante un tasso di sopravvivenza a 5 anni simile a quello dei pazienti senza diabete⁽¹¹⁾. Pertanto è probabile che esista un sottogruppo con rischio di CHD più basso, in particolare i pazienti di età inferiore ai 40 anni con durata della malattia più breve.

La stratificazione delle persone con diabete in diversi gruppi a differente rischio cardiovascolare consente il riconoscimento di coloro che potrebbero beneficiare maggiormente di una prevenzione cardiovascolare più intensiva. Pertanto, potrebbe essere utile sviluppare strategie razionali per rilevare e trattare in modo più intenso i pazienti a rischio più elevato, mentre può essere ragionevole ed economico utilizzare terapie meno intensive in quelli a rischio cardiovascolare più basso.

Recentemente, le linee guida della Società Europea di Cardiologia (ESC) in collaborazione con la Società Europea per lo Studio del Diabete (EASD)⁽¹²⁾ hanno proposto una stratificazione del rischio cardiovascolare nelle persone con diabete sulla base della presenza di malattia aterosclerotica accertata, di danno d'organo (proteinuria, eGFR <30 ml/min/1,73m², ipertrofia ventricolare sinistra, retinopatia), o di fattori di rischio multipli (età, fumo, obesità, ipertensione, dislipidemia) (Figura 1). La stratificazione prevede la suddivisione delle persone con DM in tre fasce: rischio molto elevato (rischio di evento a 10 anni >10%), rischio elevato (fra 5% e 10%), e rischio moderato (<5%).

La stratificazione proposta ha importanti implicazioni sia sui target terapeutici da raggiungere, che per la scelta del trattamento. Ad esempio, i valori target di colesterolo LDL sono posti a <100 mg/dl in caso di rischio moderato, a <70 mg/dl in caso di rischio elevato e a <55 mg/dl in caso di rischio molto elevato. Sul versante terapeutico, alla luce dei risultati dei trial di safety cardiova-

Very high risk	Patients with DM and established CVD or other target organ damage ^b or three or more major risk factors ^c or early onset T1DM of long duration (>20 years)
High risk	Patients with DM duration ≥10 years without target organ damage plus any other additional risk factor
Moderate risk	Young patients (T1DM aged <35 years or T2DM aged <50 years) with DM duration <10 years, without other risk factors

CV = cardiovascular; CVD = cardiovascular disease; DM = diabetes mellitus; T1DM = type 1 diabetes mellitus; T2DM = type 2 diabetes mellitus.

^aModified from the 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice.²⁷

^bProteinuria, renal impairment defined as eGFR <30 mL/min/1.73 m², left ventricular hypertrophy, or retinopathy.

^cAge, hypertension, dyslipidemia, smoking, obesity.

Figura 1 | Stratificazione del rischio cardiovascolare nelle persone con diabete. Da⁽¹²⁾.

scolare che hanno documentato un importante effetto protettivo cardiovascolare associato all'utilizzo degli SGLT2-i e dei GLP1-RA, le linee guida ESC suggeriscono di utilizzare come prima scelta un farmaco appartenente ad una di queste due classi nel caso di pazienti a rischio alto/molto alto, riservando la metformina ai casi a rischio moderato⁽¹²⁾.

Alla luce delle nuove raccomandazioni, è stata condotta una analisi sul database Annali AMD, con lo scopo di verificare la distribuzione per fasce di rischio cardiovascolare dei soggetti con DM1 e DM2 assistiti presso le diabetologie italiane partecipanti all'iniziativa Annali AMD e di descriverne gli indicatori di qualità dell'assistenza, con particolare riguardo ai fattori di rischio cardiovascolare.

Metodi

Lo studio si basa su dati estratti dalle cartelle cliniche elettroniche dei pazienti assistiti presso le strutture diabetologiche partecipanti all'iniziativa Annali AMD e attivi nell'anno 2018. Il database utilizzato contiene i dati raccolti nel corso della normale pratica clinica da 258 servizi di diabetologia diffusi su tutto il territorio italiano.

