# 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-

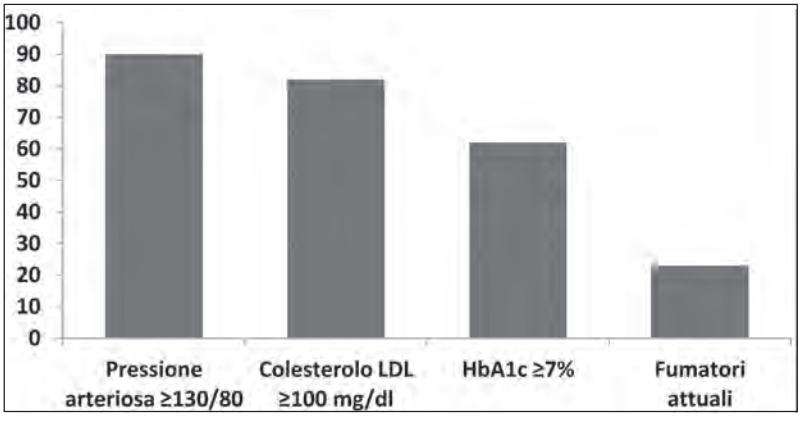



**Fig. 11.1** Percentuale di pazienti che non raggiunge gli obiettivi indicati dalle linee guida[1].

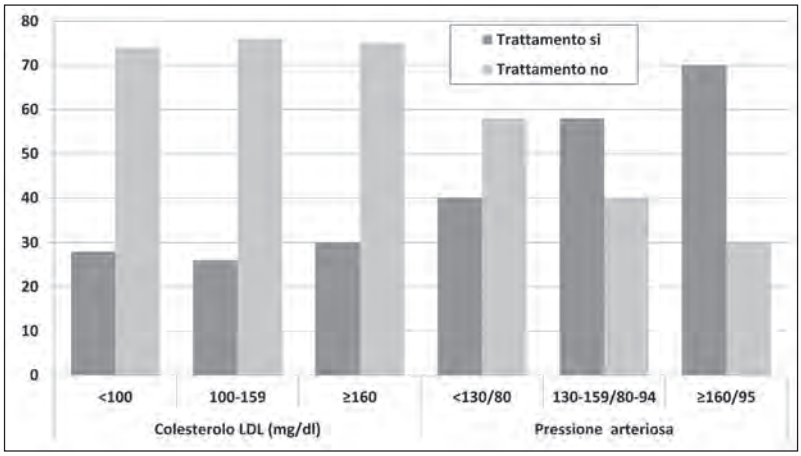



**Fig. 11.2** Percentuale di pazienti trattati con ipolipemizzanti secondo i valori di colesterolo LDL o con antipertensivi secondo i valori di pressione arteriosa[1].

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].

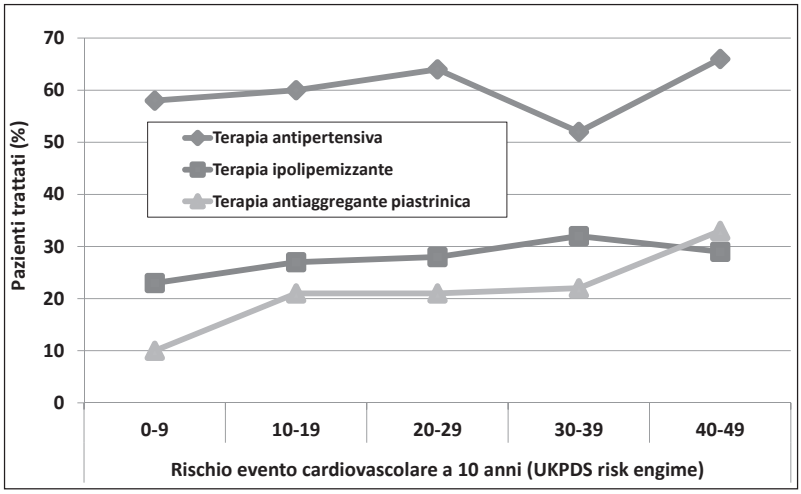



**Fig. 11.3** Percentuale di pazienti trattati con farmaci antipertensivi, ipolipemizzanti o antiaggreganti in relazione al rischio di eventi CV a 10 anni.

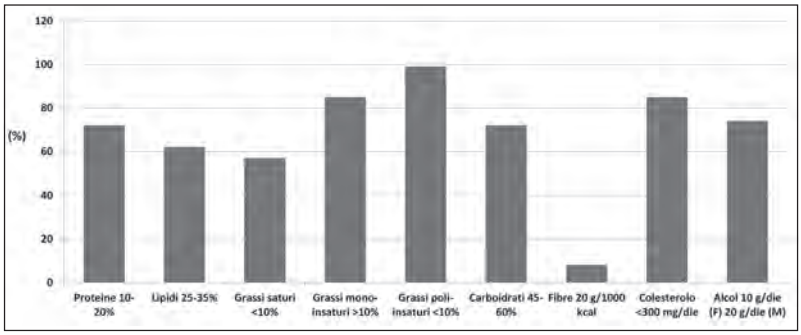



**Fig. 11.4** Percentuale di pazienti che rispettano le raccomandazioni dietetiche (DNSG 2004)[9].

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.

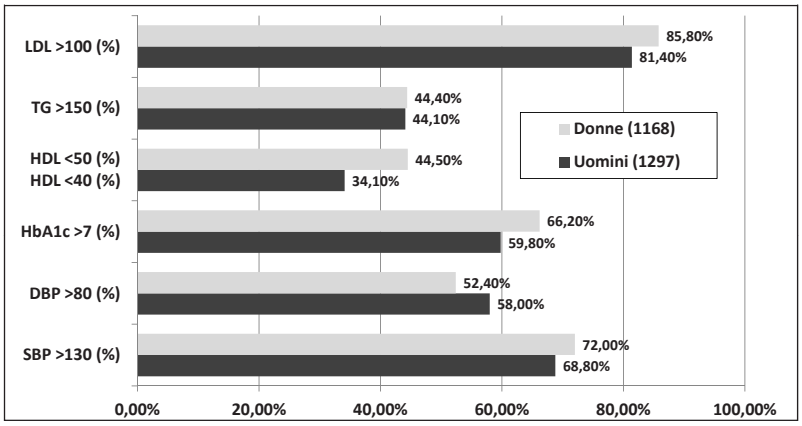



**Fig. 11.5** Proporzione di uomini e donne che non raggiungono i target terapeutici.

**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.