Per poter partecipare all'iniziativa, i centri dovevano essere dotati di sistemi informativi (cartella clinica informatizzata) in grado di garantire, oltre alla normale gestione dei pazienti in carico, l'estrazione standardizzata delle informazioni necessarie alla costituzione del File Dati AMD, contenente tutte le informazioni necessarie alla costruzione degli indicatori di qualità dell'assistenza⁽¹³⁾.

I pazienti con DM1 o DM2 sono stati stratificati in base al rischio cardiovascolare, in conformità alle recenti linee guida della Società Europea di Cardiologia (ESC)⁽¹²⁾. Sono stati valutati ai fini dell'analisi gli indicatori descrittivi generali e misure di esito intermedio, di intensità/appropriatezza del trattamento farmacologico per il diabete e per i fattori di rischio cardiovascolare, presenza di altre complicanze e qualità di cura complessiva. Per tutti gli indicatori considerati il denominatore è costituito dai pazienti con almeno una rilevazione di questi parametri durante l'anno indice. In caso uno stesso paziente abbia eseguito più visite nel corso dell'anno indice, per la valutazione degli indicatori di esito intermedio sono state valutate le rilevazioni più recenti.

La valutazione della qualità di cura complessiva è stata effettuata attraverso lo score Q⁽¹⁴⁻¹⁶⁾. Il punteggio viene calcolato a partire da misure di processo ed esito intermedio 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 maggiori. In particolare, il rischio di sviluppare un evento cardiovascolare a 3 anni è maggiore dell'80% nei soggetti con score <15 e del 20% in quelli con score di 20-25, rispetto a quelli con score >25. Tutti i dati sono stati riportati separatamente per DM1 e DM2.

Le caratteristiche socio-demografiche e cliniche e gli indicatori di qualità della cura sono stati espressi come media e deviazione standard (DS) o percentuale e confrontate fra le varie classi di rischio con l'ANOVA o il chi-quadro, rispettivamente per le variabili continue e categoriche. I risultati sono stati calcolati sui valori non mancanti, senza alcuna tecnica di imputazione. È stato considerato significativo un valore di p<0,05. Tutte le analisi sono state condotte con il software SAS (versione 9.4).

Risultati

Complessivamente, sono stati valutati 29.368 adulti con DM1 e 473.740 soggetti con DM2 seguiti da 258 servizi di diabetologia nel corso del 2018.

DIABETE DI TIPO 1 Fra i soggetti con DM1, il 64,7% è risultato a rischio cardiovascolare molto alto, il 28,5% a rischio alto e il restante 6,8% a rischio moderato. Le caratteristiche dei pazienti in base alla fascia di rischio cardiovascolare sono riportate in

Tabella 1. I soggetti a rischio moderato sono risultati marcatamente più giovani, con una breve durata di malattia e con valori di BMI, HbA1c, pressione arteriosa e profilo lipidico significativamente più bassi rispetto agli altri due gruppi. Non emerge una differenza di genere fra le classi di rischio cardiovascolare. Fra i soggetti a rischio molto elevato, il 54,7% risultava affetto da retinopatia, il 29,0% da albuminuria e l'8,6% presentava un filtrato glomerulare <30 ml/min/1,73mq. Complessivamente, il 7,3% dei soggetti a rischio molto elevato presentava una storia di evento cardiovascolare maggiore, il 47,3% presentava un danno d'organo, il 48,9% aveva tre o più fattori di rischio e il 70,6% aveva una durata del diabete di

oltre 20 anni. Fra i soggetti a rischio elevato, il 78,7% presentava almeno un fattore di rischio e il 62,8% una durata del diabete di almeno 10 anni.

Gli indicatori di qualità dell'assistenza in base alla fascia di rischio cardiovascolare sono riportati in tabella 2.

Per tutti gli indicatori di esito intermedio è presente un trend di crescita della quota di inappropriatelyzza al crescere del rischio cardiovascolare. Per quanto riguarda gli indicatori di intensità terapeutica, un mancato utilizzo di farmaci in caso di valori elevati e un inadeguato controllo nonostante il trattamento antiipertensivo e ipolipemizzante risultano evidenti soprattutto fra i soggetti a rischio elevato.

Tabella 1 | Caratteristiche della popolazione con DM1 in relazione al rischio cardiovascolare. I valori rappresentano la media±DS o la percentuale.

CARATTERISTICHE	RISCHIO MODERATO	RISCHIO ELEVATO	RISCHIO MOLTO ELEVATO	P
Numero di soggetti	1987	8381	19000	
Età (anni)	22,4±7,1	38,9±14,3	52,6±14,7	<0,0001
Sesso (% maschi)	55,6	53,6	55,0	0,08
Nuove diagnosi (%)	12,2	3,5	0,9	<0,0001
Durata DM1 (anni)	4,3±2,9	10,9±5,7	27,0±13,5	<0,0001
BMI	22,2±3,2	23,9±3,6	25,4±4,4	<0,0001
Fumo	0,0	25,5	28,8	<0,0001
HbA1c (%)	7,7±1,6	7,7±1,4	7,8±1,2	0,002
Pressione arteriosa (mmHg)				
Sistolica	111,6±12,5	119,5±15,3	129,5±18,9	<0,0001
Diastolica	69,4±8,5	73,2±9,1	74,9±9,7	<0,0001
Colesterolo totale (mg/dl)	163,2±28,0	179,8±33,1	179,3±35,2	<0,0001
Colesterolo LDL (mg/dl)	89,2±20,3	101,8±27,5	100,3±29,6	<0,0001
Colesterolo HDL (mg/dl)	58,6±13,9	61,1±15,4	60,3±15,9	<0,0001
Trigliceridi (mg/dl)	73,6±53,7	81,1±50,9	91,0±58,1	<0,0001
Albuminuria (%)	0,0	0,0	29,0	<0,0001
eGFR <30 ml/min/1,73mq (%)	0,0	0,0	8,6	<0,0001
Trattati con microinfusore (%)	16,4	19,4	17,8	<0,0001
Trattati con antiipertensivi (%)	0	6,4	40,8	<0,0001
Trattati con ipolipemizzanti (%)	0	10,4	45,7	<0,0001
Retinopatia (%)	0,0	0,0	54,7	<0,0001
Non proliferante	0,0	0,0	37,3	
Pre-proliferante	0,0	0,0	3,8	
Proliferante	0,0	0,0	6,3	
Laser-trattata	0,0	0,0	6,3	
Oftalmopatia	0,0	0,0	0,7	
Cecità	0,0	0,0	0,3	
Pregresso infarto del miocardio (%)	0,0	0,0	3,3	<0,0001
Pregresso ictus (%)	0,0	0,0	1,2	<0,0001
Malattia cardiovascolare accertata (%)	0,0	0,0	7,3	<0,0001
Dialisi (%)	0,0	0,0	0,5	<0,0001

Tabella 2 | Indicatori di qualità dell'assistenza nella popolazione con DM1 in relazione al rischio cardiovascolare. I valori rappresentano la media±DS o la percentuale.

CARATTERISTICHE	RISCHIO MODERATO	RISCHIO ELEVATO	RISCHIO MOLTO ELEVATO	P
HbA1c ≤7,0%	38,6	32,6	27,4	<0,0001
HbA1c >8,0%	30,5	33,0	35,1	<0,0001
Pressione arteriosa ≥140/90 mmHg	0,0	13,8	36,1	<0,0001
Colesterolo LDL <100 mg/dl (%)	68,2	50,5	52,8	<0,0001
Colesterolo LDL ≥130 mg/dl (%)	0,0	14,0	15,3	<0,0001
Soggetti con HbA1c ≤7,0%, con C-LDL <100 mg/dl e con PA <140/90 mmHg (%)	26,6	15,2	10,5	<0,0001
BMI ≥30 kg/m ²	0,0	4,8	14,0	<0,0001
Soggetti non trattati con antiipertensivi nonostante valori di PA ≥140/90 mmHg (%)§	n.a.	80,9	46,4	<0,0001
Soggetti con PA≥140/90 mmHg nonostante il trattamento con antiipertensivi (%)§§	n.a.	40,6	46,8	<0,0001
Soggetti non trattati con ipolipemizzanti nonostante valori di C-LDL ≥130 mg/dl (%)*	n.a.	79,4	59,2	<0,0001
Soggetti con C-LDL ≥130 mg/dl nonostante il trattamento con ipolipemizzanti (%)**	n.a.	23,0	13,1	<0,0001
Soggetti con evento CV pregresso (infarto e/o ictus) in terapia antiaggregante piastrinica (%)	n.a.	n.a.	79,3	-
Score Q medio	31,7±6,9	30,4±7,6	27,7±8,8	<0,0001
Soggetti con Score Q < 15 (%)	0,0	1,3	6,0	<0,0001
Soggetti con Score Q > 25 (%)	73,9	67,9	57,2	<0,0001

§ Denominatore rappresentato da tutti i soggetti con PA ≥140/90 mmHg

§§ Denominatore rappresentato da tutti i soggetti trattati con anti-ipertensivi

* Denominatore rappresentato da tutti i soggetti con C-LDL ≥130 mg/dl

** Denominatore rappresentato da tutti i soggetti trattati con ipolipemizzanti

n.a. Non applicabile

Per quanto riguarda infine lo score Q, utilizzato come indice sintetico della qualità dell'assistenza, i valori tendono ad essere più bassi all'aumentare del livello di rischio cardiovascolare.

DIABETE DI TIPO 2 Fra i soggetti con DM2, il 78,5% è risultato a rischio cardiovascolare molto alto, il 20,9% a rischio alto e il restante 0,6% a rischio moderato. Le caratteristiche dei pazienti in base alla fascia di rischio cardiovascolare sono riportate in tabella 3. La quota di soggetti con rischio moderato è risultata molto esigua, ed è caratterizzata da un'età media molto bassa, una breve durata di malattia, con un quarto dei pazienti con nuova diagnosi, e con BMI marcatamente più basso rispetto alle altre fasce di rischio. Non emerge una differenza di genere fra le classi di rischio cardiovascolare. Complessivamente, il 18,7% dei soggetti a rischio molto elevato presentava una storia di evento cardiovascolare maggiore, il 39,0% presentava un danno d'organo, l'89,1% aveva

tre o più fattori di rischio. Fra i soggetti a rischio elevato, il 44,7% aveva una durata del diabete di almeno 10 anni.

Per quanto riguarda i farmaci antiiperglicemici utilizzati, è interessante notare come l'uso dei DPPIV-i aumenti marcatamente all'aumentare del rischio cardiovascolare, sebbene anche per i farmaci secretagoghi si assista ad un trend analogo. Un incremento lineare, sebbene entro percentuali comunque basse, si osserva anche per i GLP1-RA. L'impiego di SGLT2-i risulta anch'esso ancora limitato, e solo lievemente superiore nei soggetti a rischio cardiovascolare molto elevato. Fra i soggetti con rischio molto elevato, il 18,7% presenta un pregresso evento cardiovascolare maggiore, il 26,4% presenta una retinopatia, il 39,5% presenta albuminuria e l'8,8% un eGFR <30 ml/min/mq.

Gli indicatori di qualità dell'assistenza sono riportati in tabella 4. Nella fascia di rischio cardiovascolare molto elevato risulta più bassa la percentuale soggetti con

Tabella 3 | Caratteristiche della popolazione con DM2 in relazione al rischio cardiovascolare. I valori rappresentano la media±DS o la percentuale.

CARATTERISTICHE	RISCHIO MODERATO	RISCHIO ELEVATO	RISCHIO MOLTO ELEVATO	P
Numero di soggetti	2819	98781	372140	
Età (anni)	41,6±6,8	66,7±13,1	70,0±10,2	<0,0001
Sesso (% maschi)	57,6	56,5	57,2	0,0003
Nuove diagnosi (%)	25,3	9,9	4,9	<0,0001
Durata DM2 (anni)	3,0±2,8	10,1±8,9	12,9±9,5	<0,0001
BMI	25,6±2,8	27,0±4,5	30,0±5,5	<0,0001
Fumo	0,0	7,6	19,2	<0,0001
HbA1c (%)	7,3±1,7	7,1±1,3	7,2±1,2	0,002
Pressione arteriosa (mmHg)				
Sistolica	116,4±11,2	130,1±17,0	136,5±18,3	<0,0001
Diastolica	73,3±7,7	75,9±9,2	76,9±9,7	<0,0001
Colesterolo totale (mg/dl)	175,1±31,2	174,0±33,9	167,1±38,8	<0,0001
Colesterolo LDL (mg/dl)	97,8±20,6	97,2±27,8	91,0±32,7	<0,0001
Colesterolo HDL (mg/dl)	48,5±13,2	51,1±13,7	48,1±12,7	<0,0001
Trigliceridi (mg/dl)	135,8±106,0	125,8±78,1	141,1±81,6	<0,0001
Albuminuria (%)	0,0	0,0	39,5	<0,0001
eGFR <30 ml/min/1,73mq (%)	0,0	0,0	8,8	<0,0001
Terapia anti-iperglicemizzante				
Metformina	72,0	71,1	69,0	<0,0001
DPPIV-i	13,3	19,8	21,5	<0,0001
Sulfaniluree	7,7	15,9	16,3	<0,0001
Glinidi	1,2	3,6	3,7	<0,0001
SGLT2-i	8,5	7,7	10,0	<0,0001
Glitazonici	3,1	4,0	4,4	<0,0001
Acarbose	1,1	2,0	2,5	<0,0001
GLP1-RA	2,4	3,9	6,4	<0,0001
Insulina	27,6	24,4	34,5	<0,0001
Schema terapeutico per il diabete				
Monoterapia orale	38,1	35,7	27,4	<0,0001
Duplice terapia orale	19,2	23,0	21,7	<0,0001
Tre o più farmaci orali	3,3	6,0	6,5	<0,0001
GLP1-RA ± altri farmaci	2,4	3,9	6,4	<0,0001
Insulina + farmaci orali	12,8	12,8	19,1	<0,0001
Terapia insulinica multiiniezione	14,5	10,9	14,2	<0,0001
Trattati con antiipertensivi (%)	0,0	32,9	80,4	<0,0001
Trattati con ipolipemizzanti (%)	0,0	18,0	72,6	<0,0001
Retinopatia (%)	0,0	0,0	26,4	<0,0001
Non proliferante	0,0	0,0	19,5	
Pre-proliferante	0,0	0,0	1,9	
Proliferante	0,0	0,0	1,8	
Laser-trattata	0,0	0,0	2,6	
Oftalmopatia	0,0	0,0	0,2	
Cecità	0,0	0,0	0,3	
Pregresso infarto del miocardio (%)	0,0	0,0	9,5	<0,0001
Pregresso ictus (%)	0,0	0,0	3,3	<0,0001
Malattia cardiovascolare accertata (%)	0,0	0,0	18,7	<0,0001
Dialisi (%)	0,0	0,0	0,3	<0,0001

Tabella 4 | Indicatori di qualità dell'assistenza nella popolazione con DM2 in relazione al rischio cardiovascolare. I valori rappresentano la media±DS o la percentuale.

CARATTERISTICHE	RISCHIO MODERATO	RISCHIO ELEVATO	RISCHIO MOLTO ELEVATO	P
HbA1c ≤7,0%	57,4	58,0	51,6	<0,0001
HbA1c >8,0%	22,3	16,1	18,4	<0,0001
Pressione arteriosa ≥140/90 mmHg	0,0	31,0	50,8	<0,0001
Colesterolo LDL <100 mg/dl (%)	49,8	54,7	65,6	<0,0001
Colesterolo LDL ≥130 mg/dl (%)	0,0	9,1	13,1	<0,0001
Soggetti con HbA1c ≤7,0%, con C-LDL <100 mg/dl e con PA <140/90 mmHg (%)	31,0	24,3	18,6	<0,0001
BMI ≥30 kg/m ²	0,0	14,7	46,6	<0,0001
Soggetti non trattati con insulina nonostante valori di HbA1c ≥9,0%†	39,2	38,4	25,5	<0,0001
Soggetti con HbA1c ≥9,0% nonostante il trattamento con insulina (%)††	31,6	18,2	15,7	<0,0001
Soggetti non trattati con antiipertensivi nonostante valori di PA ≥140/90 mmHg (%)§	n.a.	48,2	22,5	<0,0001
Soggetti con PA≥140/90 mmHg nonostante il trattamento con antiipertensivi (%)§§	n.a.	46,8	48,8	<0,0001
Soggetti non trattati con ipolipemizzanti nonostante valori di C-LDL ≥130 mg/dl (%)*	n.a.	60,1	45,5	<0,0001
Soggetti con C-LDL ≥130 mg/dl nonostante il trattamento con ipolipemizzanti (%)**	n.a.	16,9	9,7	<0,0001
Soggetti con evento CV pregresso (infarto e/o ictus) in terapia antiaggregante piastrinica (%)	n.a.	n.a.	76,1	-
Score Q medio	32,2±6,8	30,1±7,6	28,2±8,3	<0,0001
Soggetti con Score Q < 15 (%)	0,0	1,6	4,1	<0,0001
Soggetti con Score Q > 25 (%)	74,0	66,1	59,4	<0,0001

† Denominatore rappresentato da tutti i soggetti con HbA1c ≥9,0%

†† Denominatore rappresentato da tutti i soggetti trattati con insulina

§ Denominatore rappresentato da tutti i soggetti con PA ≥140/90 mmHg

§§ Denominatore rappresentato da tutti i soggetti trattati con anti-ipertensivi

* Denominatore rappresentato da tutti i soggetti con C-LDL ≥130 mg/dl

** Denominatore rappresentato da tutti i soggetti trattati con ipolipemizzanti

n.a. Non applicabile

HbA1c >8,0% e più elevata la quota di soggetti con colesterolo LDL <100 mg/dl, ad indicare una maggiore attenzione ai pazienti a rischio più elevato. Di converso, in questo gruppo è alta la quota di pazienti con valori pressori elevati, così come la quota di soggetti obesi.

Gli indicatori di intensità terapeutica ribadiscono una maggiore attenzione ai soggetti a rischio più elevato, fatta salva la percentuale molto alta di pazienti con valori pressori inadeguati nonostante la terapia antiipertensiva.

I dati relativi allo score Q documentano punteggi medi più bassi nelle classi di rischio cardiovascolare più elevato. In tutte le fasce risulta molto bassa la quota di soggetti con score Q <15.

Conclusioni

Questa analisi ha dimostrato che la maggior parte dei soggetti sia con DM1 e DM2 ha un rischio cardiovascolare molto elevato. Solo meno di un quinto dei soggetti con DM2 ha avuto un precedente evento cardiovascolare maggiore, mentre gli altri erano a rischio molto elevato a causa della presenza di diversi fattori di rischio di danno d'organo. Pertanto, la popolazione di persone con DM2 necessita non solo di prevenzione secondaria ma soprattutto di prevenzione cardiovascolare primaria. L'analisi ha permesso di definire le caratteristiche dei soggetti della classe di rischio moderato (età media bassa,

breve durata del diabete, BMI basso). L'analisi delle terapie farmacologiche ha evidenziato un inaspettato sottoutilizzo delle classi di farmaci ipoglicemizzanti in grado di offrire protezione cardiovascolare, in particolare GLP1-RA e SGLT2-i. Considerato che i dati analizzati si riferiscono all'anno 2018 è auspicabile che le evidenze di riduzione del rischio CV con GLP1-RA e SGLT2-i abbiano intanto favorito una più decisa adozione di questi farmaci per la prevenzione CV primaria e secondaria.

La valutazione del livello di qualità dell'assistenza ha mostrato che esistono diverse aree di intervento su cui indirizzare l'azione terapeutica e preventiva. L'intervento su fattori di rischio modificabili come BMI e fumo dovrebbe essere maggiormente preso in considerazione durante la pratica clinica. Il riscontro di una grande percentuale di soggetti con valori di pressione arteriosa elevata nella classe di rischio molto alta richiede un'azione più ampia da parte del diabetologo, il quale dovrebbe essere responsabile non solo della gestione dei livelli glicemici ma anche delle terapie e della prevenzione legate ad altre co-patologie. È auspicabile l'uso più frequente di farmaci ipoglicemizzanti con documentati effetti cardiovascolari positivi. La stratificazione secondo rischio cardiovascolare potrebbe anche sensibilizzare le parti interessate all'identificazione di percorsi diagnostico-terapeutici cardiovascolari più efficienti.

Lo studio è stato condotto con il contributo non condizionante di AstraZeneca.

Bibliografia

- Emerging Risk Factors C, Sarwar N, Gao P, Seshasai SR, Gobin R, Kaptoge S, et al. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. *Lancet* 375:2215–22, 2010.
- Gu K, Cowie CC, Harris MI, Mortality in adults with and without diabetes in a national cohort of the U.S. population, 1971–1993, *Diabetes Care* 21:1138–45, 1998.
- Rawshani A, Sattar N, Franzén S, et al. Excess mortality and cardiovascular disease in young adults with type 1 diabetes in relation to age at onset: a nationwide, register-based cohort study. *Lancet* 392:477–486, 2018.
- Gregg EW, Zhuo X, Cheng YJ, Albright AL, Narayan KM, Thompson TJ. Trends in lifetime risk and years of life lost due to diabetes in the USA, 1985–2011: a modelling study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2:867–74, 2014.
- Haffner SM, Lehto S, Ronnema T, Pyorala K, Laakso M. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction, *N Engl J Med* 339:229–34, 1998.
- National Cholesterol Education Program Expert Panel on Detection E. Treatment of High Blood Cholesterol in A, Third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (adult treatment panel III) final report. *Circulation* 106:3143–421, 2002.
- Expert Panel on Detection E, Treatment of High Blood Cholesterol in A, Executive summary of the third report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (adult treatment panel III). *JAMA* 285:2486–97, 2001.
- Bulugahapitiya U, Siyambalapatiya S, Sithole J, Idris I. Is diabetes a coronary risk equivalent? Systematic review and meta-analysis. *Diabet Med* 26:142–8, 2009.
- Rana JS, Liu JY, Moffet HH, Jaffe M, Karter AJ. Diabetes and prior coronary heart disease are not necessarily risk equivalent for future coronary heart disease events, *J Gen Internal Med* 31:387–93, 2016.
- Kramer CK, Zinman B, Gross JL, Canani LH, Rodrigues TC, Azevedo MJ, et al. Coronary artery calcium score prediction of all cause mortality and cardiovascular events in people with type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis. *BMJ (Clinical research ed)* 346:1654, 2013.
- Raggi P, Shaw LJ, Berman DS, Callister TQ. Prognostic value of coronary artery calcium screening in subjects with and without diabetes. *J Am Coll Cardiol* 43:1663–9, 2004.
- Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, et al. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J* 41:255–323, 2020.
- Rossi MC, Nicolucci A, Arcangeli A, Cimino A, De Bigontina G, Giordà C, Meloncelli I, Pellegrini F, Valentini U, Vespasiani G. Associazione Medici Diabetologi Annals Study Group. Baseline quality-of-care data from a quality-improvement program implemented by a network of diabetes outpatient clinics. *Diabetes Care* 31:2166–8, 2008.
- De Berardis G, Pellegrini F, Franciosi M, Belgiglio M, Di Nardo B, Greenfield S, Kaplan SH, Rossi MC, Sacco M, Tognoni G, Valentini M, Nicolucci A. 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* 18:57–65, 2008.
- Rossi MC, Lucisano G, Comaschi M, Coscelli C, Cucinotta D, Di Blasi P, Bader G, Pellegrini F, Valentini U, Vespasiani G, Nicolucci A. AMD-QUASAR Study Group. Quality of diabetes care predicts the development of cardiovascular events: results of the AMD-QUASAR study. *Diabetes Care* 34:347–52, 2011.
- Ceriello A, Rossi MC, De Cosmo S, Lucisano G, Pontremoli R, Fioretto P, Giordà C, Pacilli A, Viazzì F, Russo G, Nicolucci A. AMD-Annals Study Group. Overall Quality of Care Predicts the Variability of Key Risk Factors for Complications in Type 2 Diabetes: An Observational, Longitudinal Retrospective Study. *Diabetes Care* 42:514–519, 2019.

